Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 52 suplemento 2 2014 ISSN 0443-5117

50 años de pediatría, investigación y atención

El primer hospital pediátrico de la seguridad social mexicana
Silvestre Frenk

Epidemiología de las infecciones nosocomiales en neonatos
Eladia Josefa García *et al.*

Factores de riesgo para reflujo gastroesofágico
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola *et al.*

Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas
Javier Enrique López-Aguilar *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

vol. 52 suplemento 2 2014

DIRECTOR GENERAL
José Antonio González Anaya

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
Javier Dávila Torres

JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
Germán Enrique Fajardo Dolci

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD
Salvador Casares Queralt

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN EDUCATIVA
Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García

JEFE DE EDITORES
Manuel Ramiro H.

EDITOR
Francisco Espinosa Larrañaga

EDITORES ASOCIADOS
Arturo Fajardo Gutiérrez
María Gabriela Liceaga Craviotto
Laura del Pilar Torres Arreola
Olga Lidia Vera Lastra

EDITORES HUÉSPEDES
Eduardo Almeira Gutiérrez
María Elena Yuriko Furuya Meguro
Israel Grijalva Otero

CONSEJEROS EMÉRITOS
Silvestre Frenk Freund
Jesús Kumate Rodríguez
Alberto Lifshitz

CONSEJO EDITORIAL
Héctor G. Aguirre Gas
Petróleos Mexicanos
César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
Víctor Hugo Borja Aburto
Instituto Mexicano del Seguro Social
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina
Carlos Lavalle Montalvo
Universidad Nacional Autónoma de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina
Arturo Zárate Treviño
Instituto Mexicano del Seguro Social

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL
Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño A.
EE.UU.
Fernando Arias,
Jaime Davison,
Horacio Jinich Brook,
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Marruecos
Carlos Campillo Artero
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL
Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Instituto Mexicano del Seguro Social
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Mexicano del Seguro Social
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio Mexicano de Medicina Interna
Alejandro Reyes Fuentes
Academia Mexicana de Cirugía
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social
Niels Wacher Rodarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
Lydia Estela Zerón Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social

CONSEJO ADMINISTRATIVO
María Edit Romero Hernández

VERSIÓN ELECTRÓNICA
Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN
Gabriela Ramírez Parra
Iván Álvarez Hernández

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera
Ruth Jiménez Segura

BIBLIOTECÓLOGOS
David J. Espinosa Almaguer
Ana María López Jasso
Alicia Zavala Delgadillo

ASISTENTE EJECUTIVA
Ivon Luna Robles

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 D. F. México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 23 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 2 de julio de 2014. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883
CARACTERÍSTICA: 229441116 ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52 Supl 2:S1-120
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono y fax: (55) 5761 2325
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

Impresa por: Impresiones Precisas Alfer, S. A. de C. V. Domicilio: Nautla 161, bodega 8, col. San Juan Xalpa, Del. Iztapalapa, 09850 México, D. F. Teléfonos: (55) 5866 5090; 5866 5095

En este número
In this issue

La imagen

En portada: *Historia,* 2014
Por Ruth Jiménez Segura

Editorial
Editorial

S4
Al primigenio hospital pediátrico de la seguridad social mexicana
To the primeval hospital for children of the Mexican social security system
Silvestre Frenk

Homenaje
Tribute

S6
Silvestre Frenk, el médico-investigador que eligió como reto la salud de los niños
Silvestre Frenk, the medical researcher who took up the children´s health as a challenge
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola

Infectología pediátrica
Pediatric infectology

S8
Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza *A* H1N1 La pandemia de 2009 en México
Clinical characteristics of pediatric patients treated for influenza A (H1N1). The 2009 pandemic in Mexico
Yazmín del Carmen Fuentes-Pacheco,
Eric Moisés Flores-Ruiz,
Fortino Solórzano-Santos,
Abigail Meza-Chávez, Irma Zamudio-Lugo,
José Guillermo Vázquez-Rosales,
María Guadalupe Miranda-Novales

S16
Colonización por *Candida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales
Colonization by Candida in a neonatal intensive care unit
Amilcar Caballero-Trejo,
Carlos Eduardo Aguirre-Morales,
Gloria M. González-González,
Dzoara Cortés-Palma,
María Guadalupe Miranda-Novales

S24
Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre
Serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, neutropenia and fever
Daniel Octavio Pacheco-Rosas,
Ana Celia Huelgas-Plaza,
María Guadalupe Miranda-Novales

S30
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales
Epidemiology of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit
Heladia García,
Ángeles Nahima Martínez-Muñoz,
Leoncio Peregrino-Bejarano

S38
Infecciones nosocomiales. Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico
Nosocomial infections. Trends over a 12 year-period in a pediatric hospital
Irma Zamudio-Lugo,
Guadalupe Judith Espinosa-Vital,
Roberta Rodríguez-Sing,
Claudia Josefina Gómez-González,
María Guadalupe Miranda-Novales

S44
Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico
Antimicrobial resistance in uropathogens isolated from hospitalized children
Araceli Pérez-Pérez,
Leoncio Peregrino-Bejarano,
Martha Camacho-Velázquez,
María Guadalupe Miranda-Novales

Psicoterapia pediátrica
Pediatric psychotherapy

S50
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer
Music as an adjuvant treatment for anxiety in pediatric oncologic patients
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,
Octavio René Herrera-Zaragoza,
Leonel Jaramillo-Villanueva,
Armando Anaya-Segura

Cirugía pediátrica
Pediatric surgery

S56
Riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo en neonatos operados de hernia diafragmática congénita
Risk factors for the development of severe gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia surgery
David Soto-Herrera, Ileana Campos-Lozada,
José Raúl Vázquez-Langle,
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola

S62
Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig
Mortality-associated factors in pediatric patients with Blalock-Taussig shunt
Perla Roxana Aguilar-Segura,
César Lazo-Cárdenas,
Lydia Rodríguez-Hernández,
Horacio Márquez-González,
Juan Antonio Giménez-Scherer

S68
Curso clínico y pronóstico de pacientes con urolitiasis en un hospital pediátrico
Clinical course and prognosis of patients with urolithiasis
José Manuel Ubillo-Sánchez,
Jesús Bonilla-Rojas, Luis Alberto Peña,
Jessie Nallely Zurita-Cruz,
Rocío Cárdenas-Navarrete,
Juana Serret-Montoya,
Miguel Ángel Villasís-Keever

S74
Características de pacientes pediátricos con litiasis biliar. Evolución posoperatoria inmediata
Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution
David Espinosa-Saavedra,
Judith Flores-Calderón,
Beatriz González-Ortiz,
Perla Rodríguez-González

S78
Criocirugía adyuvante en el tratamiento del quiste óseo unicameral
Adjuvant cryosurgery in the treatment of unicameral bone cysts
Mario Edgar Tena-Sanabria, Melissa de Jesús Hernández-Hernández, Mario Edgar Tena-González, Juan Manuel Mejía-Aranguré

S82
Riesgo para el desarrollo de sangrado digestivo alto en niños en terapia intensiva
Risk for the development of upper gastrointestinal bleeding in children in an intensive care unit
Glenda Karina Gutiérrez-Gutiérrez,
Miguel Ángel Villasís-Keever,
Beatriz González-Ortiz,
Germán Troconis-Trens,
Dora María Tapia-Monge,
Judith Flores-Calderón

S90
Tumor pineal *anlage* en un niño de 8 meses. Primer caso informado en lengua hispana
Pineal anlage tumor in a 8-month-old boy. The first case reported in Spanish language
Alicia Rodríguez-Velasco,
Alma Griselda Ramírez-Reyes

Pediatría médica
Medical pediatrics

S94
La participación del médico genetista en la consulta pediátrica
The role of the medical geneticist in the pediatric consultation
María Antonieta de Jesús Araujo-Solís,
Juan Carlos Huicochea-Montiel,
Felipe Vázquez-Estupiñán

S98
Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas
Chromosomal imbalances and survival in patients with astrocytomas
Enrique López-Aguilar,
Ana Rioscovian-Soto,
Yadira Betanzos-Cabrera,
Ruth Ruiz-Esparza,
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola

S110
El registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos. Distancia interelectrodos en niños sanos
The record of sensitive nerve action potentials. Interelectrode distance in healthy children
Jaime Arango-Aguilar,
María Inés Fraire-Martínez,
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola

S114
Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia
Menstrual pattern characteristics in female adolescents with epilepsy
Juana Serret-Montoya,
Miguel Ángel Villasís-Keever,
Sandra Ríos-Zúñiga,
Gerardo Sánchez-Vaca,
Jessie Nalley Zurita-Cruz,
Abigail Hernández-Cabezza

Clic en los títulos

Pediatría médica

S104
La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos
Hyperglycemia as a risk factor for mortality in critically ill neonates
Horacio Márquez-González, Mireya Cleotilde Muñoz-Ramírez, Miguel Ángel Ramírez-García, María Fernanda Pineda-Frutos, Claudia Hernández-Ramírez, Antonio Rafael Villa-Romero, Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola

Al primigenio hospital pediátrico de la seguridad social mexicana

To the primeval hospital for children of the Mexican social security system

The Law that led to the foundation of the Seguro Social was enacted on December 31st 1942, and later it was amended in 1945 to give rise to the Instituto Mexicano del Seguro Social. The first 10 years were characterized by the integration and acceptance of healthcare services from the social security point of view. In the 50s, with the construction of the Hospital La Raza, and in the 60s, with the construction of the Centro Medico Nacional, an expansion took place with the creation of several specialty units. The Hospital de Pediatría from the Centro Médico Nacional was one of them. A brief historical description of its origins is presented, and most importantly, of the impact it had on Mexican medicine.

Keywords: Hospital planning, History of medicine, Pediatric hospitals

El día 31 de diciembre de 1942 se promulgó la ley que dio lugar a la fundación del Seguro Social y posteriormente en 1945 se modificó para dar lugar al Instituto Mexicano del Seguro Social. Los primeros 10 años se caracterizaron por la integración y aceptación de servicios de salud desde la visión de la seguridad social. En la década de 1950, con la edificación del Hospital La Raza, y en la década de 1960, del Centro Médico Nacional, se llevó a cabo la expansión y creación de unidades de especialidades. El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional fue uno de ellos. Se presenta una breve descripción histórica de sus orígenes y, sobre todo, del impacto que tuvo en la medicina mexicana.

Palabras clave: Planificación hospitalaria, Historia de la medicina, Hospitales pediátricos

Silvestre Frenk[a]

[a]Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud

Distrito Federal, México

Comunicación con: Silvestre Frenk
Correo electrónico: sfrenk23@hotmail.com

Recibido: 18/02/2014
Aceptado: 02/05/2014

Transcurridos los primeros 20 años de existencia del Instituto Mexicano del Seguro Social, dos eran sus principales departamentos pediátricos de avanzado nivel nosocomial, uno médico y otro quirúrgico, correspondientes al entonces denominado Hospital de La Raza. Ambos estaban encabezados por el inolvidable maestro Rogelio H. Valenzuela y eran poderosos imanes para el adiestramiento en materia pediátrica, en todos sus niveles pedagógicos y en los estrictamente científicos. Ahí se gestó el principal texto nacional de pediatría, cuya vigencia se prolongó por muchos años.

En la concepción original del Centro Médico Nacional, de la entonces Secretaría de Salud y Asistencia y en construcción durante la década de 1950, no se incluía otro hospital para niños ya que se disponía del prestigiado Hospital Infantil de México, que ocupaba, y aún lo hace, un lado del gran predio en el que se levantaba el Centro Médico Nacional.

En cambio, al Instituto Mexicano del Seguro Social, una vez que fue cancelada la construcción de otro gran centro hospitalario en la colonia Narvarte, le importaba disponer de un avanzado hospital de niños para atender las necesidades de la población del sur y el poniente del valle de México. Para tal fin se prestaba, así ya estuviera avanzada su construcción, el airoso edificio amorosamente planeado, diseñado y supervisado por autoridades y todo el equipo humano del primer Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Perderlo representó un duro golpe para esa institución, que —si bien en el siguiente periodo gubernamental sería

generosamente compensada— sufrió resentimientos y dolorosas rupturas de entrañables amistades y de hasta entonces sólidas alianzas académicas.

Decidida y consolidada la creación de la nueva unidad hospitalaria, se había propuesto el ambicioso nombre de Hospital General Pediátrico, con la idea de presentar la amplia gama de su campo de acción, que abarca las etapas desde el nacimiento hasta la terminación de la adolescencia.

La remodelación del edificio fue ardua, costosa y dolorosa. Vimos desaparecer las bellas fachadas ornadas con mosaicos que proyectaban coloridas mazorcas de maíz, y en su lugar surgieron corredores adosados al exterior del edificio, destinados a conectar las salas distantes, así como patios interiores ajardinados, para proporcionar mayor claridad y ventilación a las salas de hospitalización y a los laboratorios. Fueron muchas las modificaciones a la construcción original. Años después se dotaría al edificio de una escalera para escape, que solo tuvo uso el fatídico 19 de septiembre de 1985.

Fue designado director fundador el afamado profesor Federico Gómez Santos, quien 20 años lo había sido del Hospital Infantil de México. Un mes después, el 15 de marzo de 1963, tuvo lugar la solemne inauguración del nuevo Hospital de Pediatría por el presidente Adolfo López Mateos —junto con la de unidades que no habían entrado en servicio dos años antes por no haber estado terminadas.

Para su nueva responsabilidad, el maestro Gómez se hizo acompañar por personal de todas la áreas operativas del Hospital Infantil de México, incluidas las jefaturas. Como parte del personal médico-científico nos incorporamos a la nueva unidad, además del maestro Gómez, dos directivos más, cinco jefes de servicio, cinco investigadores, tres residentes, nueve sub-residentes, cinco internos (en la terminología entonces en boga) y 13 médicos externos. Otra parte del personal médico, de enfermería, trabajo social y de laboratorio procedía de otras unidades del propio Instituto Mexicano del Seguro Social, particularmente del Departamento de Pediatría del Hospital de La Raza.

De la sangría de personal que sufriera el Hospital Infantil de México —que directivos de alto rango han catalogado como cisma—, nuestra alma máter pronto se repuso, porque para las instituciones, como para los árboles añosos, toda poda es benéfica. También se llegó a hablar de trasplante y simbiosis.

A partir de enero de 1963, la mayor parte del futuro plantel de jefes de servicio comenzó a reunirse en el área que se destinaría a la consulta externa, para organizar los servicios y formular los programas de trabajo. De tal forma, para el día de la inauguración oficial ya había comenzado el ingreso de los pequeños pacientes.

A la par de esas juntas, en muchos de nosotros surgió un extraño reajuste emocional. De ahí en adelante, en el venerado maestro Federico Gómez veríamos más al respetado y querido compañero de andanzas, que al severo y temido, cuando para ello había motivo, jefe de antes. Porque esa era la tesitura, el clima afectivo que la nueva encomienda generaba en el grupo, en el que la sana ironía prevalecía sobre las inevitables tensiones y rispideces. Testimonio de ello fue la institución del premio anual “Nauyacas”, en sus categorías oro y plata, otorgado por votación a quienes supuestamente habían emitido mayor veneno durante el año, el cual era anunciado durante una cena, costumbre que persistió hasta que el hospital sucumbió en el terremoto de 1985. La cohesión sentimental se mantuvo incluso durante el histórico conflicto médico de 1964-1965, que polarizó a nuestro conglomerado profesional.

Entre todos pudimos modelar el espíritu y la naturaleza de nuestro nuevo *locus* profesional. Había quedado implantada una continuidad conceptual y laboral con nuestros previos cometidos institucionales. El mismo espíritu de trabajo, la misma disciplina, casi de corte militar, pero entendida y adaptada a la ya entonces gigantesca maquinaria de la seguridad social mexicana, ahora plasmada en un conjunto de establecimientos hospitalarios, magníficamente coordinado por el eminente profesor Bernardo Sepúlveda, con su característico e irrepetible estilo académico e institucional.

En el Hospital de Pediatría se mantuvo el sistema de salas especializadas, algunas con laboratorios para investigación, para que nadie olvidara que el objeto de sus afanes académicos eran los pequeños seres en busca de la salud perdida. El estado en materia de procedimientos de laboratorio así lo permitía entonces. Se equiparon numerosas aulas y salas de seminarios, para el adiestramiento del nuevo personal residente. Para el cuerpo médico responsable no hubo hiato alguno, ni necesidad de adoctrinamiento específico o adiestramiento técnico. Quedó así constituido un nuevo núcleo de la entonces sólida escuela pediátrica mexicana, con originales planteamientos, propósitos y realizaciones. Una nueva estrella había nacido en el firmamento de la seguridad social mexicana.

Silvestre Frenk, el médico-investigador que eligió como reto la salud de los niños

Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola[a]

En su denominación, el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" representa el reconocimiento a tan distinguido médico, por su destacada trayectoria, vocación de servicio, aportación científica, gestión directiva y formación de numerosas generaciones de pediatras, las cuales han contribuido a mejorar la atención a los derechohabientes

Recibido: 08/05/2014
Aceptado: 28/05/2014

El lunes 28 de octubre de 2013, la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI recibió el nombre del doctor Silvestre Félix Frenk Freund. El doctor Frenk es, sin duda, merecedor de dicha distinción, por su extraordinaria inteligencia, su trayectoria académica, su simpatía y su gran calidez humana.

El doctor Silvestre Frenk nació en Hamburgo, Alemania, el 10 de julio de 1923. Hijo primogénito del también doctor Ernesto Augusto Frenk Loewengard y de la escritora y traductora Mariana Elena Freund Pick. A los seis años de edad, la familia Frenk emigró a México; su lugar de desembarque fue el puerto de Veracruz, en abril de 1930. Estudió su educación media en la Escuela Secundaria 3 y el bachillerato en la Escuela Nacional Preparatoria de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ingresó a la Escuela Nacional de Medicina en 1941, el internado de pregrado lo llevó a cabo en el Hospital General de México y realizó su servicio social en el Ingenio Puruarán, en Michoacán. Se graduó con honores en 1948.

Desde estudiante inició su interés por la investigación científica, por lo que se unió al grupo de antropología física del doctor José Gómez Robleda, cuya línea de trabajo era la relación del tipo físico humano con el sistema endocrino. Su tesis de pregrado versó acerca del contenido estrogénico de los quistes de ovarios humanos, bajo la dirección del doctor José Pedro Arzac. Al siguiente año contrajo matrimonio con Alicia Josefina Mora Alfaro, química farmacobióloga tabasqueña.

El joven matrimonio se trasladó, becado, al Jefferson Medical College, en Filadelfia, para que el doctor Frenk se adiestrara en endocrinología clínica y experimental bajo la tutela del doctor Karl E. Paschkis y, posteriormente, con el profesor Lawson Wilkins, en el Hospital Johns Hopkins, en Baltimore.

Regresó a México a trabajar en el Hospital Infantil de México, originalmente como consultante honorario, en donde comenzó la atención endocrinológica a niños, que en aquella época aún no existía como especialidad en nuestro país. Ahí, el doctor Silvestre Frenk se unió al Grupo de Estudio de la Desnutrición en el Niño, encabezado por el ilustre doctor Federico Gómez Santos. Este grupo propuso la clasificación de la desnutrición infantil en tres grados según la magnitud del déficit de peso respecto al esperado para la edad del paciente. Otras aportaciones de este grupo fueron las investigaciones acerca de los trastornos metabólicos relacionados con la desnutrición infantil, específicamente el desequilibrio electrolítico.

[a]Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola
Correo electronico: ana.sepulvedav@imss.gob.mx

En 1953 obtuvo la prestigiosa beca de la empresa famacéutica E. R. Squibb, para realizar estudios de bioquímica avanzada en el Hospital de Niños de la Universidad de Harvard, bajo la égida del profesor Jack Metcoff. Ahí desarrolló el método para producir síndrome nefrótico experimental mediante el aminonucleósido de puromicina, que continúa en uso a casi 60 años de su descripción. A su regreso a México aplicó sus nuevos conocimientos al estudio de la composición del niño gravemente desnutrido, en larga colaboración con el profesor Metcoff. Durante 1967 tuvo un periodo sabático con el profesor Andrea Prader, en el Kinderspital de Zúrich, en Suiza. No conforme con todo lo anterior, en 1959 obtuvo el grado de maestro en Salud Pública por la Escuela de Salubridad de México.

Su historia en el Instituto Mexicano del Seguro Social se inició en 1963, cuando, junto con el doctor Federico Gómez Santos, dejó el Hospital Infantil de México para poner en funcionamiento el nuevo Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, donde se desempeñó como jefe del Departamento de Endocrinología y Nutrición y colaboró con el desarrollo de otras disciplinas médicas pediátricas, como la genética y la gastroenterología. Fue director de ese hospital en el periodo de 1971 a 1974, para posteriormente dedicarse a la investigación del raquitismo y de los microelementos. En 1982 fue nombrado director de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional. Fue editor fundador de *Archivos de Investigación Médica*, actualmente *Archives of Medical Research*, la revista latinoamericana de mayor impacto científico.

En 1990, el doctor Frenk se integró al Instituto Nacional de Pediatría, en donde inauguró la Subdirección General de Investigación. Fue también director general de dicha institución de 1995 a 1997. Desde ese último año labora como investigador emérito en la Unidad de Genética de la Nutrición del Instituto de Investigaciones Biomédicas, de la Universidad Nacional Autónoma de México, con sede en el Instituto Nacional de Pediatría. Además, participa con los grupos dedicados al estudio de las enfermedades por depósito lisosomal, del angioedema hereditario y del raquitismo carencial. Silvestre Frenk es autor de más de 350 artículos, libros y capítulos de libros.

Fue presidente de la Academia Nacional de Medicina, la Academia Mexicana de Pediatría, la Sociedad Mexicana de Pediatría, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, la Asociación de Investigación Pediátrica y el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría; también fue vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. Fue nombrado académico honorario de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía; es consejero emérito de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* y uno de sus más constructivos críticos.

En 2008, la Universidad Iberoamericana le otorgó el Premio "Miriam Muñoz de Chávez" y en 2009 fue condecorado con la Medalla "Doctor Eduardo Liceaga", máxima distinción que otorga el gobierno mexicano en materia de salud. En 2010, el Instituto Nacional de Migración lo incluyó en el libro *200 mexicanos que nos heredó el mundo*. En 2012 fue galardonado con el Reconocimiento al Mérito Médico, por sus aportaciones científicas en endocrinología, pediatría y nutrición.

Quienes trabajamos en el Hospital de Pediatría nos sentimos orgullosos de que lleve el nombre de tan distinguido médico, pero, sobre todo, porque quienes tenemos el privilegio de conocerlo podemos afirmar que su mayor cualidad es su sencillez y su gran corazón.

Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza A H1N1

La pandemia de 2009 en México

Yazmín del Carmen Fuentes-Pacheco,[a] Eric Moisés Flores-Ruiz,[b] Fortino Solórzano-Santos,[c] Abigail Meza-Chávez,[d] Irma Zamudio-Lugo,[b] José Guillermo Vázquez-Rosales,[a] María Guadalupe Miranda-Novales[e]

Clinical characteristics of pediatric patients treated for influenza A (H1N1). The 2009 pandemic in Mexico

Background: Pandemic influenza *A* (H1N1) virus was first reported in April 2009. The aim of this study is to describe the clinical course of patients with influenza-like illness treated in a tertiary care pediatric hospital.
Methods: Cross-sectional analytical study, encompassing the period from April 2009 to March 2010. Clinical and demographic information was obtained from clinical records. Data analysis was carried out using descriptive statistics, using a univariate analysis with the chi-square test, the exact Fisher test, and the Mann-Whitney U test for quantitative variables.
Results: 240 patients were included, out of which 53.9 % were female; median age was 5 years. Sixty four cases (26.6 %) were confirmed, 38 % had and underlying condition, and 10 % had received the influenza vaccine. One hundred and sixteen patients (48 %) were hospitalized. With regard to mortality, 10 out of 64 confirmed cases died, 3 of the 86 of the disregarded cases, and 2 of 90 without a confirmatory test died ($p < 0.05$). The patients who died started antiviral treatment on day 7; conversely, those who survived started the treatment on day 4 ($p < 0.05$).
Conclusions: Lethality was higher in patients with confirmed infection. Antiviral treatment within the first 48 hours was observed to be essential for patients with risk for the development of complications.

Keywords	Palabras clave
Influenza A virus	Subtipo H1N1 del virus de la
subtype H1N1	influenza A
Pandemics	Pandemias
Pneumonia	Neumonía
Antiviral agents	Antivirales

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

El virus pandémico de la influenza *A* H1N1 fue reportado por primera vez por el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos en abril de 2009.[1] En marzo y abril de ese año se registraron en México brotes de enfermedad respiratoria aguda en varias zonas del país.[2] El 23 de abril, la Secretaría de Salud de México comunicó a la Organización Panamericana de la Salud varios casos confirmados de enfermedad respiratoria grave debida a infección por el virus de la influenza tipo *A* H1N1 de origen porcino, en los estados de Oaxaca, Distrito Federal, San Luis Potosí y Baja California. El estudio genético de estos virus confirmó su homología genética con la cepa reportada en California.[3] En China, los primeros tres casos se diagnosticaron entre el 10 y 15 de mayo de ese año.[4] Finalmente, el 11 de junio, la Organización Mundial de la Salud estableció la fase 6 de alerta pandémica tras constatar la existencia de transmisión elevada y sostenida del virus en el mundo.[5] Todos los virus pandémicos de influenza *A* H1N1 2009 tienen similitud antigénica y genética con el virus A/California/7/2009.[6]

En México, la pandemia se presentó en tres olas: en primavera, del 1 de abril al 20 de mayo; en verano, del 21 de mayo al 1 de agosto; y la tercera, en otoño, del 2 de agosto al 31 de diciembre 2009.[7] Con los primeros datos se estimó que la severidad era comparable a la de 1957 y la transmisibilidad superior a la de la influenza estacional.[8] Entre 2010 y 2011, la actividad de la pandemia disminuyó, sin embargo, en la temporada del invierno de 2011 a 2012 hubo un incremento en el número de casos: hasta el 16 de marzo de 2012 se habían registrado 6567 casos, de los cuales 5876 fueron por el virus pandémico de la influenza *A* H1N1 2009, con 229 defunciones.[9]

A pesar del número de casos registrados en los niños, la mayoría de las publicaciones describen el comportamiento de la enfermedad predominantemente en pacientes adultos. El primer reporte, realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

[a]Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 48 San Pedro Xalpa
[b]Departamento de Infectología, Hospital de Pediatría
[c]Dirección Médica, Hospital de Pediatría
[d]División de Epidemiología Hospitalaria, Hospital de Cardiología
[e]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud

[b,c,d,e]Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correo electrónico: guadalumiranda@terra.com.mx

Resumen

Introducción: en abril de 2009 se informó por primera vez del virus pandémico de la influenza *A* H1N1. El objetivo del presente estudio es describir el curso clínico de los pacientes atendidos con enfermedad tipo influenza en un hospital pediátrico de tercer nivel.
Métodos: estudio transversal analítico que comprendió el periodo de abril de 2009 a marzo de 2010. La información clínica y demográfica se obtuvo de los expedientes clínicos. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante estadística descriptiva e inferencial, para lo cual se aplicó análisis univariado mediante χ^2, prueba exacta de Fisher y *U* de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.
Resultados: se incluyeron 240 pacientes, 53.9 % del sexo femenino; la mediana de la edad fue de cinco años. Se confirmaron 64 casos (26.6 %), 38 % tenía enfermedad subyacente y 10 % había sido vacunado contra el virus de la influenza. Fueron hospitalizados 116 pacientes (48 %). Respecto a la mortalidad, 10 casos fallecieron de los 64 confirmados, tres de los 86 casos descartados y dos de los 90 que carecían de prueba confirmatoria ($p < 0.05$). Los pacientes que fallecieron iniciaron tratamiento antiviral el séptimo día; por su parte, los que no fallecieron iniciaron el tratamiento en el cuarto día ($p < 0.05$).
Conclusiones: la letalidad fue mayor en los pacientes con infección confirmada. Se observó que el tratamiento antiviral en las primeras 48 horas es esencial para los pacientes con riesgo para desarrollar complicaciones.

de la Secretaría de Salud incluyó datos de 18 pacientes hospitalizados entre el 21 de marzo y el 24 de abril de 2009; en esta serie de casos, cinco pacientes eran menores de 15 años.[10]

En un reporte preliminar del Hospital Infantil de México, de los 367 casos evaluados al inicio de la pandemia (16 de abril al 31 de mayo de 2009), solo se confirmó el diagnóstico en 16 pacientes con enfermedad tipo influenza (5 %), tres pacientes se hospitalizaron y ninguno murió.[11] Entre las series más grandes está la analizada por Libster *et al*.,[12] con 251 niños hospitalizados entre mayo y julio de 2009 en Argentina, el doble de lo registrado para la influenza estacional en 2008. Un segundo reporte del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias incluyó a 36 niños hospitalizados entre marzo y noviembre de 2009, tres de los cuales fallecieron.[13] En el Instituto Mexicano del Seguro Social, entre abril y diciembre de 2009 fueron hospitalizados 3991 pacientes, de los cuales 30.6 % fue menor de 18 años de edad. La tasa de letalidad para este grupo fue de 0.6 %.[14] El oseltamivir y el zanamivir fueron los fármacos recomendados desde el inicio de la pandemia y fueron incorporados a la guía de práctica clínica del Instituto.[15] Todas las publicaciones destacan la importancia del inicio del tratamiento antiviral las primeras 48 a 72 horas, sobre todo en pacientes con enfermedades subyacentes.[14,16,17]

En este estudio se describe el curso clínico de los pacientes con enfermedad tipo influenza atendidos durante la pandemia de influenza *A* H1N1 2009 en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo transversal analítico de los pacientes con enfermedad tipo influenza que acudieron al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre abril de 2009 y marzo de 2010. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del hospital.

Para cada paciente se llenó el formato de captura de casos de enfermedad tipo influenza de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias del Instituto Mexicano del Seguro Social. Al inicio de la pandemia, en los casos en los que se sospechaba la enfermedad se tomó una muestra de secreción respiratoria para la prueba rápida de influenza *A* + *B* (QuickVue, BioMérieux®); durante todo el periodo de estudio se obtuvieron muestras para pruebas confirmatorias. Después de la segunda ola (hasta julio de 2009) solamente se realizó prueba confirmatoria a los pacientes hospitalizados y a uno de cada 10 pacientes ambulatorios, de acuerdo con la indicación de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Hasta mayo de 2009, la confirmación se realizó con la prueba de reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (PCR-TR), en el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica y posteriormente en el Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica del Centro Médico Nacional La Raza. Los pacientes fueron clasificados de la siguiente forma:

- *Caso confirmado*, paciente con prueba de PCR-TR positiva para virus de influenza *A* H1N1 2009.
- *Caso descartado*, paciente con prueba de PCR-TR negativa.
- *Caso probable*, paciente con enfermedad tipo influenza sin resultado de prueba confirmatoria.

Se revisaron los expedientes clínicos para obtener la información demográfica, de enfermedades o condiciones subyacentes, signos y síntomas de la infección, tiempo de evolución, resultados de la prueba rápida, prueba confirmatoria, exámenes de laboratorio, estudios de imagen, tratamiento ambulatorio u hospitalario y desenlace.

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes, incluyendo intervalos de confianza (IC 95 %). Para comparar los grupos se realizó análisis univariado mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher para la comparación de variables cualitativas de acuerdo con el número de casos y *U* de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Resultados

Del 23 de abril de 2009 al 31 de marzo de 2010, 244 pacientes con enfermedad tipo influenza recibieron atención en el Hospital de Pediatría; el análisis incluyó 240 pacientes porque cuatro expedientes no se encontraron. El 63 % de los pacientes fue atendido entre septiembre y noviembre de 2009. La distribución por sexo fue similar, 53.9 % del femenino y 46.1 % del masculino. La edad de los pacientes fue de dos meses a 17 años nueve meses, con una mediana de cinco años. El 52 % era eutrófico, 21 % tenía desnutrición grado II o III, 4 % tenía sobrepeso y 14 %, obesidad. Solo en 18 pacientes se manifestó contacto con un caso sospechoso de influenza (7.5 %).

En 150 pacientes se efectuó la prueba confirmatoria en muestra de exudado faríngeo, nasofaríngeo o aspirado bronquial, de ellos 64 tuvieron resultado positivo (43 %) y 86, negativo. En 85 pacientes se dispuso del resultado de la prueba rápida y de la prueba confirmatoria. En 27, ambas pruebas fueron positivas y en 31 ambas fueron negativas, por lo que la sensibilidad para la prueba rápida fue de 53 %, la especificidad de 91 % y el valor predictivo positivo de 90 %.

De acuerdo con el resultado de la prueba confirmatoria, los pacientes se distribuyeron en los grupos de la siguiente forma:

- Casos confirmados, 64 pacientes.
- Casos descartados, 86 pacientes.
- Casos probables (sin resultado de prueba confirmatoria), 90 pacientes.

No hubo predominio en la distribución por sexo (cuadro I). Los grupos con mayor proporción de pacientes con enfermedades crónicas o subyacentes fueron los de casos confirmados y casos descartados (56 y 55 %, respectivamente). No hubo predominio de pacientes con obesidad en alguno de los grupos. El antecedente de vacunación contra la influenza estacional fue menor a 20 % en todos los grupos. El tiempo entre el inicio del padecimiento y el ingreso al hospital fue similar para los tres grupos; casi la mitad de los pacientes se hospitalizaron (116/240), la mayoría de ellos en el grupo de casos confirmados (67 %) y en el de casos descartados (73 %). Solo 10 de los casos probables se hospitalizaron. La mediana para la estancia hospitalaria fue similar en los tres grupos. El mayor número de defunciones (10 casos) se registró en el grupo de casos confirmados, en comparación con tres de los casos descartados y dos de los casos probables (cuadro I).

Casos confirmados

De los 64 pacientes en los que se confirmó infección por el virus influenza *A* H1N1/ 2009, 8 % se presentó en menores de un año, 30 % en niños de uno a cinco años, 30 % en infantes de seis a 10 años y 32 % en pacientes mayores de 10 años. Se hospitalizaron 43 pacientes y fallecieron 10 (15.6 %). Cinco pacientes tenían obesidad grave y ocho, desnutrición severa. Siete (22.5 %) tenían enfermedad renal terminal, siete (22.5 %) enfermedad hematooncológica y tres (9.6 %), crisis convulsivas. Cuando se comparó a los pacientes que fallecieron con los que no fallecieron, no hubo diferencia estadísticamente significativa en edad, sexo ni presencia de enfermedad crónica o condición subyacente, pero sí en el tiempo entre el inicio del padecimiento e inicio de tratamiento antiviral, que fue de siete días comparado con cuatro días ($p < 0.001$). Los 10 pacientes que fallecieron fueron atendidos en la unidad de terapia intensiva.

Al inicio de la enfermedad, los pacientes que fallecieron presentaron con mayor frecuencia cefalea, dificultad respiratoria y saturación de oxígeno < 80 %; además, las radiografías de tórax tomadas al ingreso fueron anormales en 90 % de los pacientes que fallecieron, en comparación con 52 % de los que no fallecieron, con una diferencia estadísticamente significativa. Los resultados de la biometría hemática mostraron con mayor frecuencia plaquetopenia y linfopenia, con diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes que fallecieron tuvieron cifras más elevadas de creatina fosfocinasa (> 150 UI/L) y deshidrogenasa láctica (> 250 UI/L), con diferencia significativa (cuadro II).

Dos pacientes tuvieron síntomas neurológicos (encefalitis) y dos, afección miocárdica (miocarditis). En siete pacientes, la causa principal de muerte fue el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, en dos el choque séptico secundario a infección por influenza *A* H1N1 2009 y en el otro se atribuyó a hemorragia pulmonar. Solo en una paciente se documentó sobreinfección por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina en la siguiente semana a su ingreso, por lo que al tratamiento se agregó dicloxacilina. En el resto de los pacientes, los cultivos de sangre y aspirado bronquial fueron negativos para bacterias. En un paciente se identificó coinfección con virus sincitial respiratorio *B*. Al inicio del tratamiento se cuantificaron los reactantes de fase aguda (mediante proteína *C* reactiva y velocidad de sedimentación globular), sin que fuera estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que fallecieron. El 80 % de los pacientes que se hospitalizaron recibió cefuroxima además de oseltamivir.

Casos descartados

La prueba de PCR-TR fue negativa en 86 pacientes, de los cuales 55 % tenía una enfermedad crónica o condición subyacente: crisis convulsivas en 11 pacientes (12.7 %), desnutrición grave en nueve (10.4 %), enfermedad hematooncológica en siete (8.1 %), obesidad grave en seis (7 %), asma en tres (3.4 %) y displasia broncopulmonar en tres (3.4 %). Sesenta y tres pacientes fueron hospitalizados, 14 de ellos fueron atendidos en la unidad de terapia intensiva pediátrica. Al comparar el grupo con el de pacientes confirmados no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las enfermedades o condiciones subyacentes, edad, sexo, atención en terapia intensiva, datos clínicos al ingreso, datos anormales en la radiografía de tórax y estancia hospitalaria. Los únicos datos en los que se encontró diferencia estadísticamente significativa fueron las cifras de saturación de oxígeno en la oximetría de pulso ($p < 0.05$), el tratamiento antiviral, que se administró con mayor frecuencia en los casos confirmados (92.2 % en comparación con 64 %, $p < 0.001$) y la letalidad (15.6 % en comparación con 3.4 %, $p < 0.01$) (cuadro III). Tres pacientes fallecieron, uno por neumonía grave más encefalitis viral, uno por neumonía grave más síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y otro por neumonía grave más estado epiléptico.

Casos probables

A 90 pacientes no se les realizó prueba confirmatoria y se clasificaron como casos probables. A 27 se les efectuó prueba rápida y en 10 fue positiva. Solo se hospitalizaron seis pacientes (6.7 %) y ninguno requirió atención en la unidad de terapia intensiva pediátrica. Una tercera parte de los pacientes del grupo tenía enfermedad crónica o condición subyacente. La radiografía fue anormal en 73 % de los pacientes que se hospitalizaron. En comparación con el grupo de casos confirmados, un menor porcentaje de pacientes recibió tratamiento antiviral (92 % comparado con 71 %) y antibacteriano (81 % comparado con 20 %), ambos con diferencia significativa ($p = 0.001$). En este grupo fallecieron dos pacientes.

Discusión

La infección por el virus de la influenza *A* H1N1 2009 se confirmó en 26.6 % de los pacientes que solicitaron atención médica por enfermedad tipo influenza a lo largo de un año desde el inicio de la pandemia; la mayoría de los casos se presentó entre septiembre y noviembre de 2009. En 37.5 % de los pacientes no se contó con resultado de la prueba confirmatoria, debido a que esta se indicó solamente en los pacientes hospitalizados y en uno de cada 10 pacientes ambulatorios después de los primeros meses de la pandemia. Por esta razón, el grupo que se clasificó como casos

Cuadro I Comparación de los casos confirmados con infección por el virus de la influenza *A* H1N1 2009, descartados y probables

	Confirmados (*n* = 64)	Descartados (*n* = 86)	Probables (*n* = 90)
Edad en años (mediana)	6	3	6
Estancia hospitalaria en días (mediana)	6 (1-34)	7 (1-114)	5 (2-8)
Sexo (masculino/femenino)	25/39	40/46	45/45
	%	%	%
Enfermedad crónica o condición subyacente	56.0	55.0	30
Obesidad grave	8.0	7.0	5.0
Desnutrición severa	12.0	10.0	4.0
Antecedente de vacunación contra la influenza estacional	11.0	17.0	3.0
Hospitalización	67.0	73.0	11.0
Atención en la Unidad de Terapia Intensiva	18.7	16.2	0
Defunciones	15.6	3.4	2.2

probables fue el que tuvo el menor número de pruebas efectuadas, ya que muy pocos individuos ameritaron hospitalizarse.

En el estudio de Echevarría *et al*.[16] se reportó una incidencia de casi 50 casos por 100 000 menores de un año y una tasa de 26.54 a 49.28 por 100 000 en menores de 19 años que fueron atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social, desde el inicio del brote epidémico hasta el 31 de julio de 2009. La frecuencia de la enfermedad se atribuyó a la ausencia de anticuerpos protectores ante un virus nuevo, a la falta de reactividad cruzada que podría haberse obtenido por infecciones o inmunizaciones previas con un virus de influenza estacional genéticamente similar,[18] o a factores relacionados con el estado de desarrollo inmunitario y las enfermedades crónicas subyacentes o condiciones concomitantes. En este estudio, 56 % de los pacientes confirmados tenía una enfermedad crónica, en mayor porcentaje patología respiratoria (asma o displasia broncopulmonar), datos semejantes a los informados en Argentina[12] (35 % de los pacientes con infección confirmada y

Cuadro II Comparación de los casos confirmados con infección por el virus de la influenza *A* H1N1 que fallecieron con los que no fallecieron

	Pacientes que fallecieron (*n* = 10)	Pacientes que sobrevivieron (*n* = 54)	*p*
Edad en años (mediana)	6	6	> 0.05*
Días del inicio del padecimiento hasta el inicio del tratamiento antiviral (mediana)	7	4	< 0.001*
Días de estancia hospitalaria (mediana)	8.5 (2-28)	6 (1-39)	> 0.05‡
Sexo (masculino/femenino)	5/5	20/34	> 0.05†
	%	%	
Enfermedad crónica o condición subyacente	60	54.5	> 0.05†
Atención en terapia intensiva	100	5.5	< 0.001†
Datos clínicos			
Fiebre	100	98	> 0.05‡
Cefalea	100	2	< 0.001‡
Tos	70	89	> 0.05‡
Rinorrea	40	59	< 0.05†
Dificultad respiratoria	90	33	< 0.05‡
Estudios realizados			
Saturación de oxígeno (oximetría de pulso < 80%)	40	20	< 0.05‡
Radiografía de tórax anormal (patrón en vidrio despulido con o sin atrapamiento de aire, neumonía de focos múltiples)	90	52	< 0.05‡
Biometría hemática			
Leucocitos < 1000/mm^3	10	6	> 0.05†
Plaquetas <150 000/mm^3	60	23	< 0.05‡
Linfocitos < 20 %	60	15	< 0.01‡
Reactantes de fase aguda			
Proteína *C* reactiva (> 50 mg/dL)	30	24	> 0.05†
Velocidad de sedimentación glomerular (> 10 mm/hora)	40	50	> 0.05†
Creatina fosficinasa (>150 U/L)	60	13	< 0.01†
Deshidrogenasa láctica (> 250 U/L)	80	44	= 0.05‡

**U* de Mann-Whitney, †Prueba exacta de Fisher, ‡Chi cuadrada de Mantel-Haenszel

que se hospitalizó tuvo una condición preexistente). En la serie del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se encontró una condición subyacente en 41.6 %.[10]

En la pandemia de 2009 destacó la obesidad grave como factor de riesgo entre los pacientes adultos. Aunque la frecuencia de la obesidad fue semejante en los tres grupos de esta serie, resalta que cuatro de los fallecidos tenían obesidad. Grijalva *et al*.[17] registraron esta condición en 23.7 % de los pacientes que fallecieron por neumonía en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Si bien no todos los autores que describen la evolución y pronóstico de los pacientes pediátricos incluyen la obesidad como factor de riesgo,[11,13] otros la encuentran en frecuencias similares a las informadas en las series de pacientes adultos[19] o incluso más elevadas (45 %), tanto en casos de influenza estacional como en los de virus de influenza *A* H1N1 2009.[20]

Aun cuando la letalidad fue mayor en los pacientes con infección confirmada, estos no presentaron datos clínicos significativamente diferentes a los que manifestó del grupo de pacientes en los que se descartó la infección por el virus de la influenza, sin embargo, 90 % de los pacientes que fallecieron tuvo una radiografía anormal, con diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con los que no fallecieron. Estos datos contrastan con lo reportado en un estudio de 410 pacientes en Corea,[21] donde se encontró que la radiografía fue normal en 94 % de ellos.

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio se han informado en reportes previos. Los pacientes que fallecieron presentaron con mayor frecuencia plaquetopenia, linfopenia y elevación de la creatina fosfocinasa y de la deshidrogenasa láctica.[12,19] En cambio, Caprott *et al*.,[22] en Argentina, indicaron que la cifra de leucocitos fue normal en 55 % de sus pacientes hospitalizados en terapia intensiva y que 40 % de ellos tenía leucocitosis. En este estudio, la leucocitosis se presentó solamente en 10 %. Durante la pandemia se encontraron complicaciones menos comunes de la infección por el virus de la influenza como encefalitis y miocarditis; las complicaciones neurológicas fueron variadas y se identificaron hasta en 7.7 % de los pacientes confirmados.[23] Algunos autores han seña-

Cuadro III Comparación de los casos confirmados con infección por el virus de la influenza *A* H1N1 2009 con los descartados

	Casos confirmados (*n* = 64)	Casos descartados (*n* = 86)	*p*
Edad en años (mediana)	6	3	> 0.05*
Días de estancia hospitalaria (mediana)	6 (1-34)	7 (1-114)	> 0.05*
Sexo (masculino/femenino)	25/39	40/46	> 0.05†
	%	%	
Enfermedad crónica o condición subyacente	56.0	55.0	> 0.05†
Atención en terapia intensiva	18.7	16.2	> 0.05†
Datos clínicos			
Fiebre	99.0	96.0	> 0.05†
Cefalea	17.0	5.0	> 0.05‡
Tos	86.0	89.0	> 0.05†
Rinorrea	56.0	55.0	> 0.05†
Dificultad respiratoria	50.0	52.0	> 0.05†
Estudios realizados			
Saturación de oxígeno (oximetría de pulso < 80%)	20.0	5.0	< 0.05‡
Radiografía de tórax anormal (patrón en vidrio despulido con o sin atrapamiento de aire, neumonía de focos múltiples)	58..0	58.0	> 0.05†
Tratamiento antiviral	92.2	64.0	< 0.00†
Tratamiento antibiótico	81.0	75.0	> 0.05†
Defunciones	15.6	3.4	< 0.01‡

**U* de Mann-Whitney, †Chi cuadrada de Mantel-Haenszel, ‡Prueba exacta de Fisher

lado que el virus de la influenza *A* H1N1 2009 puede tener afinidad por el tejido cardiaco.[24,25]

Además de la edad y la condición médica preexistente, un factor que contribuyó a un mal pronóstico fue el retraso en el inicio del tratamiento antiviral, así como el tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta la hospitalización. Todas las guías de práctica clínica recomiendan el inicio del tratamiento antiviral en las primeras 48 horas, para limitar las complicaciones.[26]

Al ser retrospectivo, en este estudio no se contó con todos los expedientes de los pacientes que solicitaron atención. Por otra parte, existió el sesgo de referencia, ya que la mayoría de los pacientes que se hospitalizaron tenía condiciones subyacentes, lo que puede explicar diferencias al comparar los datos con otras series.

Los datos clínicos en los pacientes con infección confirmada fueron similares a los de aquellos en los que se descartó la infección, lo cual podría retrasar el inicio del tratamiento oportuno si el médico no mantiene una alta sospecha diagnóstica de enfermedad tipo influenza. Es importante que en todos los casos con factores de riesgo para complicaciones se inicie el tratamiento antiviral en forma oportuna. Por otra parte, aun cuando la mitad de la población estudiada tenía una enfermedad subyacente, menos de 20 % estaba vacunado, por lo que es necesario continuar haciendo énfasis en la importancia de la vacunación en estos grupos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus-United States and other countries, April 28, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(16):431-3.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection, Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(17):467-70.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(15):400-2. Texto libre en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm
4. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N Engl J Med. 2009;361(26):2507-17. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0906612#t=articleTop
5. World Health Organization. [Sitio web]. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
6. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature. 2009;459(7250):1122-5.
7. Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Tamerius J, Miller MA, et al. Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. PloS Med. 2011;8(5):e1000436. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101203/
8. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. Science. 2009;324(5934):1557-61. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735127/
9. Secretaría de Salud. [Sitio web]. Casos y defunciones por influenza estacional. México: Secretaría de Salud; 2012. Disponible en http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/Casos_defunciones_Influenza_estacional_Mexico_16mzo12.pdf
10. Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009;361(7):680-9. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904252#t=articleTop
11. Serrano-Sierra A, Pérez-Robles V, Nava-Frías M, Villa-Guillén M. Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ante la epidemia por el virus FluA/SW H1N1: reporte preliminar. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66(4):301-5.
12. Libster R, Coviello S, Cavalieri ML, Morosi A, Alabart N, Álvarez L, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med. 2010;363(25):2472-2773. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1008806
13. Garrido C, Cano C, Salcedo M, del Razo R, Alejandre A. Influenza A H1N1 (swine-flu) en niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Acta Pediatr Mex. 2010;31(4):162-7.
14. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Echevarría-Zuno S, González-León M, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. BMC Infect Dis. 2012;12:97. Texto libre en http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/97
15. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de referencia rápida. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza A/H1N1. México: IMSS; 2009. Disponible en http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/037AA1E9-530E-4E8B-882F-F8B6EA1D3233/0/GPC_InfluenzaAH1N117092009.pdf
16. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: A retrospective analysis. Lancet. 2009;374(9707):2072-9.
17. Grijalva-Otero I, Talavera JO, Solórzano-Santos F, Vázquez-Rosales G, Vladislavovna-Doubova S, Pérez-Cuevas R, et al. Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus pandemic. Arch Med Res. 2009;40(8):662-8.
18. Xin Z, Cardona CJ. Preexisting immunity to pandemic (H1N1). Emerg Infect Dis. 2009;15(11):1847-9. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857244/
19. Plessa E, Diakakis P, Gardelis J, Thirios A, Koletsi P, Falagas ME. Clinical features, risk factors and complications among pediatric patients with pandemic Influenza A (H1N1). Clin Pediatr (Phila). 2010;49(8):777-81.
20. Tamma DP, Turnbull AE, Milstone AM, Cosgrove SE, Valsamakis A, Budd A, Perl TM. Clinical outcomes of seasonal influenza and pandemic influenza A (H1N1) in pediatric inpatients. BMC Pediatr. 2010;10:72. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978207/
21. Jeong M, Seok Y, Young J. Novel influenza A (H1N1) virus infection in children: chest radiographic and CT evaluation. Korean J Radiol. 2010;11(6):656-64. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974228/
22. Caprotta G, González-Crotti P, Primucci Y, Alesio H, Esen A. Infección respiratoria por influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. An Pediatr (Barc). 2010;72(1):62-6.
23. Frobert E, Sarret C, Billaud G, Gillet Y, Escuret V, Floret D, et al. Pediatric neurological complications associated with the A (H1N1)pdm09 influenza infection. J Clin Virol. 2011;52(4):307-13.
24. Khambekar SK, Harden S, Corbett S. Influenza A (H1N1) and myocarditis. Heart. 2011;97(19):1630.
25. Kodama M. Influenza myocarditis. Circ J. 2010;74(10):2060-1. Texto libre en https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/74/10/74_CJ-10-0833/_pdf
26. Hiba V, Chowers M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): Retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2011;66(5):1150-5. Texto libre en http://jac.oxfordjournals.org/content/66/5/1150.long

Colonización por *Candida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Amilcar Caballero-Trejo,[a] Carlos Eduardo Aguirre-Morales,[b]
Gloria M. González-González,[c] Dzoara Cortés-Palma,[d]
María Guadalupe Miranda-Novales[d]

Colonization by *Candida* in a neonatal intensive care unit

Background: *Candida* infections have increased in the last few decades. Previous colonization is the most important risk factor for the development of fungemia. Understanding local epidemiology is necessary in order to select the optimal anti-fungal treatment. The purpose of this study was to establish colonization by *Candida* in patients, staff and medical devices in a neonatal intensive care unit.
Methods: A prospective cohort study was conducted. Cultures were obtained from different anatomic sites, from medical devices and from the hands of healthcare staff at admission and every 7 days until discharge of the unit. Identification and susceptibility tests to amphotericin *B,* fluconazole, itraconazole, voriconazole and caspofungin were performed.
Results: Out of 98 patients, 24 % were already colonized at admission, 15 % became colonized during their stay at the hospital. Out of 738 samples obtained from devices, 2 % were positive. Out of 89 cultures obtained from hands, 55 % were positive. A total of 124 *Candida* strains were retrieved; *Candida parapsilosis* was the most common species (59 %), followed by *Candida albicans* (26 %). Resistance to itraconazole was only found in 13 %.
Conclusions: Colonization in neonatal intensive care-admitted patients was 40 %, and it was a common event in the hands of the healthcare staff. *Candida parapsilosis* was the predominant species. Resistance was found only to itraconazole.

Keywords	Palabras clave
Candida	Candida
Intensive care	Cuidados intensivos
Infant newborn	Recién nacido

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Las infecciones por levaduras del género *Candida* se han incrementado en las últimas décadas. Entre los grupos más afectados se encuentran los recién nacidos prematuros que permanecen hospitalizados por tiempo prolongado en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La frecuencia registrada de infecciones micóticas invasivas en recién nacidos con muy bajo peso es de 1.6 a 9 % y de 10 a 16 % en los que tienen peso extremadamente bajo, con una letalidad de 30 a 75 % a pesar de un tratamiento adecuado, pero es mayor a 80 % cuando el diagnóstico no se realiza oportunamente.[1,2] En las últimas dos décadas destaca la transición de especies de *Candida* como causantes de infecciones invasivas. Hasta la década de 1980, *Candida albicans* predominaba en más de 90 % de los casos, sin embargo, a partir de la década de 1990 se observó un cambio a favor de especies diferentes.[3-5] En un estudio de un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México se registró que durante 1998, 66 % de las especies aisladas en pacientes con candidemia correspondían a *Candida albicans* y para 2003, la frecuencia era similar para especies no *albicans* y *albicans* (51 % comparado con 49 %).[6] Este cambio se ha atribuido principalmente al uso cada vez más frecuente de tratamiento empírico y a la utilización de profilaxis antimicótica en pacientes con riesgo.[7-9]

Además de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de enfermedad micótica, la colonización en los recién nacidos se ha destacado como uno de los eventos más importantes y una condición previa necesaria para el desarrollo de infección. Farmaki *et al.*[9] encontraron que el riesgo para presentar candidemia en neonatos colonizados fue 4.4 veces mayor en comparación con los no colonizados, diferencia que resultó estadísticamente significativa (IC 95 % = 2.59-9.06, $p = 0.002$).

El neonato se coloniza desde su nacimiento con la microbiota vaginal; se ha documentado que hasta

[a]Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital de Ginecología y Obstetricia "Doctor Ignacio Morones Prieto", Monterrey, Nuevo León
[b]Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México
[c]Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León
[d]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México

[a,b,c,d]Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correo electrónico: guadalupe.miranda@terra.com.mx

Resumen

Introducción: las infecciones por *Candida* se han incrementado en las últimas décadas. La colonización previa es el principal factor de riesgo para el desarrollo de fungemia. Es necesario conocer la epidemiología local de un hospital para seleccionar el tratamiento óptimo. El objetivo del estudio que se presenta fue establecer la colonización por especies de *Candida* en pacientes, personal y dispositivos médicos en una unidad de cuidados intensivos neonatales.
Métodos: se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohorte. Se obtuvieron muestras de diferentes sitios anatómicos, de dispositivos médicos y de manos del personal de salud, al ingreso de los pacientes y cada siete días hasta el egreso de la unidad. Se realizó identificación de los microorganismos y se determinó su sensibilidad a anfotericina *B*, fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina.
Resultados: de 98 pacientes, 24 % estaba colonizado al ingreso y 15 % se colonizó durante su estancia en la unidad. De 738 muestras de dispositivos, 2 % resultó positivo. De 89 cultivos de manos, 55 % fue positivo. Se recuperaron en total 124 cepas de *Candida*; la especie *parapsilosis* fue la especie más común (59 %), seguida de *albicans* (26 %). Solo se encontró resistencia a itraconazol en 13 %.
Conclusiones: se observó colonización en 40 % de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales y en las manos del personal de salud fue frecuente. Predominó la especie *Candida parapsilosis*. Solo se encontró resistencia a itraconazol.

40 % de los recién nacidos tiene una cepa genéticamente idéntica a la de su madre (en el caso de *Candida albicans*),[10,11] y posteriormente adquiere cepas diferentes en las salas de hospitalización, donde intervienen múltiples factores. En general, los sitios de mayor colonización son el tubo digestivo y la piel, principalmente axilas, ingles y cicatriz umbilical. A pesar de la elevada frecuencia de colonización (70 %), algunos autores no han podido demostrar la presencia de levaduras en el personal de salud.[12]

En un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Perinatología, que abarcó de 2002 a 2006, se analizaron las infecciones micóticas invasivas en neonatos: predominó *Candida albicans* en 40 %, seguida de *Candida parapsilosis* en 22 %; en conjunto, las especies no *albicans* fueron responsables de 60 % de las infecciones.[13] En el reporte SENTRY 2003 se incluyeron 336 cepas de varios países de América Latina, de las cuales 36.5 % correspondió a *Candida albicans*, seguida de *Candida parapsilopsis* (26.4 %).[14] En Monterrey, de 398 cepas de cinco hospitales, 68 % correspondió a especies distintas a la *albicans*.[15] En este estudio se destacó la menor susceptibilidad de los aislamientos de *Candida glabrata* a los antimicóticos habitualmente utilizados en la práctica clínica.

El predominio de especies distintas a la *albicans* alerta acerca de la necesidad de tener información epidemiológica local, sobre todo en pacientes internados en las unidades de alta especialidad, que tienen mayor riesgo para el desarrollo de infecciones micóticas invasivas.[16] Además del fluconazol y la anfotericina *B*, están disponibles fármacos más seguros. La experiencia en recién nacidos con los nuevos antimicóticos (equinocandinas, voriconazol, posaconazol o ravuconazol) aún es muy limitada y para algunos de ellos no existen recomendaciones establecidas.[17]

Ya que algunos estudios han demostrado una elevada frecuencia de colonización por *Candida* en el personal de salud,[18] se puede esperar elevada transmisión horizontal.

Si se conoce la distribución y susceptibilidad a antimicóticos de las especies de levaduras que colonizan a los pacientes, personal de salud y dispositivos médicos, se pueden formular recomendaciones sobre el tratamiento antimicótico más efectivo en caso de infección. Por ello, el objetivo del estudio fue establecer la colonización por especies de *Candida* en pacientes, personal y dispositivos médicos en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectiva que abarcó el periodo de julio de 2008 a febrero de 2009, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cuenta con 24 camas y recibe pacientes de otras unidades, principalmente para tratamiento quirúrgico.

Previo consentimiento verbal, se tomó cultivo a todos los pacientes en las primeras 12 horas de su ingreso a la unidad. En cada paciente, con un hisopo húmedo estéril se tomaron muestras de piel (pliegues de cuello, ingles y axilas), mucosa oral y recto. Las muestras se inocularon en tubos que contenían 3 mL de infusión cerebro-corazón suplementada con vancomicina (5 mg/dL) y gentamicina (5 mg/dL). Inmediatamente después de las tomas, las muestras se procesaron en el laboratorio. Cada tubo se agitó durante 5 segundos y posteriormente se retiró el hisopo, que se incubó a 37 °C. Los cultivos se repitieron cada semana mientras el paciente permaneció hospitalizado o hasta que se documentó colonización de al menos un sitio. Si el paciente tenía un cultivo positivo desde la primera toma, se consideró colonizado y no se tomaron cultivos subsiguientes. Se registraron las características

demográficas de los pacientes y se evaluaron diariamente hasta su egreso para detectar desarrollo de infección micótica.

Muestras de los dispositivos médicos

Se obtuvieron muestras de los barandales de las cunas térmicas y de los dispositivos médicos clase I (termómetro, estetoscopio y cinta métrica) al momento del ingreso de cada paciente y cada siete días mientras permaneció internado en la unidad. Al igual que los cultivos de los pacientes, los hisopos se introdujeron dentro del tubo con infusión cerebro-corazón suplementada con antibióticos y se transportaron al laboratorio, donde se realizó el mismo procedimiento de incubación.

Muestras de las manos del personal de salud

Se empleó la técnica de la bolsa para obtener las muestras: la persona introdujo su mano dominante en una bolsa de plástico estéril que contenía 20 mL de infusión cerebro-corazón suplementada con vancomicina (5 mg/dL) y gentamicina (5 mg/dL) y la agitó por 15 segundos. La infusión fue posteriormente vertida en un tubo estéril e incubada por 10 días a 37 °C y revisada cada 24 horas para identificar si se enturbiaba. Las muestras se obtuvieron aleatoriamente y en varias ocasiones; se incluyó a personal de los tres turnos.

Métodos microbiológicos

Todas las muestras se procesaron en los siguientes 30 minutos de su obtención. Los tubos se incubaron a 37 °C; si el caldo se enturbiaba, se inoculaban 125 µL en placas de gelosa Sabouraud dextrosa con un antimicrobiano (5 mg/dL de vancomicina y 5 mg/dL de gentamicina). Si el caldo no se enturbiaba, se incubaba por siete días y si no había desarrollo en la placa de gelosa, el tubo se descartaba a los 10 días. A todas las colonias de las placas se les hizo tinción de gram; a las que correspondieron a levaduras, se les realizó prueba de formación de tubo germinativo. La identificación se realizó mediante el método semiautomatizado API® 20 C AUX (BioMeriéux, Marcy l'Etoile, Francia). Todas las cepas se conservaron a –20 °C en infusión cerebro-corazón y en glicerol a 20 %, para realizar posteriormente los ensayos de susceptibilidad a los antimicóticos.

Pruebas de sensibilidad a los antifúngicos

Se prepararon diluciones seriadas por duplicado de cada agente antifúngico, tal como se indica en el documento M27-A2 del Instituto de Estándares del Laboratorio Clínico.[19] Las diluciones finales se hicieron en un medio de cultivo con tres antibióticos para la anfotericina *B* (Difco, Detroit, MI) y el medio de cultivo celular RPMI 1640 con L-glutamina, y con un buffer de 165 mM de ácido morfolinopropanosulfónico (MOPS®, Hardy Diagnostics) para fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina. Las concentraciones finales del fluconazol y de la caspofungina variaron de 0.03 a 64 µg/mL, y de 0.015 a 8 µg/mL para anfotericina, itraconazol y voriconazol. Los inóculos de levaduras se prepararon para espectrofotometría y se diluyeron adicionalmente, con el fin de obtener concentraciones que oscilaran de 1×10^3 a 5×10^3 UFC/mL. Los tubos se incubaron a 35 °C y se leyeron después de 24 horas en el caso de la casponfungina y después de 48 horas en el resto de los agentes antifúngicos.

La concentración mínima inhibitoria de la anfotericina fue la concentración más baja del fármaco capaz de prevenir cualquier crecimiento visible. El punto final de la concentración mínima inhibitoria de los azoles se definió como la concentración con la que se obtuvo una reducción del crecimiento de 80 % en comparación con el crecimiento de la muestra control libre de fármaco.[19] El punto final de concentración mínima inhibitoria de la caspofungina se midió como la concentración más baja del fármaco que produjo una disminución de 50 % en el crecimiento en comparación con la muestra control libre de fármaco. *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida krusei* ATCC 6258 fueron los organismos de control en todos los experimentos. Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria del fluconazol y del itraconazol fueron los sugeridos por el documento M27-A2 del Instituto de Estándares del Laboratorio Clínico.[19]

Los aislamientos con concentración mínima inhibitoria de 8 µg/mL de fluconazol y de 0.125 µg/mL de itraconazol se consideraron susceptibles. Los aislamientos con concentración mínima inhibitoria de 16 a 32 µg/mL de fluconazol y de 0.25 a 0.5 µg/mL de itraconazol fueron considerados como susceptibles dependientes de la dosis. Las concentraciones mínimas inhibitorias de 64 µg/mL de fluconazol y de 1 µg/mL de itraconazol fueron indicativas de resistencia. Los aislamientos con una concentración mínima inhibitoria de 1 µg/mL de anfotericina *B* se clasificaron como susceptibles y aquellos con 2 µg/mL como resistentes.[19,20] En el caso del voriconazol, se consideró que las cepas eran susceptibles si había inhibición con 2 µg/mL del fármaco y que eran resistente si no había inhibición con 4 µg/mL.[21]

Aspectos éticos

El estudio correspondió a una investigación de riesgo mínimo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. Se solicitó consentimiento informado a los padres de los pacientes. La investigación fue autorizada por el Comité Local de Ética e Investigación del hospital.

Para el análisis de los datos se llevó a cabo estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias simples y porcentajes.

Resultados

En el periodo de estudio se incluyó a 102 pacientes, previa obtención del consentimiento informado por parte de los padres; tres pacientes fueron descartados debido a que no fue posible obtener los cultivos al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y uno porque los padres no dieron su consentimiento para la toma de cultivos. En total se dispuso de los resultados de 98 pacientes. La mediana de edad al ingreso fue de nueve días (rango de 0 a 63 días), con una estancia hospitalaria de 10 días (rango de uno a 90 días), la mediana del peso al nacimiento fue de 2250 g, con una edad gestacional promedio de 35 semanas (cuadro I). Se documentó colonización por especies de *Candida* en 39 (39.8 %) de los 98 pacientes. Del total de los pacientes colonizados, 24 (61.5 %) tuvieron cultivos positivos al ingreso y en los 15 restantes (42.8 %), durante su internamiento. De estos últimos, cinco se colonizaron durante la primera semana, tres en la segunda, seis en la tercera y uno en la cuarta semana de internamiento (cuadro II). El sitio de mayor recuperación de levaduras en general fue el recto, seguido por axilas, ingles, cuello y mucosa oral. De los 24 pacientes colonizados a su

Cuadro I Características generales de neonatos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos

	Total (*N* = 98)	Colonizados (*n* = 39)	Colonizados durante estancia en la UCIN (*n* = 15)	No colonizados durante estancia en la UCIN (*n* = 59)
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)
Peso al nacimiento (g)	2250 (700-3970)	1500 (755-3920)	1830 (830-3920)	2465 (700-3970)
Edad gestacional (semanas)	35 (26-40)	32 (25-40)	33 (27-39)	35 (26-40)
Estancia (días)	10(0-90)	20 (4-90)	—	9 (0-31)
Edad al ingreso (días)	9 (0-63)	7 (0-63)	—	4.5 (0-60)
	n	*n*	*n*	*n*
Sexo: masculino/femenino	54/44	23/16	10/5	31/28
Tipo de parto: cesárea/vaginal	48/29	20/10	3/10	28/19
Defunciones*	15/98	8/39	3/12	7/59

*No hubo defunciones relacionadas con infecciones fúngicas. UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales

Cuadro II Tiempo y sitio de colonización por *Candida* en neonatos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos

	Ingreso	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
	n	*n*	*n*	*n*	*n*
Cultivo negativo	74	42	19	3	1
Cultivo positivo	—	5	3	6	1
Sitio de colonización					
Mucosa oral	4	0	0	0	0
Recto	14	2	2	5	0
Cuello	6	1	0	0	0
Axilas	11	5	1	2	1
Ingles	8	1	0	1	0

ingreso, 50 % tuvo solo un sitio anatómico, 25 % dos sitios y 25 % más de dos sitios. De los 15 pacientes que se colonizaron durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se documentó en un solo sitio anatómico en 73 %, en dos sitios en 6.7 % y en más de dos sitios en 20 %. Ningún paciente desarrollo infección sistémica.

La *Candida parapsilosis* fue aislada en 25 pacientes (64 %), le siguió *Candida albicans* en 11 (28.2 %), *Candida lusitaniae* en cuatro (10.2 %) y otras en dos (5.1 %).

Colonización de dispositivos médicos

Se obtuvieron 738 cultivos de dispositivos médicos: 182 de los barandales de las cunas térmicas, 182 de las cintas métricas, 182 de los termómetros, 182 de los estetoscopios asignados a cada paciente y 10 adicionales de los estetoscopios de los residentes o médicos adscritos a la unidad (en diferentes ocasiones y aleatoriamente). De los barandales, cinco (3.9 %) fueron positivos (en cuatro se aisló *Candida parapsilosis*, en dos casos se recuperó la misma especie de levadura en el paciente [1.5 %] y en uno, *Candida famata*).

De las cintas métricas, siete (5.4 %) fueron positivas, cinco (3.9 %) a *Candida parapsilosis*, una (0.78 %) a *Candida albicans* y una (0.78 %) a *Candida famata*. En cuatro casos de colonización por *Candida parapsilosis* y uno de *Candida albicans*, la especie coincidió con la del paciente. Solo un estetoscopio resultó positivo para *Candida parapsilosis*, que coincidió con la especie recuperada del paciente. No se documentó colonización en los estetoscopios de los médicos ni en los termómetros.

Colonización de las manos del personal

Se tomaron 89 cultivos de las manos del personal: 23 de residentes, 54 de enfermeras, 11 de médicos adscritos y uno de personal técnico. Se encontró colonización por *Candida spp*. en 49 manos del personal (55 %), 10 (43 %) correspondientes a residentes, 34 (62 %) a enfermeras, cuatro (36 %) a médicos adscritos y uno a personal técnico.

La especie más aislada de las manos del personal fue *Candida parapsilosis* (62.9 %), seguida por *Candida albicans* (11.1 %), *Candida tropicalis* (7.4 %), *Candida famata* (7.4 %), *Rhodotorula* spp. (3.7 %), *Candida guillermondii* (3.7 %) y *Candida lusitaniae* (3.7 %). Dos personas colonizadas por *Candida albicans* también se encontraban colonizadas por otras especies.

Susceptibilidad a antifúngicos

Se determinó la susceptibilidad en 124 cepas, en su mayoría se trató de *Candida parapsilosis*. Solamente se encontró resistencia a itraconazol en 8 % de las 73 cepas de *Candida parapsilosis* y en 26 % de las 32 cepas de *Candida albicans*. No existió resistencia para el resto de los antifúngicos. Todas las cepas de otras especies fueron sensibles (cuadro III).

Discusión

La candidiasis diseminada es una causa importante de morbimortalidad en los recién nacidos y la colonización es un factor inicial plenamente reconocido en el desarrollo de la enfermedad. Esta colonización puede ser vertical (a través del canal del parto) u horizontal (por medio de los objetos utilizados en la atención del paciente y por las manos del personal de salud).[10,11,22] En el estudio se encontró que 24.5 % de los pacientes ingresó colonizado. Esto se debió a las características propias del hospital, ya que la mayoría de los pacientes son referidos de otras unidades y tienen una semana de vida.

Cuadro III Resistencia a antimicóticos en cepas de diferentes especies de *Candida* identificadas en neonatos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos

	n	Fluconazol %	Itraconazol %	Anfotericina *B* %	Voriconazol %	Caspofungina %
Candida parapsilosis	73	0	8	0	0	0
Candida albicans	32	0	26	0	0	0
Candida guilliermondii	6	0	0	0	0	0
Otras*	13	0	0	0	0	0
Total	124	0	13	0	0	0

**Candida lusitaniae* (5), *Candida famata* (4), *Candida rugosa* (2), *Candida tropicalis* (1), *Candida sake* (1)

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, la mediana de estancia fue de 10 días y para la segunda semana se habían sumado de 10 a 15 % más casos a los previamente colonizados. Los pacientes colonizados a su ingreso o durante su estancia tuvieron menor peso y menor edad gestacional. No se realizó un análisis estadístico comparativo debido al número limitado de pacientes, sobre todo porque ninguno desarrolló infección sistémica o local. El sitio de mayor colonización fue el recto, que indirectamente refleja la colonización del tubo digestivo, y 41 % de los pacientes estaba colonizado en más de un sitio anatómico.

La frecuencia de colonización y el número de sitios anatómicos colonizados contrastaron con los de otros países en los cuales se registran que son mayores (90 % a las tres semanas y 76 % de colonización en más de un sitio anatómico).[9-12,23,24] En nuestra unidad, la frecuencia de infección fúngica invasiva ha disminuido notablemente en la última década, debido a las medidas estrictas para la administración de antimicrobianos de amplio espectro y a una menor densidad de colonización.

La frecuencia de especies de *Candida* diferentes a *albicans* varía considerablemente entre los distintos países y el periodo registrado. Actualmente, *Candida glabrata* es la segunda especie aislada en América del norte, mientras que en Europa predomina *Candida parapsilosis* y en algunos países de Latinoamérica el primer lugar corresponde a *Candida tropicalis*.[14,25-27] Dado que no se había documentado con anterioridad la distribución de las especies que colonizan a los recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría, es posible que el predominio de *Candida parapsilosis* haya ocurrido desde años atrás, cuando se estableció la transición epidemiológica a infecciones fúngicas invasivas en las que predominaron las especies no *albicans*.[6]

Para la recuperación de levaduras en las manos del personal de salud se utilizan distintos métodos (desde la aplicación directa de un dedo sobre una placa de gelosa y el frote de las manos con hisopos húmedos, hasta la inmersión de la mano en caldo de cultivo suplementado con antimicrobianos),[28,29] con resultados de recuperación microbiológica que varían de 0 a 75 %, lo que dificulta la comparación de los mismos. Strausbaugh *et al*.[29] analizaron diversos métodos y encontraron que la bolsa con caldo de cultivo suplementado con antibióticos tuvo el mayor porcentaje de recuperación de levaduras (80 %), comparada con la bolsa con caldo sin antibióticos (62 %) y aplicación directa sobre la placa de gelosa (29 %). Esa fue la razón por lo que elegimos la primera técnica para nuestro estudio.

Destacó el elevado porcentaje de cultivos positivos en las manos del personal y el predominio de *Candida parapsilosis* en los aislamientos (62.9 %), perfil que ha sido descrito en otros países donde se han llevado a cabo estudios de colonización con una técnica similar y que se considera fundamental en la transmisión horizontal y susceptible de modificarse con estrictas medidas preventivas de higiene y concientización en la importancia del lavado de manos antes y después del contacto con los pacientes.[30,31] En estudios experimentales se ha estimado que la transmisión horizontal de levaduras mediante las manos de voluntarios es de 69 %.

La recuperación de levaduras de objetos inanimados como cunas térmicas, estetoscopios, termómetros y cintas métricas, a pesar de ser un evento poco frecuente, no disminuye la posibilidad de que esos objetos sean parte de la cadena necesaria para mantener una transmisión horizontal eficiente, ya que en modelos experimentales también se demostró que las levaduras son capaces de permanecer viables en objetos inanimados e inorgánicos hasta por cuatro meses si no se realizan medidas de higiene adecuadas, y que la transmisión de levaduras de un objeto inanimado a las manos y viceversa es hasta de 90 %.[32,33]

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales analizada, la limpieza de estos dispositivos médicos se realizaba diariamente, por lo que las muestras obtenidas de los objetos no porosos (estetoscopios y termómetros) tuvieron menor colonización en comparación con las de compuestos de material poroso y con dificultad para la limpieza adecuada (por ejemplo, las cintas métricas). Lo anterior debe alertarnos, ya que en cualquier momento puede pasar de los sitios colonizadores a causar enfermedad. No se encontró resistencia a los antifúngicos recomendados como de primera y segunda elección para el tratamiento de los recién nacidos, similar a lo que se ha identificado en otras investigaciones que incluyeron mayor número de cepas y especies que se aíslan con menor frecuencia.[34]

Este estudio tiene varias limitaciones, la primera es que por haberse realizado en un hospital de tercer nivel sin unidad de obstetricia no se pueden conocer los patrones de colonización desde el nacimiento, porque la situación epidemiológica de cada una de las unidades que refieren a los pacientes puede ser diferente, lo que afecta directamente los resultados de los cultivos iniciales. Por otra parte, durante el periodo en el cual se llevó a cabo el estudio ningún paciente desarrolló infección, por lo que no fue posible determinar los factores de riesgo. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes egresó después de la segunda semana, de ahí que el número de pacientes en riesgo disminuyó considerablemente.

Finalmente, para establecer la relación clonal de las levaduras aisladas de los pacientes con las de las manos del personal y el ambiente hospitalario se

requieren métodos de biología molecular (genotipificación y ribotipificación), para precisar mejor cómo se establece la diseminación.

Conclusiones

- Más de la tercera parte de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se encontró colonizada o se colonizó durante su estancia en la unidad.
- El sitio anatómico de mayor colonización fue el recto.
- Existió elevada frecuencia de colonización en las manos del personal de salud (55 %).
- Hubo un claro predominio de *Candida parapsilosis*.
- La colonización en dispositivos médicos fue baja.
- Solo se encontró resistencia a itraconazol en 13 % de las cepas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(3):224-9.
2. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksal N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. Pediatr Int. 2012;54(3):341-9.
3. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1122-8. Texto libre en http://cid.oxfordjournals.org/content/24/6/1122.long
4. Beck-Sague CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis. 1993; 167(5):1247-51.
5. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin Infect Dis. 1999;29(2):253-8. Texto libre en http://cid.oxfordjournals.org/content/29/2/253.long
6. Sánchez-Huerta G, Díaz-Ponce H, Díaz-Ramos R, Solórzano-Santos F, Jiménez-Galicia C, Miranda-Novales G. Epidemiología de las infecciones sistémicas por Candida en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol Med Hosp Infant Mex. 2004;61(4):289-96.
7. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect. 2012;18(Supl 7):38-52.
8. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snydman DR, et al. The changing face of candidemia: Emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance. Am J Med. 1996;100(6):617-23.
9. Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, Bibashi E, Panagopoulou P, Filioti J, et al. Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: Risk factors, drug susceptibility and association with invasive fungal infections. Am J Perinatol. 2007;24(2):127-35.
10. Caramalac DA, Da Silva-Ruiz L, de Batista GC, Birman EG, Duarte M, Hahn R, Paula CR. Candida isolated from vaginal mucosa of mothers and oral mucosa of neonates: Occurrence and biotypes concordance. Pediatr Infect Dis. 2007;26(7):553-7.
11. Bliss J, Basavegowda P, Watson WJ, Sheik AU, Ryan RM. Vertical and horizontal transmission of Candida albicans in very low weight infants using DNA fingerprint techniques. Pediatr Infect Dis J. 2008;27 (3):231-5.
12. Mendiratta DK, Rawat V, Thamke D, Chaturvedi P, Chhabra S, Narang P. Candida colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting. Ind J Med Microbiol. 2006; 24(4):263-7. Texto libre en http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2006;volume=24;issue=4;spage=263;epage=267;aulast=Mendiratta
13. Reyna FJ, Fragoso DA, Ortiz IF, Soriano BD, Bermúdez G, Plazola CN. Epidemiología hospitalaria de candidiasis en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de 5 años. Enf Inf Microbiol. 2007;27(4):110-3.
14. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of Candida spp. and Aspergillus spp. Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2003). J Clin Microbiol. 2006;44(5):1782-7. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1479200/
15. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of Candida collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: Results of a 3-year (2004-2007) surveillance study. J Clin Microbiol. 2008; 46(9):2902-5. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546732/
16. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. Pediatrics. 2005;116(1):61-7. Texto libre en http://pediatrics.aappublications.org/content/116/1/61.long
17. Larru B, Zaoutis TE. Newer antifungal agents. Curr Opin Pediatr. 2013;25(1):110-5.
18. Brunetti L, De Caro F, Boccia G, Cavallo P, Capunzo M. Surveillance of nosocomial infections: A preliminary study on yeast carriage on hands of health care workers. J Prev Med Hyg. 2008;49(2):63-8.

19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002 Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A2. Second edition. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
20. Pfaller M, Messer S, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis R, et al. Further standarization of broth microdilution methodology for in vitro susceptibility testing of caspofungin against Candida species by use of an international collection of more than 3,000 clinical isolates. J Clin Microbiol. 2004;42(7):3117-9. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC446304/
21. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for Candida species tested against voriconazole: Analysis and proposal for interpretive breakpoints. J Clin Microbiol. 2006;44(3):819-26. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1393146/
22. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J, et al. Candida tropicalis in a neonatal intensive care unit: Epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. J Clin Microbiol. 2003; 41(2):735-41. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC149715/
23. Manzoni P, Farina D, Galletto P, Leonessa M, Priolo C, Arisio R, et al. Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in intensive care unit. J Perinatol Med. 2007;35(3):220-6.
24. Singhi S, Rao R, Chakrabarti A. Candida colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(1):91-5.
25. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 Candida isolates from blood and other normally sterile sites: Results of a 2-year (1996-1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. J Clin Mirobiol. 2001;39(3):949-53. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC87855/
26. Silva V, Díaz MC, Febré N; Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: A multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during 1-year period. Med Mycol. 2004;42(4):333-9.
27. Pooli L, Nocetti M, Pereda R, Rial MJ, Califano G. Candidemia en una unidad de cuidados intensivos neonatales: identificación de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr. 2006;104(5):393-8.
28. Yildirim M, Sahin I, Kucukbayrak A, Ozdemir D, Tevfik Yavuz M, Oksuz S, et al. Hand carriage of Candida species and risk factors in hospital personnel. Mycoses. 2007;50(3):189-92.
29. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Tjoelker RC, Heitzman T, Webster T, Ward TT, et al. Comparison of three methods for recovery of yeast from hands of healthcare workers. J Clin Microbiol. 1996;34(2):471-3. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC228825/
30. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. J Clin Microbiol. 1994;32(9):2299-300. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC263988/
31. Bonassoli LA, Bertoli M, Svidzinski TI. High frequency of Candida parapsilosis on the hands of healthy hosts. J Hosp Infect. 2005;59(2):159-62.
32. Traoré O, Springthorpe V, Sattar SA. A quantitative study of the survival of two species of Candida on porous and non-porous environmental surfaces and hands. J Appl Microbiol. 2002;92(3):549-55.
33. Rangel-Frausto MS, Houston AK, Bale MJ, Fu C, Wenzel RP. An experimental model for study of Candida survival and transmission in human volunteers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994;13(7):590-5.
34. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare Candida species as determined by CLSI broth microdilution methods. J Clin Microbiol. 2009;47(10):3170-7. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756931/

Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Daniel Octavio Pacheco-Rosas,[a] Ana Celia Huelgas-Plaza,[b]
María Guadalupe Miranda-Novales[c]

Serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, neutropenia and fever

Background: Neutropenia is a common chemotherapy-derived complication in cancer patients, in whom the prevalence of sepsis ranges from 12.9 % to 17.4 %, with a lethality rate of 16 %. The aim of this study was to determine the usefulness of serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, fever and neutropenia.
Methods: A phase II diagnostic test study was conducted. Lactate value was measured at admission. Neutropenia episodes were classified in three groups: I, with sepsis (patients with and without severe sepsis), II, without sepsis and III, neutropenic patients without fever (controls). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and positive and negative likelihood ratios were calculated. The gold standard was the clinical diagnosis of severe sepsis.
Results: A sample of 100 neutropenia episodes was collected: 16 were classified in group I, 73 in group II, and 11 in group III. Microbiological isolates were obtained in 11 samples, 4 from patients with severe sepsis and 6 from subjects without sepsis. A serum lactate level ≥ 2 mmol/L had a sensitivity of 81 %, 83 % specificity, a positive predictive value of 48 % and a negative predictive value of 95 %; the positive and negative likelihood ratios were 4.88 and 0.23, respectively. According to the ROC curve, the area under the curve was 0.851 (95 % CI = 0.725-0.977).
Conclusions: A serum lactate level ≥ 2 mmol/L is consistent with severe sepsis in children with cancer, fever and neutropenia who are hemodynamically stable and without hypoperfusion.

Keywords	Palabras clave
Serum lactate	Lactato
Fever	Sepsis
Neutropenia	Fiebre
Sepsis	Neutropenia
Child	Niño

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

En los pacientes oncológicos, la neutropenia es una complicación frecuente secundaria al uso de quimioterapia. La fiebre relacionada con esta condición se considera una emergencia médica debido a su elevada morbilidad y mortalidad.[1] De acuerdo con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, un episodio de neutropenia y fiebre se define como un conteo absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm^3 o < 1000 células/mm^3 cuando se espera un descenso mayor de la mitad en las próximas 48 a 72 horas, aunado a una temperatura axilar ≥ 38.5 °C en cualquier momento o dos determinaciones ≥ 38 °C con diferencia de al menos una hora.[2-4]

Se estima que la prevalencia de la sepsis en los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre oscila entre 12.9 y 17.4 %, con letalidad de hasta 16 %.[3]

De acuerdo con el consenso internacional, en el paciente pediátrico se define como sepsis a la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección sospechada o confirmada. Se considera grave cuando se presentan datos de disfunción orgánica, ya sea cardiovascular, respiratoria o de dos o más órganos. Como *choque séptico* se define a la condición de sepsis acompañada de disfunción cardiovascular;[5] se trata de una forma de choque distributivo caracterizado por inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardiaco preservado o incrementado, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos que llega a disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos tóxicos de radicales libres o por efecto de mediadores inflamatorios.[6]

El incremento en la producción del lactato sérico es resultado del metabolismo anaerobio favorecido por la hipoxia tisular.[7] La evaluación de los pacientes en estado crítico se dificulta porque los datos clínicos de hipoperfusión pueden no ser evidentes en las etapas iniciales del choque, cuando la posibilidad de reversibilidad es mayor.[8] Los niveles del lactato pueden ser superiores a los de referencia, incluso en pacientes hemodinámicamente estables, de ahí que su cuantificación pudiera ayudar a identificar un estado de choque oculto.[9-17]

[a]Servicio de Infectología Pediátrica
[b]Residente de Pediatría
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correo electrónico: guadalumiranda@terra.com.mx

Resumen

Introducción: la neutropenia es una complicación frecuente secundaria a la quimioterapia en los pacientes con cáncer, en quienes la prevalencia de sepsis es de 12.9 a 17.4 % y la letalidad es de 16 %. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad del lactato como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, fiebre y neutropenia.
Métodos: se realizó un estudio de prueba diagnóstica fase II. Se midieron los niveles del lactato al ingreso. Los episodios de neutropenia se clasificaron en tres grupos: I, con sepsis II, sin sepsis; III, pacientes neutropénicos sin fiebre (controles). Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo e índices de verosimilitud. El estándar de oro fue el diagnóstico clínico de sepsis grave.
Resultados: se recolectó una muestra de 100 episodios de neutropenia: 16 clasificados en el grupo I, 73 en el grupo II y 11 en el grupo III. Hubo aislamiento microbiológico en 11 muestras, cuatro de pacientes con sepsis grave y seis sin sepsis. El nivel de lactato ≥ 2 mmol/L tuvo sensibilidad de 81 %, especificidad de 83 %, valor predictivo positivo de 48 % y valor predictivo negativo de 95 %; el índice de verosimilitud positivo fue de 4.88 y el negativo de 0.23. De acuerdo con la curva ROC, el área bajo la curva fue de 0.851 (IC 95 % = 0.725-0.977).
Conclusiones: el nivel de lactato ≥ 2 mmol/L sirvió como indicador de sepsis grave en niños con cáncer, fiebre y neutropenia, hemodinámicamente estables y sin hipoperfusión.

En los pacientes neutropénicos febriles se han realizado estudios en adultos en los que se ha determinado que la disminución del lactato en las primeras 48 a 72 horas se relaciona con evolución favorable y es útil como indicador pronóstico temprano de mortalidad.[18,19] Asimismo, un valor inicial > 2 mmol/L se ha empleado como predictor para el desarrollo de choque séptico.[19] En la actualidad, en los pacientes hematooncológicos que cursan con neutropenia y fiebre existe poca evidencia sobre la utilidad del lactato sérico como predictor de mal pronóstico, sobre todo en la población pediátrica.[20-23] El propósito de este estudio fue determinar la utilidad del nivel sérico del lactato como biomarcador de sepsis grave en las primeras horas de ingreso en pacientes hematooncológicos con neutropenia y fiebre.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyó a todos los pacientes cuyas edades oscilaron entre un mes y 16 años 11 meses, con padecimiento hematooncológico, que cursaron con neutropenia y que fueron atendidos entre diciembre de 2011 y junio de 2012. No se incluyeron los pacientes que presentaron condiciones que pudieran incrementar el nivel del lactato, como choque cuyo origen no fue una infección sistémica o insuficiencias renal y hepática crónicas, ni aquellos en los no se logró obtener la muestra del lactato en las primeras 48 horas de identificada la neutropenia o quienes no aceptaron participar. Se eliminaron del estudio los que solicitaron alta voluntaria y aquellos en los que no se pudo evaluar el desenlace del episodio. Se registraron datos demográficos, clínicos y de laboratorio; en todos los pacientes se realizó seguimiento diario durante la estancia hospitalaria hasta el desenlace (muerte o egreso), para el registro de infección y aislamiento bacteriológico.

Las muestras fueron procesadas en un gasómetro (Gem® Premier) del Laboratorio de Urgencias, con el que es posible detectar valores entre 0 y 15 mmol/L y que dispone de un sistema de comprobación y calibración automática que se activa cada 10 minutos.

De acuerdo con la valoración que realizaron el médico y los investigadores acerca de los datos clínicos y de laboratorio, los pacientes se clasificaron con evento de sepsis grave conforme los criterios internacionales referidos.[5] Para su análisis, los pacientes fueron distribuidos en los siguientes grupos:

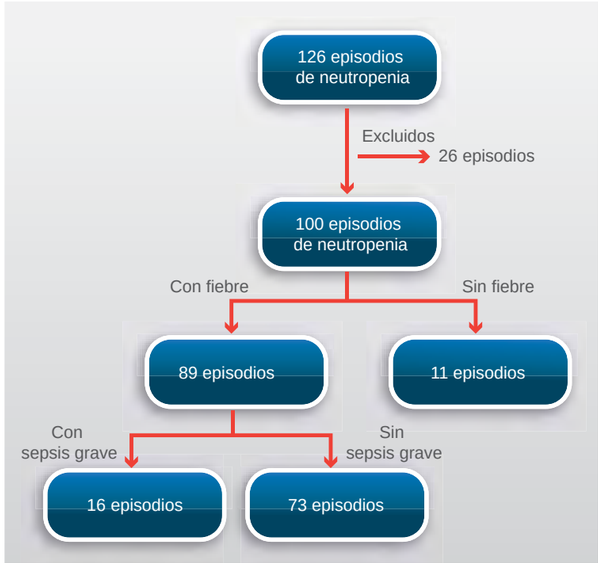


Figura 1 Distribución de los episodios de neutropenia en pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas

Cuadro I Datos demográficos de pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas

	Sin sepsis grave* (*n* = 84)	Con sepsis grave (*n* = 16)
Edad en años (mediana, límites intercuatílicos)	9 (5,12)	8.5 (4.5,11.5)
	n	*n*
Sexo		
Masculino	44	10
Femenino	40	6
Estado nutricional		
Normal	49	12
Desnutrición aguda	13	2
Desnutrición crónica	6	1
Sobrepeso	9	1
Obesidad	7	0
Diagnóstico		
Leucemia	19	4
Linfoma	10	3
Tumor sólido	55	9

*Pacientes con neutropenia y fiebre o solo con neutropenia

- *Grupo I*, pacientes con neutropenia, fiebre y sepsis grave.
- *Grupo II*, pacientes con neutropenia y fiebre, sin sepsis grave.
- *Grupo III*, pacientes con neutropenia sin fiebre (grupo control).

De acuerdo con el Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, el estudio correspondió a un protocolo de riesgo mínimo y fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del hospital. Para llevar a cabo la gasometría se obtuvieron 0.5 mL de sangre de cada paciente, previo consentimiento informado por parte de los padres o tutores, procurando que la extracción fuera al mismo tiempo que la toma de otros productos. No se realizaron punciones adicionales.

Para el análisis estadístico se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e índices de verosimilitud. Se graficó la curva de eficacia diagnóstica para obtener el valor del área bajo la curva.

Resultados

Se registraron 126 pacientes durante el periodo de estudio; 26 fueron excluidos por lo que solo se analizaron 100 pacientes. La distribución se muestra en la figura 1 y las características demográficas en el cuadro I.

En el grupo I de pacientes con sepsis grave ($n = 16$), en cinco (31 %) se identificó el foco infeccioso: en cuatro se trató de neumonía y en uno de colon neutropénico. Cuatro pacientes (25 %) tuvieron infección microbiológicamente documentada, todos con aislamiento en sangre: en tres se identificó *Staphylococcus aureus* y en uno *Klebsiella pneumoniae*. En siete pacientes con fiebre (44 %) no fue posible determinar el origen. Hubo dos fallecimientos (12 %) secundarios al evento infeccioso: el paciente con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* y un paciente con neumonía sin identificación del microorganismo. En cuanto a los valores del lactato, la mediana para este grupo fue de 2.7 mmol/L, con límites intercuartílicos mínimo y máximo de 2 y 4.3 mmol/L. Los valores fueron normales en tres casos. La mitad de los pacientes presentó choque séptico.

Los pacientes del grupo II, sin sepsis grave, presentaron 73 episodios. La mediana del nivel de lactato en este grupo fue de 1.2 mmol/L (límites intercuartílicos mínimo y máximo de 0.9 y 1.4 mmol/L). En 61 episodios, los niveles del lactato estuvieron dentro de los rangos de referencia y en 12 fueron ≥ 2 mmol/L. En la mayoría de los episodios no se identificó el origen de la fiebre. No se registraron fallecimientos relacionados con el evento. En el cuadro II se resumen las características clínicas de este grupo.

Cuadro II Características de los episodios en pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas, fiebre y neutropenia sin sepsis grave.

Microbiológicamente documentado (*n* = 6)		Clínicamente documentado (*n* = 19)	
Microorganismo	*n*	Tipo de infección	*n*
Escherichia coli	1 sangre 1 orina	Infección de vías respiratorias altas	7
Staphylococcus epidermidis	1	Neumonía	4
Pseudomonas aeruginosa	1	Infección de tejidos blandos o absceso	4
Streptococcus pneumoniae	1	Gastroenteritis	3
Staphylococcus aureus + *Escherichia coli*	1	Otitis media aguda	1

En el grupo III, pacientes sin fiebre y con neutropenia, la mediana del lactato fue de 1.3 mmol/L (límites intercuartílicos mínimo y máximo de 1.3 y 1.85 mmol/L); dos pacientes tuvieron nivel de lactato ≥ 2 mmol/L.

En el cuadro III se resumen los valores del lactato y de la proteína *C* reactiva para los grupos I y II, así como el conteo de neutrófilos de los tres grupos. El valor fue mayor para el grupo con sepsis grave, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo sin fiebre.

Con el calculó de la curva de la eficacia diagnóstica para el valor del lactato, se identificó que 2 mmol/L fue el valor con la mejor sensibilidad y especificidad (figura 2 y cuadro IV). En este punto de corte, la sensibilidad fue de 81 % (intervalo de confianza de 95 % [IC 95 %] = 60-98 %) y la especificidad fue de 83 % (IC 95 % = 64-83 %); el área bajo la curva tuvo un valor de 0.851, (IC 95 % = 0.725-0.977). En los cálculos con diferentes valores fue posible obtener una sensibilidad hasta de 93 %, sin embargo, la especificidad fue muy baja (13 a 45 %).

Cuadro III Cifras de neutrófilos absolutos, lactato y proteína *C* reactiva en pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas

	Sepsis grave	Sin sepsis grave	Sin fiebre
Neutrófilos absolutos (células/mm^3)*	5 (0, 100)	40 (0,120)	50 (0,120)
Valor de lactato (mmol/L)*	2.7 (2, 4.3)	1.2 (0.9,1.7)	1.3 (1.3,1.8)†
Valor de PCR (mg/L)*	177 (109, 267)	131 (53, 218)	No aplica

*Mediana (límites intercuartílicos 25 y 75)
†$p = 0.002$, comparando el grupo de sepsis grave contra el grupo sin fiebre

Discusión

En los pacientes adultos con sepsis grave y choque séptico se ha encontrado una asociación positiva entre los niveles elevados del lactato (≥ 2 mmol/L) y la mayor letalidad,[10,17] sin embargo, escasas investigaciones han registrado este biomarcador como un factor en el desarrollo de sepsis grave en pacientes con cáncer. En pacientes hematooncológicos con neutropenia relacionada con fiebre, Mato *et al*.[19] relacionan los niveles de lactato ≥ 2 mmol/L con el desarrollo de choque séptico en las siguientes 48 horas, con una razón de momios (RM) = 12.1 e IC 95 % = 2.1-70.1 y un área bajo la curva de 0.75 (IC 95 % = 0.58-0.91, $p = 0.02$); en su modelo incluyeron frecuencias cardiaca y respiratoria. Ramzi *et al*.[18] utilizaron un punto de corte ≥ 3 mmol/L como predictor de choque séptico y mortalidad, con RM =10 ($p = 0.003$).

En la población pediátrica, los estudios publicados no incluyen pacientes con cáncer; Koliski *et al*.,[21] en Brasil, encontraron que el nivel de lactato ≥ 2 mmol/L al momento del ingreso tenía una sensibilidad de 70 % y una especificidad de 63 % para predecir la muerte en los pacientes en estado crítico; a las 24 horas del ingreso, la sensibilidad era de 97 % y la especificidad de 57 %. Ram Jat *et al*.,[22] en una investigación realizada en la India, incluyeron niños con diagnóstico de choque séptico a quienes se les determinó el nivel de lactato en tres ocasiones: a las tres, 12 y 24 horas de su ingreso. Identificaron que la medición a las 12 horas tenía mejores resultados, con un área bajo la curva de 0.786 (IC 95 % = 0.597-0.986); con un valor de corte ≥ 2 mmol/L obtuvieron un valor predictivo positivo de 52 % y un valor predictivo negativo de 80 %.

La frecuencia de sepsis grave fue baja (16 %) en el grupo de los niños con neutropenia y fiebre estudiados, similar a la reportada en la literatura.[3,18]

Cuando se utiliza el valor del lactato ≥ 2 mmol/L como indicador de sepsis grave, los datos obtenidos son similares a los de otros estudios. Los índices de verosimilitud (positivo de 4.88 y negativo 0.23) fueron

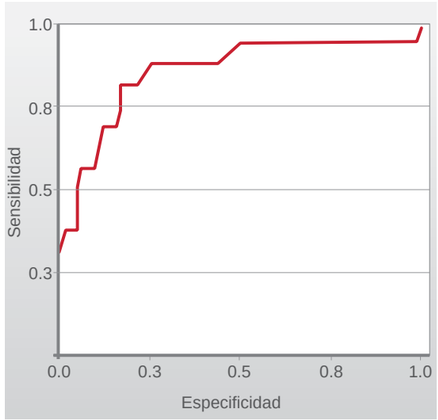


Figura 2 Curva de eficacia diagnóstica para el valor de lactato (mmol/L) como predictor de sepsis grave en niños con enfermedades hematooncológicas y neutropenia

Cuadro IV Utilidad del lactato para el diagnóstico de sepsis grave en pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas, de acuerdo con diferentes valores de corte

Valor del lactato	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Índice de verosimilitud+	Índice de verosimilitud –
≥ 0.7 mmol/L	93	13	17	91	1.08	0.48
≥ 1.0 mmol/L	93	26	19	95	1.27	0.24
≥ 1.2 mmol/L	93	45	24	97	1.71	0.14
≥ 1.4 mmol/L	87	57	28	96	2.04	0.22
≥ 1.6 mmol/L	87	64	31	96	2.45	0.19
≥ 1.8 mmol/L	87	75	40	96	3.5	0.17
≥ 2.0 mmol/L	81	83	48	95	4.88	0.23
≥ 2.1 mmol/L	75	83	50	93	4.56	0.3

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo

útiles para apoyar el diagnóstico. El área de la curva con valor de 0.851 (IC 95 % = 0.725-0.977) permitió identificar a 80 % de los pacientes con sepsis grave. Sin embargo, al emplear un valor de ≥ 1.8 mmol/L se incrementó la sensibilidad y se conservó una especificidad aceptable, por lo que incluso este valor pudiera considerarse como punto de corte para identificar de manera temprana un episodio de sepsis grave, con la posibilidad de ofrecer tratamiento intensivo desde el inicio. En este estudio, 50 % de los pacientes que desarrollaron sepsis grave o choque séptico y que tenían un nivel elevado de lactato se encontraba hemodinámicamente estable.

En los grupos con neutropenia y fiebre pero sin sepsis grave (tres pacientes) y con neutropenia pero sin fiebre (dos pacientes) se registraron pacientes con lactato elevado (falsos positivos) y que se encontraban con hiperleucocitosis o en recaída de la enfermedad de base, lo que puede explicar el incremento. Existen algunos artículos en los que se describen pacientes con actividad tumoral y que presentaban hiperlactatemia;[23-25] si bien no ha podido establecerse por completo la fisiopatología de este trastorno, se cree que es secundario al incremento en la actividad glucolítica de las células malignas, específicamente de la enzima hexoquinasa II.[23,24] En los tumores sólidos pudiera atribuirse a que el tamaño del tumor supera la irrigación sanguínea y produce una zona de hipoperfusión con incremento secundario del lactato.[24]

El estudio tiene varias limitaciones, la principal es el tamaño de los grupos. Incluso en el grupo II, en el que se incluyeron suficientes pacientes con fiebre y neutropenia sin sepsis, el porcentaje de recuperación microbiológica fue bajo, incluso comparado con el reportado en la literatura respecto a los episodios de neutropenia y fiebre (20 a 30 %).[26,27] Lo anterior puede explicar la baja frecuencia de episodios con sepsis grave; con una prevalencia mayor mejoraría el desempeño de la prueba. La otra limitante fue el número de pacientes en el grupo sin fiebre (n = 11), ya que en ellos no existió indicación para obtener muestras adicionales.

Recientemente, el nivel sérico de lactato se ha utilizado como un factor pronóstico de letalidad, principalmente en pacientes adultos con sepsis grave. Su principal ventaja es que se trata de una prueba de laboratorio accesible, cuyos resultados se obtienen de forma inmediata y que requiere una mínima cantidad de muestra sanguínea. En el hospital de pediatría analizado se dispone de la prueba para cuantificar la proteína *C* reactiva, cuya utilidad ha sido demostrada en estos pacientes para el diagnóstico de infección bacteriana, con una sensibilidad de 94 %, especificidad de 94 %, valor predictivo positivo de 96 % y valor predictivo negativo de 92 %, con ≥ 60 mg/L como punto de corte.[28] El inconveniente de esta prueba estriba en que el resultado no está disponible inmediatamente y que el incremento de los niveles no se relaciona con la gravedad.

Conclusiones

Con el presente estudio fue posible establecer la utilidad del lactato como un biomarcador de sepsis grave en los pacientes pediátricos con cáncer durante un episodio de fiebre y neutropenia. Será necesario establecer el desempeño de la prueba en la práctica cotidiana con un mayor número de pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Arnello LM, Quintana BJ, Barraza CP. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. Rev Chil Infectol. 2007;24(1):27-32.
2. Hugues WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34(6):730-51.
3. Mendes AV, Salponki R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis en pediatric oncology patients. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):S54-63.
4. Santolaya ME, Rabagliati R, Ribart T, Paya E, Guzmán AM, Morales R, et al. Consenso: manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infectol. 2005;22(Supl 2):S79-113.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(1):2-8.
6. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2009;37(2):666-83.
7. Porras-García W, Ige-Afuso M, Ormeda-Villavicencio A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. Rev Soc Peru Med Intern. 2007; 20(4):132-8.
8. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. Crit Care Nurs Clin North Am. 2011; 23(1):115-25.
9. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and potential therapeutic target. Crit Care Clin. 2011; 27(2):299-326.
10. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med. 2009;37(5):1670-7.
11. Nguyen HB, Rivers E, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32(8):1637-42.
12. Green JP, Berger T, Nidhi G, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. Ann Emer Med. 2011;57(3):291-5.
13. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ Jr, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. Acad Emerg Med. 2010;17(3):260-8.
14. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. Ann Clin Biochem. 2012;49(4):391-4.
15. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. Am J Surg. 2003; 185(5):485- 91.
16. Jansen TC, Van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: A pilot study. Crit Care. 2008;12(6):1-7.
17. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. Ann Emerg Med. 2005;45(5):524-8.
18. Ramzi J, Mohamed Z, Yosr B, Karima K, Raihane B, Lamia A, et al. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. Hematology. 2007;12(6):543-48.
19. Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C, et al. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. Cancer Biol Ther. 2010;9(8): 585-9.
20. Rondinelli PI, Ribeiro KC, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(10): 665-70.
21. Koliski A, Cat I, Giralde DJ, Cat M. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. J Pediatr (Rio J). 2005;81(4):287-92.
22. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate as the predictor of outcome in pediatric septic shock. Ind J Crit Care Med. 2011;15(2):102-7.
23. Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. Case Rep Med. 2009. Disponible en http://www.hindawi.com/journals/crim/ 2009/534561/
24. De Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. Neth J Med. 2011;69(3):120-3.
25. Loja D, Vilca M, Postigo R, Torres A, Alvizuri J. Acidosis láctica y leucemia aguda. An Fac Med. 2004; 65(1):49-55.
26. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for de use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by de Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis. 2011;52(4):427-3.
27. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect. 2011;28(Supl 1):10-38.
28. Penagos PM, Villasís KMA, Miranda NMG, Tapia MA, Rivera MH, Bernáldez RR, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(5):376-83.

Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Heladia García,[a] Ángeles Nahima Martínez-Muñoz,[a]
Leoncio Peregrino-Bejarano[b]

Epidemiology of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit

Background: Newborns who are admitted to neonatal intensive care units are at a high risk for the development of a nosocomial infection. The purpose of this study was to record the incidence and the type of nosocomial infections, the isolated microorganisms and the susceptibility profile of these newborns in a neonatal intensive care unit.
Methods: A descriptive, prospective, longitudinal study was conducted over a 1-year period. Out of 113 newborns with nosocomial infection, demographic variables, antibiotic use prior to admission, central venous catheter use, type of nosocomial infection, isolated microorganism and susceptibility profile were recorded.
Results: One hundred and forty nine nosocomial infection episodes were recorded, with an incidence of 37.7 × 100 discharges and an incidence density rate of 25.6 × 1000 patient-days. The most common nosocomial infections were central venous catheter colonization related bacteremia (35.5 %) and sepsis (28.8 %). The most common microorganisms were coagulase-negative *Staphylococcus* (43.4 %) and *Klebsiella pneumoniae* (21 %), out of which 97.3 % were extended-spectrum beta-lactamase-producers.
Conclusions: The incidence of nosocomial infection was similar to that reported in developing countries. Central venous catheter colonization-related bacteremia and gram-positive bacteria were the most common nosocomial infection and causative microorganisms, respectively.

Keywords	Palabras clave
Cross infection	Infección hospitalaria
Newborn infant	Recién nacido
Bacteremia	Bacteriemia
Catheter-related infections	Infecciones relacionadas con catéteres
Sepsis	Sepsis
Surgical wound infection	Infección de herida operatoria

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Las infecciones nosocomiales son complicaciones frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, donde se atiende a pacientes con largas estancias hospitalarias y que son sometidos a procedimientos invasivos, factores que se relacionan con incremento de la morbilidad y mortalidad, costos materiales y humanos y tiempo de hospitalización.[1-3]

La infección nosocomial es la condición sistémica o localizada que se presenta durante la hospitalización de un paciente, como resultado de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o sus toxinas, sin evidencia de que la infección estuviese presente o en incubación al ingreso al hospital. En la mayoría de los casos, el lapso entre la admisión y el comienzo de la infección debe ser de 48 a 72 horas, si bien en las infecciones micóticas se extiende a cinco días. Las infecciones quirúrgicas pueden aparecer 30 días después del egreso o incluso al año en los pacientes con implantes.[1-5]

La frecuencia de las infecciones nosocomiales varía en las unidades de cuidados intensivos neonatales según el tipo de pacientes que son admitidos, los hábitos en la prescripción de los antibióticos y el número de procedimientos invasivos que se realizan en los pacientes.[3,6,7] En la literatura se ha informado que la incidencia de la infección nosocomial oscila entre 6.2 y 33 % y que la densidad de la incidencia es de 4.8 a 22 casos por 1000 días de hospitalización. En México se ha registrado que la incidencia es de cuatro a 15.4 por 1000 nacidos vivos y de 8.8 a 41.1 por cada 100 egresos.[1,2,8-15]

La infección nosocomial neonatal más frecuente es la bacteriemia (entre 21 y 56 %), seguida de la neumonía (13.9 y 30 %); en otros órganos y sistemas, las frecuencias son menores.[2,3,6,13,16,17] Los agentes involucrados en su etiología son variables y dependen del lugar, institución, país y periodo de estudio. Las bacterias grampositivas, como los *Sthapylococcus* coagulasa negativa, son los microorganismos más frecuentes (55.4 %), seguidas por las gramnegativas, como *Enterobacter*, *Klebsiella sp*. y *Escherichia coli* (aproximadamente 31.2 %).[1-3,7,13,15-25]

Los recién nacidos prematuros pueden presentar dos o más episodios de infección nosocomial comparados con los niños a término.[1] En los recién nacidos, la sospecha diagnóstica de infección nosocomial es más frecuente que la infección nosocomial confirmada, lo que motiva el uso de antibióticos de amplio espectro, que predispone a los pacientes a infecciones más graves como candidemia y a la selección de cepas resistentes.[1,13,26-31]

Se estima que la mortalidad debida a infecciones nosocomiales oscila entre 2 y 11 % en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El tipo de microorganismo causante de la infección nosocomial constituye el factor de riesgo más importante para mortalidad, la cual llega a 40 % si se trata de bacilos gramnegativos y a 28 % en los pacientes con infecciones fúngicas.[3,16,20,21,32,33]

Por lo anterior, es importante la vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos neonatales, para identificar factores de riesgo modificables, mantener un adecuado control de los tratamientos empíricos e implementar guías de tratamiento de los pacientes que presentan las infecciones más comunes.

El objetivo del presente estudio fue registrar la incidencia y el tipo de infecciones nosocomiales, los microorganismos aislados y el perfil de susceptibilidad en recién nacidos atendidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel durante el periodo de un año.

[a]Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
[b]Servicio de Infectología

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Heladia García
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22478, 22479 y 22481
Correo electrónico: hely1802@gmail.com

Resumen

Introducción: el recién nacido hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos tiene alto riesgo de desarrollar una infección nosocomial. El objetivo de este estudio fue registrar la incidencia y el tipo de infecciones nosocomiales, los microorganismos aislados y el perfil de susceptibilidad de estos en recién nacidos atendidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales.
Métodos: se llevó a cabo un estudio descriptivo prospectivo longitudinal durante un año. De 113 recién nacidos que presentaron infección nosocomial, se registraron variables demográficas, uso de antibióticos antes del ingreso y de catéter venoso central, tipo de infección, microorganismo aislado y perfil de susceptibilidad.
Resultados: se registraron 149 infecciones nosocomiales, cuya incidencia fue de 37.7 × 100 egresos y su densidad de incidencia fue de 25.6 por cada 1000 días-paciente. Las infecciones nosocomiales más frecuentes fueron bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso central (35.5 %) y la sepsis (28.8 %). Los principales microorganismos fueron los *Sthapylococcus* coagulasa negativa (43.4 %), todos resistentes a meticilina, y *Klebsiella pneumoniae* (21 %); 97.3 % de estos era productor de betalactamasas de espectro extendido.
Conclusiones: la incidencia de la infección nosocomial fue similar a la informada en los países en desarrollo. La bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso central y los grampositivos fueron la infección nosocomial y los microorganismos causales más frecuentes.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo prospectivo longitudinal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se atiende a recién nacidos referidos de otras unidades hospitalarias de la zona sur del Distrito Federal, de estados aledaños y de hospitales privados.

Fueron incluidos los pacientes hospitalizados en esa unidad que desarrollaron infección nosocomial después de 72 horas de su ingreso, entre el 1 de mayo de 2008 y el 31 de mayo de 2009.

Se registraron las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacer, sexo, edad al ingreso, diagnóstico de ingreso, uso de antibióticos antes del ingreso, uso de catéter venoso central, duración de la permanencia del catéter, tipo de infección nosocomial, micoorganismo aislado en hemocultivos, perfil de susceptibilidad del microorganismo, estancia hospitalaria, condición de egreso de la unidad (vivo o muerto) y causa de la muerte, si fuera el caso.

Se consideró infección nosocomial a la condición sistémica o localizada que se presentó después de 72 horas del ingreso hospitalario y que se descartó se encontrara en incubación al momento del ingreso. Las infecciones en diferentes momentos de la hospitalización en un mismo paciente fueron consideradas como eventos independientes. El diagnóstico de cada una se basó en los criterios establecidos por los Centros para el Control de las Enfermedades de Atlanta.[5]

Análisis de los datos

El estudio se realizó en forma prospectiva, con el registro diario de los pacientes que ingresaban a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, revisión del expediente clínico y de los cultivos para la identificación del microorganismo. Se llevó a cabo el seguimiento de cada uno de los pacientes hasta su egreso de la unidad.

Para el análisis de los datos se usó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central y de dispersión, mediana e intervalo, debido a que la población no siguió una distribución semejante a la normal.

La densidad de incidencia (DI o tasa de incidencia) y la incidencia acumulada (IA) constituyeron los

factores de infección nosocomial. Se calcularon con las siguientes fórmulas:

$$DI = \frac{\text{Número de infecciones}}{\text{Total de días de estancia intrahospitalaria del total de pacientes en el periodo} \times 1000}$$

$$IA = \frac{\text{Número de infecciones}}{\text{Total de egresos en el periodo de estudio} \times 100}$$

Para el cálculo de estos indicadores se consideraron todos los ingresos y egresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo de estudio. También se calculó la tasa de uso del catéter venoso central:

$$\frac{\text{Días con el catéter}}{\text{Total de días de estancia} \times 1000}$$

Aspectos éticos

La investigación se consideró sin riesgo de acuerdo con las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en Materia de Investigación[34] y el protocolo fue aprobado por el comité local de la institución.

Cuadro I Características demográficas de 113 neonatos que presentaron infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales

	Mediana	Rango
Edad gestacional (semanas)	35	25-41
Peso al nacimiento (g)	2 175	600-3 970
Apgar		
Minuto 1	7	2-9
Minuto 5	9	3-10
Edad al ingreso (días)	8	1-150
Duración del catéter venoso central (días)	14	1-86
Estancia hospitalaria (días)	7	1-150
	n	%
Sexo		
Masculino	57	55.9
Femenino	45	44.1
Madurez		
Prematuros (≤ 37 semanas)	68	66.7
A término	34	33.3
Catéter venoso central	106	93.8

Resultados

Durante el periodo de un año se registraron 372 ingresos y 395 egresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; 113 neonatos desarrollaron infección nosocomial y de ellos 11 fueron reingresos.

En el cuadro I se muestran las características de los pacientes estudiados, donde se observa que predominó el sexo masculino en 55.9 %; 66.7 % fue prematuro. La mediana del peso al nacer fue de 2175 g y la de la edad gestacional fue de 35 semanas.

El 57.5 % de los pacientes había recibido antibióticos en su hospital de referencia. Los aminoglucósidos fueron los más utilizados (32 %), seguidos de las aminopenicilinas y cefalosporinas de tercera generación (20.1 y 19.5 %, respectivamente).

A 106 pacientes (93.8 %) se les colocó catéter venoso central: 96 por venodisección, ocho percutáneos y dos umbilicales. El tiempo de duración del catéter tuvo una mediana de 14 días (rango de 1 a 86 días).

Se registraron 149 eventos de infección nosocomial: 87 pacientes (77 %) tuvieron una infección, 16 (14.2 %) dos y 10 (8.8 %) tres. En el cuadro II se describen el tipo y frecuencia de las infecciones nosocomiales que se registraron; puede observarse que la bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso central fue la más frecuente, seguida de la sepsis.

Se identificaron 76 microorganismos en hemocultivos. Los principales aislamientos fueron *Sthapylococcus* coagulasa negativa, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (cuadro III).

En la bacteriemia relacionada con el catéter se aislaron con mayor frecuencia bacterias grampositivas: *Sthapylococcus* coagulasa negativa (*n* = 23, 43.3 %), *Staphylococcus aureus* (*n* = 7, 13.2 %) y *Enterococcus fecalis* (*n* = 1, 1.9 %); entre las gramnegativas, *Klebsiella pneumoniae* (*n* = 10, 18.9 %), *Escherichia coli* (*n* = 7, 13.2 %), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanii* (*n* = 2, 3.8 %, cada una). En la sepsis nosocomial se aislaron principalmente bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae* (*n* = 4, 44.4 %) y *Escherichia coli* (*n* = 2, 22.3 %).

Los pacientes con diagnóstico de malformación del tubo digestivo presentaron con mayor frecuencia bacteriemia relacionada con el catéter venoso central, sepsis e infección del sitio quirúrgico. Los pacientes con cardiopatía presentaron con mayor frecuencia bacteriemia relacionada con el catéter venoso central y neumonía asociada con el uso del ventilador y sepsis (*n* = 4) (cuadro IV).

En el cuadro V puede observarse el perfil de resistencia de los principales microorganismos grampositivos y gramnegativos.

Todos los *Staphylococcus* coagulasa negativa fueron resistentes a la meticilina y sensibles a vancomicina y todos los *Staphylococcus aureus* fueron sensibles a vancomicina, aminoglucósidos y trimetoprima-sulfametoxazol. El 93.7 % de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido. Todas fueron sensibles a carbapenémicos, quinolonas y piperacilina-tazobactam. Todas las cepas de *Escherichia coli* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido. El 100 % expresó resistencia a ampicilina y sensibilidad a carbapenémicos y piperacilina-tazobactam.

La incidencia acumulada de la infección nosocomial fue de 37.7 por cada 100 egresos (IC 95 % = 32.8 - 42.63) y la densidad de incidencia fue de 25.6 por 1000 días-paciente (IC 95 % = 21.6-30).

La tasa del uso de catéter venoso central fue de 0.6 días por cada 1000 días de estancia y la densidad de incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter fue de 14.1 por 1000 días-catéter.

En la figura 1 se muestra el tiempo de estancia hospitalaria que tuvieron los pacientes al momento de desarrollar la infección y en ella puede observarse que a mayor estancia, mayor frecuencia de infección.

La letalidad total en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue de 17.7 % (*n* = 66) y en los niños que desarrollaron infección nosocomial fue de 36.3 % (*n* = 41); de estos últimos, en 30 (73.1 %) la muerte estuvo directamente relacionada con la infección.

Cuadro II Tipo de infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales

	n	%
Bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso central	53	35.5
Sepsis nosocomial	43	28.8
Infección del sitio quirúrgico	13	8.7
Neumonía asociada con el ventilador	12	8.0
Neumonía	5	3.3
Empiema	5	3.3
Infección de vías urinarias	4	2.7
Endocarditis	4	2.7
Peritonitis	4	2.7
Ependimitis	3	2.0
Candidemia	2	1.3
Meningitis	1	0.6
Total	149	100.0

Discusión

La tasa de la incidencia de infección nosocomial en el presente estudio fue de 25.6 por 1000 días-paciente, con una incidencia acumulada de 37.7 %, similar a lo informado por otros autores.[1,2,9-15] Zaidi *et al*.[33] señalan que las tasas de infección nosocomial en los países en desarrollo son de tres a 20 veces más altas que las informadas en los países industrializados.

De acuerdo con estudios previos en el Hospital de Pediatría analizado,[15,25] las infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se ha mantenido sin grandes cambios, a pesar de las diferencias en cuanto al tiempo de vigilancia, la enfermedad de fondo, la población de estudio y las diferentes definiciones de infección nosocomial utilizadas.

El 66.7 % % de los pacientes que se infectaron fue prematuro, similar a lo reportado en la literatura, lo que se explica por las características intrínsecas de estos pacientes, como la inmadurez inmunitaria y la fragilidad de los mecanismos de barrera (piel y tubo digestivo), aunadas a las maniobras invasivas necesarias para su tratamiento y, en consecuencia, la estancia hospitalaria más prolongada.[1-3,10,20]

La mayoría de los pacientes presentó un episodio de infección y solo 23.9 % dos o tres, a diferencia de lo que se observa en otras unidades en las que se registran hasta nueve episodios.[12,13,23,24]

A mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor frecuencia de infección, fenómeno ampliamente descrito en otros estudios.[10,12-14,20,24]

La frecuencia del uso del catéter venoso central fue alta (93.8 %), aunque con una tasa menor a la informada en otras investigaciones (0.6 a diferencia de 0.83 días).[2] La infección nosocomial que se encontró en mayor porcentaje fue precisamente la bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso

Cuadro III Microorganismos aislados en hemocultivos de 76 neonatos de una unidad de cuidados intensivos neonatales

	n	%
Grampositivos	42	55.3
Sthapylococcus coagulasa negativa	33	43.4
Staphylococcus aureus	7	9.2
Enterococcus faecalis	2	2.6
Gramnegativos	32	42.1
Klebsiella pneumoniae	16	21.1
Escherichia coli	9	11.9
Pseudomonas aeruginosa	2	2.6
Acinetobacter baumanii	2	2.6
Enterobacter	2	2.6
Sphingomonas paucimobilis	1	1.4
Hongos	2	2.6
Candida albicans	2	2.6

Cuadro IV Frecuencia de infecciones nosocomiales en neonatos de una unidad de cuidados intensivos neonatales, de acuerdo con el diagnóstico de ingreso

	Malf. digestivas	CC	ECN	PCA	Sepsis	Alt digest*	Alt. SNC†	SDR	Otras malf.	Asfixia	Otros
BRCCVC	14	14	8	2	1	2	1	2	2	1	6
Sepsis	11	4	5	4	3	3	2	1	–	1	9
Neumonía	–	1	1	1	3	–	–	–	–	–	1
NAV	–	6	–	2	1	–	–	1	–	–	1
Candidemia	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Infección de vías urinarias	2	1	–	–	–	1	–	–	–	–	–
Infección del sitio quirúrgico	4	3	1	2	–	1	–	–	1	1	–
Ependimitis	–	–	1	–	–	–	2	–	–	–	–
Endocarditis	1	1	1	–	1	–	–	–	–	–	–
Peritonitis	1	–	1	–	–	1	–	–	–	–	–
Empiema	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Meningitis	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Total	39	31	18	11	9	8	5	4	3	3	18

*Enfermedad meconial, síndrome colestásico, vólvulo intestinal, reflujo gastroesofágico
†Hemorragia intraventricular, hidrocefalia, crisis convulsivas
CC = cardiopatía congénita, ECN = enterocolitis necrosante, PCA = persistencia del conducto arterioso, SNC = sistema nervioso central, SDR = síndrome de dificultad respiratoria, BRCCVC = bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso central, NAV = neumonía asociada con el ventilador

central, con una densidad de 14.1 por 1000 días-catéter. Aun cuando se identificó un número importante de enterobacterias en la etiología de la bacteriemia, los *Sthapylococcus* coagulasa negativa continúan siendo los de mayor frecuencia.[2,3,6,13,16,24,25]

Algunos autores han identificado mayor aislamiento de bacterias gramnegativas, sobre todo en países en desarrollo, lo que pudiera deberse al uso inapropiado y excesivo de antibióticos, principalmente en los pacientes prematuros, y los cambios cíclicos de las bacterias como agentes causales de bacteriemias en las últimas décadas, pero esto no se encontró en este estudio.[6,13,16,21,23]

En cuanto a la infección fúngica, la incidencia fue menor a la señalada en los ámbitos nacional e internacional,[3,4,6,11,15,16,23] probablemente atribuible a la menor utilización de cefalosporinas de tercera generación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales analizada y a la menor estancia intrahospitalaria.

Llama la atención que más de 50 % de los pacientes tuviera el antecedente de la administración de antimicrobianos de amplio espectro, entre ellos las cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y aminopenicilinas, lo que podría ser un factor de riesgo para la selección de microorganismos resistentes o multirresistentes.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales estudiada, como esquema empírico inicial para tratar la infección nosocomial se utiliza la combinación cefalotina-amikacina, que también es de primera elección cuando se aíslan *Sthapylococcus* coagulasa negativa. Con los reportes de resistencia a los betalactámicos sería importante evaluar el porcentaje de falla terapéutica, para determinar si sigue siendo la mejor opción farmacológica.

Por otro lado, es importante considerar que la mayoría de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* produce betalactamasas de espectro extendido pero sensibles a carbapenémicos, quinolonas y piperacilina-tazobactam.

La letalidad en el grupo de estudio fue de 36 % y la muerte tuvo relación con infección en 73.1 % de los casos. Estas cifras son altas al compararlas con las informadas en los países industrializados, sin embargo, en los países en desarrollo, como la India, se reporta la infección neonatal adquirida en el hospital como causa de muerte con frecuencias que van de 25 a 71 %.[1-3,34]

Cuadro V Resistencia a diferentes antimicrobianos de los principales microorganismos aislados en hemocultivos de neonatos que presentaron infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Antibiótico	*Sthapylococcus* coagulasa negativa (*n* = 33)		*Staphylococcus aureus* (*n* = 7)		*Klebsiella pneumoniae* (*n* = 16)		*Escherichia coli* (*n* = 9)	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Meticilina*	33	100	1	14	—		—	
Cefazolina	33	100	1	14	—		—	
Aminoglucósido	16	48	0	0	6	37.5	1	11
Norfloxacino	21	63.6	1	14	—		6	66
Ciprofloxacino	21	63.6	1	14	—		6	66
Trimetroprima-sulfametoxasol	11	33	0		5	31	1	11
Rifampicina	11	33	1	14	—		—	
Eritromicina	22	66.6	3	42.8	—		—	
Clindamicina	24	72.7	2	28.5	—		—	
Cefalotina	1	3.8†	1	14	—		—	
Vancomicina	0		0		—		—	
Ampicilina	—		—		16	100	9	100
Cefotaxima	—		—		15	93.7	9	100
Imipenem	—		—		—		—	
Meropenem	—		—		—		—	
Piperacilina-tazobactam	—		—		—		—	

*Mediante detección de cefoxitina
†Se determinó en 26 cepas
100 % de las cepas de *Escherichia coli* y 93.7 % de *Klebsiella pneumoniae* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido

La letalidad de la población de estudio y su relación con los procesos infecciosos puede deberse a que a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales ingresan pacientes referidos de otros hospitales, donde un número importante de ellos ya había recibido uno o varios antibióticos, la mayoría de amplio espectro, lo que predispone a la emergencia de infecciones por microorganismos multirresistentes y se relaciona con altos índices de letalidad.

Otro factor estriba en que la unidad recibe un alto porcentaje de pacientes con padecimientos que requieren tratamiento quirúrgico (más de 50 %), sobre todo malformaciones del tubo digestivo, cardiopatías y enterocolitis necrosante, de ahí que el tipo de infecciones difiera del de otras unidades, teniendo entre las más frecuentes la bacteriemia relacionada con la colonización del catéter venoso central, ya que estos pacientes requieren largos periodos de ayuno, nutrición parenteral prolongada y largas estancias

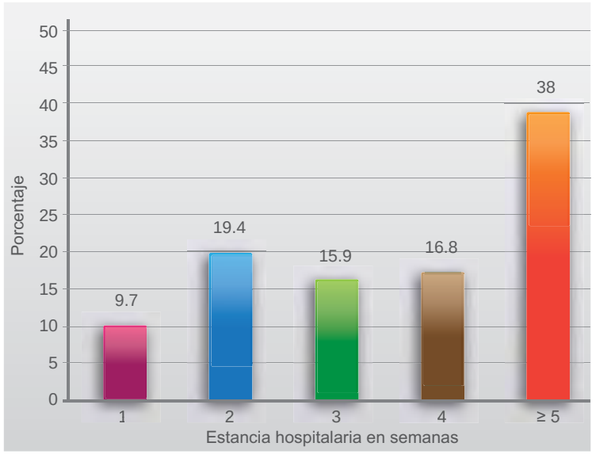


Figura 1 La estancia hospitalaria en semanas al momento del desarrollo de la infección nosocomial en neonatos que presentaron infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales

hospitalarias debido a su enfermedad de base. La tercera infección más frecuente que se registró fue la infección del sitio quirúrgico, lo cual se explica también por el tipo de pacientes.

Para concluir podemos señalar que la tasa de incidencia de la infección nosocomial fue mayor a la reportada en los países desarrollados, pero similar a la encontrada en otros países en desarrollo. El tipo de infección y microorganismos aislados también fueron semejantes a los reportados en otras unidades de cuidados intensivos neonatales, tanto nacionales como internacionales.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sánchez P, Benjamin DK Jr. Nosocomial infection in the NICU: A medical complication or unavoidable problem. J Perinatol. 2004;24(6):382-8.
2. Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Hernández J, López I, Dorta E. Incidencia de infecciones en una unidad de cuidados intensivos neonatales: estudio de vigilancia de 6 años. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(5):307-12.
3. Lachassinne E, Letamedia R, Gaudelus E. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en neonatología. Arch Pediatr. 2004;11(3):229-33.
4. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana de emergencia NOM-EM-002-SSA-2003, para vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Disponible en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/em002ssa203.html
5. Horan T, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32.
6. Nambiar S, Singh N. Change in epidemiology of health care associated infections in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infec Dis J. 2002;21(9):839-42.
7. Goldman D. Prevention and management of neonatal infections. Infec Dis Clin North Am. 1989;3(4):779-813.
8. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med. 2005;3(1):S45-9.
9. Nagata E, Brito C, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. Am J Infect Control. 2002;30(1):26-31.
10. Ramírez ML, Macías M, Lazcano F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. Salud Publica Mex [revista en internet]. 2007;49(6):391-3.
11. Ávila-Figueroa C, Cashat-Cruz M, Aranda-Patrón E, León AR, Justiniani N, Pérez-Ricárdez L, et al. Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales de México. Salud Publica Mex. 1999;41(Supl 1):S18-25.
12. Morayta-Ramírez A, Granados-Galván E, Pérez-Peláez GC, Domínguez-Viveros W. Incidencia de infecciones nosocomiales en la Coordinación de Pediatría del CMN “20 de Noviembre”. Rev Enf Infecc Pediatr. 2006;19(75):71-8.
13. Hernández-Orozco HG, González-Saldaña N, Castañeda-Narváez JL, Arzate-Barbosa P, Saldaña-Maldonado C, Monroy-Diaz A, et al. Infecciones nosocomiales en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) 2004-2005. Acta Pediatr Mex. 2006;27(6):325-8.
14. Tinoco JC, Moysen JS, Pérez-Cruz M, Santillán G, Salcido L. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel. Salud Publica Mex. 1997;39(1):25-31. Texto libre en http://www.redalyc.org/pdf/106/10639105.pdf
15. Díaz D, Solórzano F, Padilla G, Miranda M, González R, Trejo J. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. Salud Publica Mex. 1999;41(1):12-7.
16. Coria-Lorenzo JG, Francisco-Revilla Estivill N, Soto-Romero IE, Saavedra-Barrios MA, Gadea-Álvarez T. Epidemiología de las infecciones nosocomiales neonatales, en un hospital de especialidades pediátricas de la ciudad de México (revisión de 3 años). Perinatol Reprod Hum. 2000;14(3):151-9.
17. Richards M, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics. 1999;103(4):e39.
18. Rubin LG, Sánchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis W, et al. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis a survey of neonatologist's practices. Pediatrics. 2002;110(4):e42.
19. Craft A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: Definition, diagnosis, prophylaxis and prevention. J Perinatol. 2001;21(3):186-92.
20. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright L, Cario WA, Ehrenkranz R, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2002;110(2):285-91.
21. Rodríguez-Cervilla JA, García-Riestra C, Martínez Soto I, Fraga JM, Fernández-Lorenzo JR. Sepsis neonatal: indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. An Esp Pediatr. 1998;48(4):401-8.
22. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: Surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. J Hosp Infect. 2005;61(4):300-11.
23. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM, et al. A 10-year prospective surveillace of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007;35(3):183-9.

24. Urrea AM, Pons-Ordena M, Krauel-Vial X, Latorre-Otin C, Martín-Mateo M, Campins-Martí M. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care units. J Infect. 2007:54(3):212-20.
25. Peregrino-Bejarano L, Villegas-Silva R, Leaños-Miranda B, Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Bol Med Hosp Infant Mex. 2004;61(5):393-401.
26. Fanos V, Cataldi L. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care and epidemiological update. Pediatr Med Chir. 2002;24(1):13-20.
27. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(9):766-73.
28. Armenian SH, Singh J, Arrieta AC. Risk factors for mortality resulting from bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(4):309-14.
29. Martínez-García JJ, Ramírez-López Copitzy Z. Prevalencia y factores de riesgo de sepsis relacionada a catéter venoso central en niños del Hospital Pediátrico de Sinaloa. Arch Invest Pediatr Mex. 2006;9(1):9-14.
30. Juárez-Olguín H, Camacho-Vieyra A, Guillé-Pérez AJ, Hernández-Antúnez G, Pérez-Guillé MG, Saltigeral-Simental P. Uso de antibióticos en las enfermedades infecciosas de recién nacidos. Acta Pediatr Mex. 2004;25(4):175-9.
31. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand, 1992-2002. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(1):25-9.
32. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Publica Mex. 2003;45(2):90-5.
33. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet. 2005;365(9465):1175-188.
34. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación del 1 de noviembre de 2013.

Infecciones nosocomiales
Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico

Irma Zamudio-Lugo,[a] Guadalupe Judith Espinosa-Vital,[a]
Roberta Rodríguez-Sing,[a] Claudia Josefina Gómez-González,[a]
María Guadalupe Miranda-Novales[b]

Nosocomial infections. Trends over a 12 year-period in a pediatric hospital

Background: Nosocomial infections account for one of the most important health issues in hospitals; thus, prevention and control programs should be assessed through the impact on the incidence rates. The purpose of this study was to identify the trends of nosocomial infections over a 12-year period in a tertiary care pediatric hospital.
Methods: A retrospective cohort study was carried out where all hospitalized patients presenting with nosocomial infections were included. Data statistical analysis included simple frequencies, proportions and incidence density rate per year, infection site and lethality rate.
Results: Incidence density rate for year 2000 was 14.67 and decreased to 7.39 in 2012. Most frequent infections were those related with the intravenous line (15.4 %), mechanical ventilation-associated pneumonia (17.9 %), surgical site infection (10.3%) and urinary tract infection (6.8 %). The departments with higher rates were neonatology, the pediatric intensive care unit, medical pediatrics and neurosurgery. Nosocomial infection-associated lethality rate was 4.5 %.
Conclusions: The slow decrease in the incidence density rate indicates that programs focused on training and supervision of the healthcare personnel on the appropriate placement and care of medical devices should be reinforced.

Keywords	Palabras clave
Cross infection	Infección hospitalaria
Hand disinfection	Desinfección de las manos
Equipment and supplies	Equipos y suministros

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Las infecciones nosocomiales son uno de los principales problemas de salud pública que afectan a los pacientes en las unidades hospitalarias del mundo. Una infección nosocomial se define como la condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, y que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso del paciente al hospital. Las infecciones bacterianas nosocomiales pueden aparecer desde las 48 a 72 horas del ingreso del paciente y las micóticas después de los cinco días de estancia, aunque puede acortarse el tiempo debido a los procedimientos invasivos y a la terapia intravascular.[1]

Las infecciones nosocomiales más comunes en la población pediátrica son las infecciones relacionadas con las líneas vasculares, neumonías, infecciones del sitio quirúrgico e infecciones del tracto urinario. Estas infecciones pueden proceder de fuentes endógenas o exógenas; las endógenas incluyen sitios del cuerpo normalmente colonizado por microorganismos, como la nasofaringe y los tractos genitourinario y gastrointestinal. Las exógenas incluyen todas las externas: personal de salud, dispositivos médicos y entorno sanitario. En las unidades de cuidados intensivos, las infecciones más frecuentes son las relacionadas con la presencia de un dispositivo, como la infección relacionada con las líneas vasculares o intravasculares (28 %), la neumonía por el uso de ventilación mecánica (21 %) y la infección de vías urinarias relacionadas con el uso de sondas (15 %).[2]

En un informe documental de la Secretaría de Salud, se investigó la prevalencia de las infecciones nosocomiales en hospitales generales del Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y de la propia Secretaría de Salud. De 4274 pacientes estudiados, en 914 se registró por lo menos una infección, que significó una prevalencia de 21 %; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las instituciones. La infección más frecuente fue la neumonía, con 335 casos (33 %), seguida de la infección de vías urinarias en 248 (24.6 %), prevalencia casi del doble de los estándares internacionales, aunque la tasa porcentual de infección relacionada con

[a]División de Epidemiología Hospitalaria, Hospital de Pediatría
[b]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Correo electrónico: guadalumiranda@terra.com.mx

Resumen

Introducción: las infecciones nosocomiales constituyen uno de los principales problemas de salud en los hospitales, por ello, los programas de prevención y control deben ser evaluados con el impacto en las tasas de incidencia. El objetivo de esta investigación fue identificar la tendencia de las infecciones nosocomiales durante un periodo de 12 años en un hospital pediátrico de tercer nivel.
Métodos: se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes hospitalizados que presentaron infecciones nosocomiales. El análisis estadístico de los datos incluyó frecuencias simples, proporciones y densidad de incidencia por año, sitio de infección y letalidad.
Resultados: la densidad de incidencia para el año 2000 fue de 14.67 y disminuyó a 7.39 en 2012. Las infecciones más frecuentes fueron las relacionadas con la línea vascular (15.4 %), la neumonía relacionada con la ventilación mecánica (17.9 %), la infección de sitio quirúrgico (10.3 %) y la infección de vías urinarias (6.8 %). Los servicios con mayores tasas fueron neonatología, terapia intensiva pediátrica, pediatría médica y neurocirugía. La letalidad de la infección nosocomial fue de 4.5 %.
Conclusiones: la disminución lenta de la densidad de incidencia indica que deben fortalecerse los programas enfocados a la capacitación y supervisión del personal de salud sobre la correcta instalación y cuidado de dispositivos médicos.

la línea vascular fue baja (1.4 %).[3] En particular para las unidades de cuidados intensivos, en un reporte de la Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales,[4] que incluyó información recopilada durante seis años en países en desarrollo, la bacteriemia relacionada con la línea vascular tuvo una tasa de 7.6 por 1000 días-catéter, la neumonía relacionada con el ventilador de 13.6 por 1000 días-uso de ventilador y la infección urinaria de 6.3 por 1000 días-uso de sonda, de dos a tres veces mayor que la tasa registrada en países desarrollados.

Todos los programas de prevención y control de infecciones nosocomiales deben ser evaluados mediante el impacto en las tasas de incidencia a lo largo de varios años, para establecer la tendencia y los canales endémicos de cada unidad médica. El objetivo de la presente investigación fue reportar la tendencia de las infecciones relacionadas con el cuidado de la salud durante un periodo de 12 años en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, que atiende a pacientes provenientes de hospitales de la zona del sur del Distrito Federal y de los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas y Morelos. El hospital cuenta con 180 camas censables, distribuidas en tres pisos de hospitalización, una unidad de cuidados intensivos neonatales y 40 camas no censables en la unidad de terapia intensiva pediátrica y en admisión continua.

La División de Epidemiología Hospitalaria realiza la detección de las infecciones nosocomiales mediante vigilancia activa. Cuenta con un jefe, un epidemiólogo, dos enfermeras especialistas en salud pública, un auxiliar en salud pública y un capturista. Además, el hospital es un centro de enseñanza y adiestramiento de diferentes cursos de pre y posgrado.

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los casos de infecciones nosocomiales que se presentaron entre enero de 2000 y diciembre de 2012. Las infecciones se clasificaron de acuerdo con las definiciones de la NOM-045-SSA2-2005,[1] los Centros de Control de Enfermedades y la Red Nacional para el Cuidado y Seguridad del Cuidado a la Salud.[5,6] Las tasas se obtuvieron para el total de egresos hospitalarios (por 100 egresos), por el factor de exposición (densidad de incidencia por 1000 días-estancia), de acuerdo con el uso de dispositivos como catéter intravascular, ventilador mecánico y sonda urinaria, y para las intervenciones quirúrgicas de acuerdo con el tipo de herida por grado de contaminación: herida limpia, limpia contaminada, contaminada, sucia o infectada.

A partir de 2005, la vigilancia se realiza en forma exhaustiva para las infecciones relacionadas con las líneas vasculares y a partir de 2009, para las neumonías relacionadas con el uso de ventilación mecánica. A finales de este mismo año se incluyeron las infecciones urinarias relacionadas con el uso de sonda.

El personal de salud que atiende a los pacientes reporta las infecciones nosocomiales, que son verificadas por personal de la División de Epidemiología y validadas con el médico infectólogo encargado del área de hospitalización correspondiente; además, se analizan con los servicios tratantes involucrados.

Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias simples, densidad y tasa de incidencia. Se aplicó un modelo de regresión para

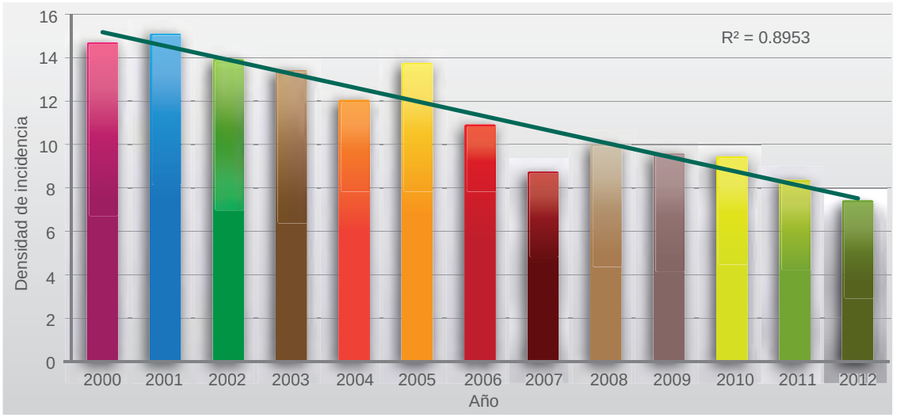


Figura 1 Tendencia de las infecciones nosocomiales durante 12 años en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

obtener el pronóstico (valor), los valores esperados en los meses o años siguientes (indicador) y la tendencia de reducción (pendiente), así como el pronóstico global y mensual para 2012.

Las tasas de neumonías relacionadas con el uso de la ventilación mecánica, infecciones relacionadas con líneas vasculares e infecciones urinarias relacionadas con el uso de sonda por 1000 días-uso de dispositivo se obtuvieron de dividir el total de infecciones entre el total de días del dispositivo específico y multiplicando el resultado por 1000. Los días de uso del dispositivo constituyen el número total de días de exposición a este por todos los pacientes que lo utilizan en una población determinada durante un tiempo establecido. Las tasas de infección del sitio quirúrgico se obtienen de dividir el número de infecciones por 100 procedimientos realizados.[7] Se obtuvo la letalidad relacionada con las infecciones nosocomiales.

Resultados

Los egresos por año en promedio durante el periodo de estudio fueron de 6000 y para las infecciones nosocomiales de 580 por año. Durante los 12 años no hubo cambios en la infraestructura, número de camas o el personal de salud. La densidad de incidencia para el año 2000 fue de 14.67 y disminuyó progresivamente, con mayor descenso a partir de 2006 (figura 1). El pronóstico para los dos últimos años analizados fue mayor al observado (R^2 = 0.90). Las infecciones registradas con mayor frecuencia fueron la infección relacionada con la línea vascular (15.4 %), la neumonía relacionada con la ventilación mecánica (17.9 %), la infección del sitio quirúrgico (10.33 %) y de vías urinarias (6.8 %).

Los servicios que registraron las tasas más elevadas fueron las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (17 a 27) y de Cuidados Intensivos Neonatales (13 a 15), Neurocirugía (15 a 25) y Pediatría Médica (siete a 15), todas por 1000 días-estancia.

Cuadro I Tasa de incidencia por mes y año de las infecciones relacionadas con las líneas vasculares en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agos	Sep	Oct	Nov	Dec	Anual
2005	21	8.7	14.7	13.9	15.7	18.3	16.1	12.9	14	12.8	16.4	19	15.3
2006	21.7	8.5	13.3	10.2	8.4	5.4	12.4	15.1	18	5.8	12.8	8.2	7.8
2007	7.1	7.9	13.6	10.2	12.6	7.8	8	7.1	7	7.2	5.2	4.7	7.8
2008	10.5	9.8	9.5	8.8	12.9	12.7	12.5	13.9	17.6	6.8	15.5	11.1	11.8
2009	10.4	9	13.7	6	11.6	11	8	9.2	13.1	7.4	4.8	5.6	8.9
2010	9.5	7	12	10.7	14.7	11.2	9.3	5.6	8.5	7.6	7.1	5.2	9.1
2011	2.1	5	11.2	6.2	5.9	13	3.6	5	6.3	5.2	5.8	4.6	5.8
2012	5.1	0.00	5.2	4.8	5.3	4.3	5.8	5	6.3	8.47	5.8	4.7	5.2

Las infecciones relacionadas con las líneas vasculares incluyen bacteriemia relacionada con el catéter, sepsis, infección del sitio de entrada del catéter y flebitis. De estas, 90 % de las infecciones registradas correspondió a bacteriemia relacionada con el catéter. La densidad de incidencia a partir de 2005 se describe en el cuadro I. Hay variaciones importantes en diferentes meses a lo largo del año, pero la disminución fue significativa en los últimos dos años (R^2 = 0.71). La tasa registrada a finales de 2012 fue inferior a la obtenida en el modelo predictivo al concluir el año (pendiente –0.25) (figura 2).

El registro de la neumonía relacionada con el uso de ventilación mecánica se tiene a partir de 2009. Las tasas durante ese año y los dos siguientes fueron elevadas. A finales de 2011, al conjunto de medidas de prevención se introdujo el aseo oral con clorhexidina a 0.2 %. Durante el 2012 se redujo la tasa, para finalizar el año con 3.39 episodios por 1000 días de uso de ventilación mecánica (figura 3).

La vigilancia de las infecciones urinarias relacionadas con el uso de sonda vesical se inició a finales de 2009: hubo un descenso a partir del segundo semestre de 2010 y en los dos siguientes años la tasa no rebasó las cuatro infecciones por 1000 días de uso de sonda.

Finalmente, se observó que durante 2009 hubo un incremento de las infecciones del sitio quirúrgico en los meses de septiembre a diciembre; en los años siguientes, las tasas siempre se mantuvieron por debajo de cinco infecciones por 100 procedimientos.

A lo largo de los años se presentaron 7570 infecciones en 4353 niños (razón 1:1.7), con una letalidad de 4.57 %.

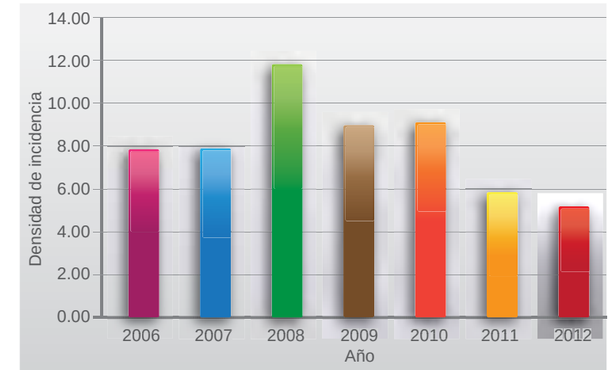


Figura 2 Comportamiento de las infecciones relacionadas con las líneas vasculares en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Discusión

Debido al mayor número de pacientes en condición de riesgo para adquirir infecciones nosocomiales, en los últimos años los programas de vigilancia se han enfocado a las infecciones que se registran con mayor frecuencia y que se relacionan con mayores costos por su morbilidad y letalidad.[8] Esencialmente estas infecciones se ubican con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos, donde el uso de dispositivos es mucho mayor, por tanto, la vigilancia epidemiológica se centra en ellas para la detección activa de estas infecciones y la implementación de programas que tengan impacto a corto o mediano plazo.[9]

A finales de la década de 1990 se reportó la incidencia de infecciones en el Hospital de Pediatría; la tasa fue de 25.7 por 100 egresos en ese registro de tres años. Las infecciones más frecuentes fueron neumonía, infecciones relacionadas con las líneas vasculares e infecciones de las vías aéreas superiores.[10] Esta tasa era elevada y los autores mencionan que posiblemente las infecciones de la vía aérea estaban contribuyendo a esa cifra. En los siguientes 10 años se realizaron modificaciones para mejorar la calidad de la información y en los hospitales de tercer nivel se inició el registro de los episodios de infecciones de acuerdo con los riesgos, ya sea por exposición en general (días de estancia) o por exposición a un dispositivo en particular (días de uso del mismo). Esto permitió la comparación con independencia del tipo de pacientes o unidades hospitalarias.[11]

En el presente estudio, al igual que lo informado por otros autores, las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos ocupan los primeros lugares en frecuencia. Las tasas elevadas se encuentran en repor-

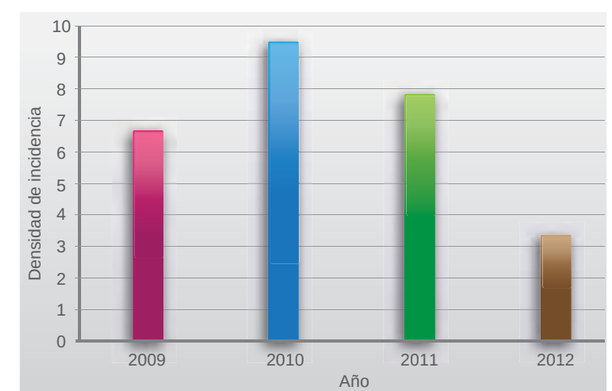


Figura 3 Neumonía nosocomial asociada con el uso de ventilación mecánica en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

tes de alta calidad de países en desarrollo,[12] y son al menos de dos a tres veces lo que se registra en estudios de Europa y Estados Unidos de América. En el Hospital de Pediatría, debido a la implementación de las medidas de prevención, estrategias educativas de capacitación, campañas permanentes de higiene de manos y el Programa Nacional de Seguridad del Paciente, se ha observado un decremento lento a lo largo de los años.

A pesar de los programas agresivos de prevención y la meta de cero infecciones, así como la extensa literatura publicada sobre el tema, las infecciones en las unidades de cuidados intensivos aún tienen frecuencias elevadas, en particular las relacionadas con las líneas vasculares, que contribuyen con el mayor número de infecciones en el hospital (de 10 a 15 infecciones por mes al inicio del periodo de registro y de cinco a seis por mes al final del mismo). A la fecha no existe evidencia de las medidas que se consideren más efectivas y que modifiquen, sobre todo, la actitud del personal de salud.[13]

La principal limitante de la presente investigación fue que no se dispuso de la información de las infecciones por riesgo de exposición correspondientes a todo el periodo estudiado. Además, aun cuando las campañas de capacitación son permanentes fue frecuente el cambio e ingreso de personal nuevo, por lo que no se pudo constatar que el objetivo de tener por lo menos 80 % del personal capacitado haya ocurrido en esos años.

La disminución lenta de la densidad de incidencia indica que los programas deben fortalecerse, enfocados a la capacitación y supervisión del personal de salud sobre la correcta instalación y cuidado de los dispositivos médicos.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Diario Oficial de la Federación del 20 de noviembre de 2009.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics. 1999;103(4):e39-46.
3. Secretaría de Salud. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales Instituciones públicas de salud. México: SS; 2011. Disponible en http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dess/descargas/nosocom_ext.pdf
4. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Kumar-Todi S, Yepes-Gómez D, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. Am J Infect Control. 2010;38(2):95-106.e2.
5. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. CDC/NHSN; 2014. Disponible en http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
6. Horan T, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32.
7. Emori TG, Culver DH, Horan HC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. Am J Infect Control. 1991;19(1):19-35
8. Rosenthal VD, Jarvis WJ, Jamulitrat S, Rodrigues Silva C, Ramachandran B, Dueñas L, Gurskis V, et al. Socioeconomic impact on device-associated infections in pediatric intensive care units of 16 limited-resource countries: International Nosocomial Infection Control Consortium findings. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(4):399-406.
9. Gardam M, Reason P, Gitterman L. Healthcare-associated infections: New initiatives and continuing challenges. Healthc Q. 2012 Spec No;15:36-41.
10. Díaz-Ramos RD, Solórzano-Santos F, Padilla-Barrón G, Miranda-Novales MG, González-Robledo R, Trejo y Pérez JA. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. Salud Publica Mex. 1999;41(Supl 1):S12-7.
11. Lynch P, Rosenthal VD, Borg MA, Eremin SR. Infection control: A global view. En: Bennet JV, Jarvis WR, Brachman PS, editores. Bennett and Brachman's Hospital infections. Fifth edition. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 255.
12. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011;377(9761):228-41.
13. Flodgren G, Conterno LO, Mayhen A, Omar O, Pereira CR, Shepperd S. Interventions to improve professional adherence to guidelines for prevention of device-related infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013;3:CD006559.

Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico

Araceli Pérez-Pérez,[a] Leoncio Peregrino-Bejarano,[a]
Martha Camacho-Velázquez,[b] María Guadalupe Miranda-Novales[c]

Antimicrobial resistance in uropathogens isolated in a pediatric hospital

Background: Urinary tract infection is one of the most common infections at all ages. Antimicrobial resistance has increased in the past few years. The aim of this study was to determine the most common etiologic agents of urinary tract infections and their antimicrobial susceptibility profiles.
Methods: A descriptive, cross-sectional survey was conducted. Patients with a urinary tract infection identified over a 1-year period were included. The type of infection, risk condition, antimicrobial treatment, microorganism and antimicrobial susceptibility were recorded. Statistical analysis: descriptive statistics.
Results: One hundred and seventy four patients with infection, 31.4 % with urinary tract malformation, 56 % with functional abnormalities. 76.4 % were receiving antimicrobial prophylaxis. *Escherichia coli* was the most common agent isolated with 67%, followed by *Klebsiella spp*. 9 %, *Pseudomonas spp*. 7 % and others less frequently. *Escherichia coli* resistance to cephalotin was 58.7%, to norfloxacin 51 %, nitrofurantoin 15.5 %, cefuroxime 12.5 %, cefotaxime 15.5 %, cefepime 5 % and to amikacin 0 %.
Conclusions: *Escherichia coli* was the most common causative agent, and resistance to quinolones and cephalotin was higher than 50 %. Most patients had urinary tract functional abnormalities and a history of prophylactic treatment use. Options other than quinolones need to be assessed due to the high resistance identified in uropathogens.

Keywords	Palabras clave
Drug resistance	Resistencia a medicamentos
Microbial drug resistance	Farmacorresistencia microbiana
Urinary tract infections	Infecciones urinarias
Pediatric hospitals	Hospitales pediátricos
Tertiary healthcare	Atención terciaria de salud

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Las infecciones del tracto urinario son comunes en todas las edades y pueden ocasionar complicaciones a largo plazo. En los pacientes pediátricos, la infección urinaria tiene importancia por su relación con las alteraciones estructurales de la vía urinaria, el deterioro de la función renal y la hipertensión, por lo que es la principal causa de insuficiencia renal crónica en los niños.[1,2]

En México no se conoce la incidencia de las infecciones de vías urinarias, pero se ha estimado que al menos 8 % de las niñas y 2 % de los niños cursará con un episodio durante la infancia, y entre 30 y 40 % tendrá otro evento dentro de los dos siguientes años, con una tasa de incidencia de 10 a 11 por cada 1000 niños. Las encuestas epidemiológicas que investigan la bacteriuria asintomática revelan cifras que van de 0.1 % en los niños hasta 2 % en las niñas escolares y 5 % en los pacientes pediátricos hospitalizados.[3]

Se ha informado una tasa de infección urinaria nosocomial en la población infantil de 0.6 casos por cada 1000 días paciente-hospitalizado; más de 80 % de los casos se debe al empleo de catéteres vesicales y 10 % es secundario a manipulación quirúrgica o instrumental y a bacteriemia nosocomial. Es más frecuente en los pacientes con inmunosupresión y con otros factores que predisponen a la infección urinaria, como la malformación del tracto urinario.[4,5] Los microorganismos más aislados son las enterobacterias, de las cuales *Escherichia coli* representa de 70 a 90 %. En las infecciones recurrentes existe mayor participación de otros bacilos gramnegativos como *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* Entre los grampositivos es posible encontrar *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus spp.*[6] Otros agentes menos frecuentes son estreptococos del grupo *B*, en los recién nacidos, y *Staphylococcus aureus*, en pacientes con enfermedad renal crónica que desarrollan pielonefritis y abscesos.

Algunos autores han destacado diferencias en la frecuencia de los microorganismos que provocan infecciones de vías urinarias en la comunidad y en los hospitales, con menor participación de *Escherichia coli*

[a]Departamento de Infectología
[b]Laboratorio Clínico
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud

[a,b]Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correo electrónico: guadalumiranda@terra.com

Resumen

Introducción: la infección urinaria es una de las más comunes en todas las edades. Recientemente se ha incrementado la resistencia antimicrobiana. El objetivo del estudio fue determinar los agentes etiológicos más frecuentes de infección urinaria y sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana.
Métodos: se llevó a cabo una encuesta transversal descriptiva. Se incluyeron los pacientes con infección urinaria identificados durante un año. Se registró tipo de infección, condición de riesgo, tratamientos antimicrobianos, microorganismos y resistencia antimicrobiana. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante estadística descriptiva.
Resultados: se identificaron 174 pacientes con infección, 31.4 % con malformación del tracto urinario y 56 % con alteraciones funcionales; 76.4 % recibía profilaxis antimicrobiana. *Escherichia coli* fue el agente más frecuente (67 %), seguido de *Klebsiella* spp. (9 %) y *Pseudomonas spp*. (7 %). Se observó resistencia de *Escherichia coli* a cefalotina (58.7 %), norfloxacina (51 %), nitrofurantoína (15.5 %), cefuroxima (12.5 %), cefotaxima (15.5 %) y cefepime (5 %).
Conclusiones: *Escherichia coli* fue el agente causal más frecuente y la resistencia a quinolonas y cefalotina fue superior a 50 %. La mayoría de los pacientes tenían alteraciones funcionales de la vía urinaria y antecedente de uso de tratamiento profiláctico. Es necesario evaluar opciones diferentes a las quinolonas, dada la elevada resistencia que se identificó en los uropatógenos.

(28 %) y mayor participación de *Candida spp*. (18 %), *Enterococcus spp*. (13 %), bacilos gramnegativos no fermentadores diferentes a *Pseudomonas spp*. (13 %), *Enterobacter spp*. (10 %) y *Pseudomonas* (9.7 %).[7]

La resistencia de los patógenos urinarios a los antimicrobianos se ha incrementado en todo el mundo. Los factores de riesgo que han sido relacionados son la exposición previa a un esquema antimicrobiano, malformaciones urinarias y uso de antimicrobianos profilácticos. Existen varios informes en torno a este problema en la población adulta y en la pediátrica. Con mayor frecuencia se ha observado resistencia de *Escherichia coli*, por ser el agente etiológico más común.[8,9] Además de la resistencia a los fármacos de uso común (ampicilina, amoxicilina y trimetoprima-sulfametoxazol), que se ha registrado desde hace varias décadas, en la actualidad se suma la resistencia a las quinolonas,[10] debido al uso indiscriminado de estos antimicrobianos después de su introducción.

Entre las investigaciones que incluyen información de México se encuentra el Estudio de Vigilancia de Resistencia (SENTRY) en América Latina, en el que se encontró que 70 % de las cepas de *Escherichia coli*, incluso cepas de la comunidad, fue resistente a las quinolonas.[11] En un estudio llevado a cabo en el Centro Médico Nacional La Raza se registró que 56 % de 2612 aislamientos de *Escherichia coli* fue resistente a ciprofloxacina y 43 %, a cefuroxima.[12]

El objetivo de la investigación que se presenta fue determinar los agentes etiológicos más frecuentes de infección urinaria y sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en pacientes de un hospital pediátrico.

Métodos

En el Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, se llevó a cabo una encuesta transversal descriptiva. Se incluyeron los pacientes de un mes a 17 años, hospitalizados y de consulta externa, con infección de vías urinarias atendidos en el transcurso de 12 meses. La información se obtuvo de los registros de la Sección de Bacteriología del Laboratorio Clínico. En los aislamientos se determinó la concentración mínima inhibitoria mediante dilución seriada en agar, de acuerdo con las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio,[13] utilizando cepas ATCC como control (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*). Los antibióticos probados fueron cefalotina, cefuroxima, cefotaxima, cefepime, imipenem, meropenem, amikacina, nitrofurantoína, piperacilina-tazobactam, norfloxacina y gatifloxacina (sales puras). En el archivo clínico se revisó el expediente del paciente, del cual se recabó la información demográfica, los datos del diagnóstico de la enfermedad subyacente, la presencia de malformación urinaria, reflujo vesicoureteral o vejiga neuropática, los antecedente de infecciones de vías urinarias, la profilaxis antimicrobiana y la sintomatología relacionada con el episodio de infección urinaria. Los casos documentados en pacientes hospitalizados se cotejaron con la información registrada en la División de Epidemiología Hospitalaria, para corroborar el diagnóstico de infección nosocomial.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central (frecuencias simples y porcentajes).

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación del hospital. La información se manejó en forma confidencial, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud. Por la naturaleza de la investigación no se requirió carta de consentimiento informado.

Resultados

Durante el periodo de estudio de 12 meses se recolectó la información correspondiente a 177 pacientes

con diagnóstico de infección urinaria y que recibieron tratamiento antimicrobiano. Se excluyeron tres expedientes de pacientes con infección por *Enterococcus faecalis*, ya que no fue posible disponer de la información de la susceptibilidad antimicrobiana. Solo se incluyó un episodio por paciente.

La mayoría se trató de pacientes escolares (42.5 %), en segundo lugar se identificó al grupo de adolescentes (29 %), seguidos de los lactantes (16 %) y de los preescolares (12 %). No hubo predominio de uno u otro sexo (1:1.2) El estado nutricional fue normal en 48.9 %, 24.1 % presentó desnutrición leve, 13.8 % desnutrición moderada, 6.9 % desnutrición severa y 6.3 % sobrepeso u obesidad.

De los 174 pacientes, la mayoría tenía alteraciones en el aparato genitourinario (55 %) o enfermedades neurológicas (31 %). En menor proporción se encontraron otras condiciones como alteraciones en el aparato gastrointestinal (6 %) y enfermedades hematooncológicas (3 %).

Del total, 87.4 % (152) tenía algún factor de riesgo para infección urinaria y 39 % utilizaba sonda para drenar la orina; 76 % tenía antecedentes de infecciones de vías urinarias recurrentes y 81 % había recibido profilaxis antimicrobiana (cuadro I).

De los 174 episodios, en 39 pacientes fue de adquisición nosocomial, en ocho de ellos se había instalado sonda urinaria, 11 tenían colocado un catéter doble *J* y un paciente tenía sonda urinaria permanente.

En cuanto al tipo de infección, predominaron las de vías urinarias altas en pacientes con malformación urinaria (11), alteraciones funcionales (13), trasplante renal (dos) y vejiga neurogénica (cuatro). Se identificaron nueve pacientes con cistitis o infecciones de vías urinarias bajas, con los siguientes diagnósticos: nesidioblastosis, meningitis tuberculosa, tumoración pineal, quiste aracnoideo, crisis convulsivas, glioma multiforme, neumonía complicada, comunicación interventricular y leucemia linfoblástica aguda.

Microorganismos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana

Entre los microorganismos aislados en los episodios de infección urinaria, se identificó *Escherichia coli* en 116 cultivos (66.6 %), seguida de *Klebsiella spp.* en 15 (8.6 %), *Pseudomonas spp*. en 12 (6.89 %), *Proteus spp*. en 10 (5.7 %), *Staphylococcus* coagulasa negativo en siete (4 %), *Enterobacter spp*. en cuatro (2.2 %), *Citrobacter* en cuatro (2.2 %), *Morganella morganii* en tres (1.7 %), *Serratia marcescens* en dos (1.1 %) y *Acinetobacter spp*. en uno (0.5 %).

La resistencia de *Escherichia coli* fue de 58.7 % a cefalotina, de 12.5 % a cefuroxima, de 15.5 % a cefotaxima, de 5.2 % a cepefime y de 3.5 % a imipenem. Para piperacilina-tazobactam fue de 8.7 %. No se reportaron aislamientos resistentes a meropenem ni amikacina. La resistencia para nitrofurantoína fue de 15.5 %. Para las dos quinolonas que se probaron (norfloxacina y gatifloxacino), la resistencia fue de 51 % (cuadro II).

Para los otros aislamientos se encontró resistencia elevada a cefalotina (50 a 100 %) en cepas de *Klebsiella spp*., *Pseudomonas spp*. y *Proteus*; en estas, la resistencia a nitrofurantoína fue de 33.3, 75 y 100 %, respectivamente. Otras bacterias mostraron resistencia de 24 % a este último fármaco. Para los demás beta-

Cuadro I Condición de riesgo para infección urinaria y antecedentes de infecciones recurrentes de vías urinarias en 174 pacientes

	Factor de riesgo	*n*	%
Aparato genitourinario	Alteraciones estructurales	55	31.6
	Alteraciones funcionales*	96	55.2
Cateterismo vesical	Intermitente	56	32.2
	Permanente	8	4.6
	Catéter doble J	14	8.0
Infección recurrente de vías urinarias	2 o 3 episodios en el año previo	102	76.0
	≥ 4 episodios en el año previo	31	17.8
Tratamiento profiláctico	Trimetoprima-sulfametoxazol	103	59.2
	Nitrofurantoína	25	14.4
	Ampicilina o cefalexina	6	3.4

*Vejiga neurogénica, reflujo vesicoureteral, discinesia del detrusor

lactámicos se encontró resistencia de 6.7 a 33.3 %, incluyendo los carbapenémicos (imipenem y meropenem). Para amikacina, la resistencia fue de 10 a 25 % (esta última en *Pseudomonas spp*.). La resistencia para norfloxacino y gatifloxacino fue de 6.7 a 33 %.

Infecciones de vías urinarias de adquisición nosocomial

Los microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* en 16 pacientes (41 %), *Pseudomonas spp*. en siete (18 %), *Staphylococcus* coagulasa negativo en cuatro (10.2 %), *Klebsiella spp*. en tres (7.6 %), *Proteus* en tres (7.6 %), *Citrobacter freundii* en tres (7.6 %), *Serratia marcescens* en uno (2.5 %), *Enterobacter spp*. en uno (2.5 %) y *Morganella morgagnii* en uno (2.5 %).

En cuanto al perfil de susceptibilidad, 81 % de las cepas de *Escherichia coli* fue resistente a cefalotina, 25 % a cefuroxima y 31.4 % a cefotaxima. La resistencia a imipenem fue de 12.5 % y en cuanto a las quinolonas, 75 % fue resistente a norfloxacina y 81 % a gatifloxacina. No hubo resistencia a amikacina ni meropenem. Respecto a la nitrofurantoína, la resistencia fue de 25 %.

En *Pseudomonas spp*., la resistencia a norfloxacina fue de 14.3 %, a gatifloxacina de 42.8 %, a amikacina y piperacilina-tazobactam de 28.5 %, a cefepime de 14.3 % y a nitrofurantoína de 57.1 %; todas las cepas fueron sensibles a imipenem y meropenem. En *Staphylococcus* coagulasa negativo se encontró 25 % de resistencia a cefalotina y amikacina y 50 % a cefuroxima y gatifloxacina; todas fueron resistentes a norfloxacina y ninguna a nitrofurantoína. En el resto de los microorganismos con menor número de aislamientos (*Klebsiella spp*., *Enterobacter spp*., *Citrobacter*, *Serratia marcescens* y *Morganella morgagnii*), la resistencia fue de 8 a 66 % a las cefalosporinas (cefalotina), de 25 a 33.3 % a las quinolonas, de 16.6 % a amikacina y de 50 % a nitrofurantoína; no hubo resistencia a los carbapenémicos. Debido al número de cepas obtenidas de casos con infección nosocomial no fue posible hacer comparaciones con las de origen comunitario.

Discusión

La infección urinaria se documentó con mayor frecuencia en los escolares, seguidos de los adolescentes, similar a lo informado en la literatura. Por el tipo de centro hospitalario, la mayoría de las infecciones de vías urinarias incluidas se presentó en pacientes con alteraciones funcionales de la vía urinaria y en segundo lugar en pacientes con malformaciones estructurales (doble sistema colector, agenesia renal, válvulas uretrales, estenosis ureteropielocalicial y reflujo vesicoureteral); 44.8 % de los episodios se presentó en pacientes que tenían sonda para drenar orina (cateterismo intermitente o sonda permanente) o catéter doble *J*. En los pacientes con infecciones nosocomiales de vías urinarias, 20.5 % tuvo antecedente de sonda urinaria, menor que lo reportado en otras investigaciones, como la de Langley y Hanakowski,[4] en la que 50 % de este tipo de infección estuvo relacionado con instrumentación urinaria. El uso de profi-

Cuadro II Perfiles de susceptibilidad en 116 cepas de *Escherichia coli*

Antibióticos	Sensible		Reacción intermedia		Resistente	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Cefalotina	29	25.0	19	16.3	68	58.7
Cefuroxima	95	81.0	14	12	15	12.9
Cefotaxima	93	80.0	5	2.5	18	15.5
Piperacilina-tazobactam	99	85.3	7	6	10	8.7
Cefepime	105	90.5	5	4.3	6	5.2
Imipenem	53	94.7	1	1.8	2	3.5
Meropenem	116	100.0	0	0	0	0
Norfloxacino	55	47.4	2	1.7	59	51.0
Gatifloxacino	47	40.5	10	8.6	59	51.0
Amikacina	113	97.0	3	3.0	0	0
Nitrofurantoína	98	84.5	—	—	18	15.5

laxis antimicrobiana fue muy elevada (81 %), a pesar de lo cual se registraron dos o tres episodios al año. Por este motivo, desde hace una década se ha cuestionado el beneficio del tratamiento profiláctico.[14,15] Actualmente no existen recomendaciones definitivas para el uso de profilaxis antimicrobiana, por lo que es conveniente que se limite su uso para disminuir la resistencia bacteriana.

Escherichia coli fue el microorganismo que se aisló con más frecuencia en nuestro estudio, similar a lo descrito en la literatura mundial, si bien en un estudio realizado en Cuba su frecuencia fue menor (43.8 %), seguido de *Klebsiella spp.* (18.5 %) y *Proteus* (16.8 %).[16] En México, la frecuencia de *Escherichia coli* también fue menor en el Instituto Nacional de Cancerología (41 %);[17] en el Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara[18] se registró que *Escherichia coli* tuvo una frecuencia de 45 % seguida de *Proteus mirabilis* (39 %) y *Klebsiella* (34 %).

Respecto a la resistencia antimicrobiana, los resultados tienen la limitante de carecer del reporte de susceptibilidad a ampicilina, amoxacilina, amoxacilina-clavulanato y trimetoprima-sulfametoxazol, que constituyen los fármacos de primera línea para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias. Al comparar la resistencia con la reportada en otros estudios, fue similar en cefalotina, cefuroxima, cefotaxima y amikacina. Solo en un estudio se encontró que 10 % de las cepas de *Escherichia coli* fue resistente a cefalexina.[19] En nuestro estudio, todas las cepas de *Proteus* fueron resistentes a nitrofurantoína, pero el número de aislamientos fue pequeño.

En el estudio del Hospital Civil de Guadalajara se identificó que 27 % de los aislamientos de *Escherichia coli* fue resistente a ciprofloxacina, pero 47 % fue resistente a cefuroxima (comparado con 12 %).[18] En un estudio multicéntrico realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, el Instituto Nacional de Perinatología y el Hospital de Pediatría, en la Ciudad de México, que incluyó solo cepas de *Escherichia coli*, se registró 28.7 % de resistencia a ciprofloxacina, 29.8 % a trimetoprima-sulfametoxazol, 19.3 % a amoxicilina-ácido clavulánico (reacción intermedia de 29.8 %) y solo 2.8 % a nitrofurantoína. Las cepas fueron obtenidas de niños y de mujeres en edad reproductiva.[20]

Además de no disponer de los mismos antimicrobianos para comparación, la mayoría de los pacientes incluidos tenía algún factor de riesgo relacionado con el aparato genitourinario, antecedente de infección urinaria recurrente, así como múltiples esquemas de tratamientos profilácticos y terapéuticos, por lo que la información no es representativa de la resistencia bacteriana de *Escherichia coli* en las cepas aisladas en la comunidad.

La mayor valía de este estudio es la información que aporta para mejorar la prescripción en los pacientes que se atienden en centros hospitalarios similares, y que indirectamente hace visible la necesidad de revisar y estandarizar el uso del tratamiento profiláctico, ya que los beneficios parecen ser marginales.

La elección del tratamiento depende del microorganismo, tipo de infección y condición subyacente, sin embargo, en este punto es claro que el uso indiscriminado de quinolonas en los pacientes pediátricos (no solo para el tratamiento de infecciones urinarias sino para otro tipo de infecciones comunes) ha generado cepas de enterobacterias resistentes a ese tipo de fármaco, que predominan sobre las cepas sensibles. Será necesario complementar la información acerca de la quinolona que más se utiliza en la infección urinaria (ciprofloxacino) con la de los fármacos de primera línea (trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefalexina).

En conclusión, *Escherichia coli* fue el agente causal más frecuente de infecciones de las vías urinarias, tanto nosocomiales como comunitarias. Más de 50 % de las cepas fue resistente a quinolonas y cefalotina. La mayoría de los pacientes tenía alteraciones funcionales de la vía urinaria y el antecedente de uso de tratamiento profiláctico. Es necesario evaluar opciones terapéuticas diferentes a las quinolonas, ya que la resistencia actual impide que este grupo de fármacos sea utilizado como un tratamiento de primera elección en pacientes que son atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Cavagnaro F. Infección urinaria en la infancia. Rev Chilena Infectol. 2005;22(2):161-8.
2. Ginsburg CM, McCraken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. Pediatrics. 1982;69(4):409-12.
3. Díaz-Ponce H, Sandoval-Mex AM. Infección de vías urinarias en pediatría. Enf Infec Micro. 2002;22(1):14-9.
4. Langley JM, Hanakowski M, LeBlanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. Am J Infect Control. 2001;29(2):94-8.
5. Lohr JA, Donowitz LG, Sadler JE. Hospital-acquired urinary tract infection. Pediatrics. 1989;83(2):193-9.
6. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. Urol Clin North Am. 2004;31(3):517-26.

7. Matlow AG, Wray RD, Cox PN. Nosocomial urinary tract infections in children in a pediatric intensive care unit: A follow-up after 10 years. Pediatr Crit Care Med. 2003;4(1):74-7.
8. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Arch Dis Child. 2003;88(5):444-5.
9. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. J Urol. 2002;168(4 Pt 2):1720-2.
10. Komp-Lindgren P, Marcusson LL, Sandvang D, Frimodt-Moller N, Hughes D. Biological cost of single and multiple norfloxacin resistance mutations in Escherichia coli implicated in urinary tract infections. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(6):2343-51.
11. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, Sader HS, Wilke WW, Beach ML, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: Report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). J Antimicrob Chemother. 2000;45(3):295-303.
12. Barriga-Angulo G, Rojas-Molina L, Peredo-López Velarde MA. Actualidades en los patrones de resistencia a los antimicrobianos en un centro médico nacional. Rev Mex Patol Clin. 2001;48(2):65-9.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Fifteenth informational supplement. CLSI, document M100-S15. Wayne, PA: CLSI; 2005.
14. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: A systematic review. CMAJ. 2000;163(5):523-9.
15. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. JAMA. 2007;298(2):179-86.
16. Díaz-Rigau L, Cabrera-Rodríguez LE, Fernández-Núñez T, González-Febles O, Carrasco-Guzmán M, Bravo L. Etiología bacteriana de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de Eschericia coli. Rev Cubana Pediatr. 2006;78(3):245-52.
17. Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Sandoval S, Gordillo P, Volkow-Fernández P. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. Salud Publica Mex. 2007;49(5):330-6.
18. Aguirre-Alvarado H, Plascencia-Hernández A, Rivera-Mendoza CC, Guerrero-Becerra M, Murillo-Neri V. Resistencia de Escherichia coli en infecciones de vías urinarias en pacientes pediátricos del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Enf Inf Microbiol. 2007;27(3):83-7.
19. Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: Relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(7):581-5.
20. Arredondo-García JL, Soriano-Becerril D, Solórzano-Santos F, Arbo-Sosa A, Coria-Jiménez VR. Etiología y tratamiento de infecciones de vías urinarias (UTIS) en niños. Rev Enfer Infec Pediatr. 2006;19 (76):100-6.

La musicoterapia para disminuir la ansiedad
Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer

Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,[a] Octavio René Herrera-Zaragoza,[b] Leonel Jaramillo-Villanueva,[b] Armando Anaya-Segura[b]

Music as an adjuvant treatment for anxiety in pediatric oncologic patients

Background: Music has been used as adjuvant therapy for anxiety and it is based on scientific principles. Tone, rhythm, harmony and time are crucial for its efficacy. Chemotherapy treatment frequently produces important stress in pediatric patients. This may delay treatment occasionally. Our objective was to determine if adjuvant therapy with music reduces anxiety in pediatric oncologic patients under ambulatory chemotherapy.
Methods: Time series design. We included patients from 8 to 16 years of age who received ambulatory intravenous chemotherapy at the Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. They received treatment as usual on the first day, and music therapy during the second day of chemotherapy. A visual scale was used to categorize the level of anxiety prior and after treatment on both days.
Results: We included 22 patients. All patients experienced both moderate and high levels of anxiety prior to chemotherapy treatment on both days. There was a statistically significant reduction of anxiety on both groups after chemotherapy, but with lower levels of anxiety in the intervention group.
Conclusions: There is an additional benefit with the use of music therapy in the reduction of anxiety in pediatric patients who receive ambulatory chemotherapy.

Keywords	Palabras clave
Music therapy	Musicoterapia
Drug therapy	Quimioterapia
Anxiety	Ansiedad
Neoplasms	Neoplasias
Child	Niño
Adolescent	Adolescente

Recibido: 07/04/2014 **Aceptado:** 10/06/2014

La ansiedad es una sensación anormal, abrumadora de aprehensión y miedo, que produce cambios fisiológicos como diaforesis, hipertensión y taquicardia. Se produce por dudas respecto a la realidad y naturaleza de la amenaza o por inseguridad de la propia capacidad para hacer frente a ella. La enfermedad implica cambios en el entorno como separación del ambiente familiar, reubicación en un ambiente desconocido, pérdida de habilidades previamente adquiridas, miedo al dolor y a ser dañado. Estos cambios producen ansiedad en el paciente y en algunos casos pueden ocasionar el retraso o abandono del tratamiento.[1]

La escala visual análoga (EVA) se ha utilizado para medir el nivel de ansiedad en niños de siete a 16 años de edad, con una especificidad de 67 % y sensibilidad de 78 %.[2] Consiste en una línea horizontal de 10 cm con unión de dos puntos entre sí, donde 0 equivale a "sin preocupación o miedo" y 10 indica "la peor preocupación o miedo", con expresiones faciales opuestas unidas por la misma línea. Al niño se le pide que señale el punto que mejor representa la ansiedad que siente (figura 1). Esta escala es una modificación de la técnica descrita por Clarke y Spear (1964) en adultos. Es frecuente en el ámbito hospitalario por la sencillez y rapidez de la evaluación.[3-5]

Han sido numerosas las estrategias cognitivas conductuales utilizadas para intentar disminuir la ansiedad en los niños durante su tratamiento, lo cual ha impactado en su supervivencia. En la actualidad, la música es ampliamente utilizada para mejorar el estado de ánimo, aliviar la ansiedad y el dolor asociados con la cirugía, el tratamiento,[6-9] los procedimientos médicos invasivos o de diagnóstico en los pacientes con enfermedades crónicas, oncológicas o quemaduras.[10-13] Standley y Whipple[14] realizaron un metaanálisis en el que concluyeron que la música es efectiva como una intervención en pacientes pediátricos en la atención médica, especialmente en los que sufren eventos estresantes de la vida, así como en los niños con leucemia o enfermedades físicas crónicas. Un estudio realizado en la Universidad de California demostró que los niños prefieren la terapia con música que con juego.[15] Robb *et al.*[16] demostraron que los adolescentes prefieren terapia con música y video más que los audiolibros.

[a]Dirección de Educación e Investigación en Salud
[b]Servicio de Salud Mental

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola
Correco electrónico: ana.sepulvedav@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la música ha sido utilizada como adyuvante en el manejo de la ansiedad y se basa en principios científicos. Tono, ritmo, armonía y tiempo son factores determinantes para su efectividad. El estrés importante en los pacientes pediátricos, en ocasiones puede retrasar el tratamiento. Nuestro objetivo fue determinar si la musicoterapia es eficaz para disminuir el nivel de ansiedad de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia ambulatoria.
Métodos: se realizó un ensayo clínico, cuasiexperimental, tipo antes y después. Se incluyeron pacientes de ocho a 16 años de edad que acudieron a quimioterapia intravenosa ambulatoria en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. En la primera sesión recibieron su tratamiento de forma habitual y en la segunda, la maniobra con musicoterapia. Se aplicó una escala visual análoga para determinar el nivel de ansiedad al inicio y al finalizar el procedimiento en ambas fases (sin y con intervención).
Resultados: Se incluyeron 22 pacientes. La ansiedad basal de la mayoría de los pacientes que acudieron a quimioterapia ambulatoria fue de intensidad moderada a intensa Se encontró disminución estadísticamente significativa en los niveles de ansiedad en los pacientes después de la quimioterapia en ambos grupos; el nivel de ansiedad fue menor después de la intervención con musicoterapia.
Conclusiones: Existe un beneficio con el uso de la musicoterapia para reducir la ansiedad en los pacientes pediátricos que reciben quimioterapia ambulatoria.

La musicoterapia consiste en una interacción entre un profesional, el paciente, la música y el medio utilizado para ofrecerla. Se basa en principios científicos y el logro de determinados objetivos terapéuticos. Tono, ritmo, armonía, y tiempo son factores determinantes para su percepción y procesamiento. En su efecto terapéutico intervienen procesos neurofisiológicos complejos mediados por el tálamo, hipotálamo y el tronco cerebral, con respuestas psicofisiológicas ante dichos estímulos, que dan lugar a la relajación. Jeffrey Thompson ha descrito un patrón de ondas cerebrales distinto de acuerdo con los estados de ánimo y que cierto tipo de música (Music for Brainwave Massage 2.0) logra un equilibrio óptimo entre la relajación y el conocimiento dinámico estimulado a nivel de las ondas cerebrales alfa, beta y theta. Hauck[17] demostró una reducción en la actividad delta del cíngulo, lo que disminuye la percepción de dolor. La cuantificación de los niveles altos de cortisol salival, cortisol sérico, interleucina 1 y algunos anticuerpos también son marcadores útiles para evaluar los efectos químicos de la música en las respuestas ante un estrés fisiológico.[18]

No existe una recomendación categórica sobre la secuencia, duración y frecuencia de las intervenciones con música, pero se reconocen efectos calmantes a partir de los 20 a 30 minutos por sesión.[19,20] Algunas características deben tomarse en cuenta a la hora de elegir la música que se utilizará en la intervención, como los rasgos de personalidad, idioma, cultura y educación.

En pediatría, la música influye favorablemente en las condiciones físicas, fisiológicas y psicológicas de los niños, lo que a su vez mejora la estancia hospitalaria. También se ha demostrado el impacto de la música en la facilitación de los procesos interpersonales como la interacción y la verbalización, o los resultados educacionales que puede tener en los niños dentro de un hospital. Incluso se ha estudiado su efecto en la plasticidad cerebral y el aprendizaje.[21]

El tratamiento del cáncer es un factor de estrés importante que produce ansiedad en los pacientes, quienes viven día a día una gran variedad de experiencias como exámenes físicos, cirugías, pruebas diagnósticas, cambios en el aspecto físico, efectos secundarios propios del tratamiento, discapacidad, dolor, separación de la familia y amigos, entre otros. La intensidad de la ansiedad varía de acuerdo con el nivel de desarrollo del niño, el entorno familiar, el propio hospital y las estrategias de confrontación del menor.[22]

El médico debe preocuparse no solo de aliviar la enfermedad, sino asegurar una buena calidad de atención de sus pacientes. Mejorar la calidad de vida debe ser también una acción prioritaria de cualquier profesional de la salud.

Métodos

Entre noviembre y diciembre de 2011 se realizó un ensayo clínico longitudinal, cuasiexperimental, tipo antes y después, en el que cada paciente fue su propio control.

Se incluyeron pacientes de ocho a 16 años que acudieron a quimioterapia intravenosa ambulatoria por cualquier enfermedad oncológica en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. En todos los casos se solicitó el consentimiento informado por los padres o tutores y asentimiento del menor. Se excluyeron los pacientes con retraso mental, hipoacusia, anacusia, ceguera, disminución en la agudeza visual o que recibían quimioterapia intratecal.

Previa validación del instrumento, se aplicó la escala visual análoga numérica (figura 1) en todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio en el día 1 (sin musicoterapia) y día 2 (con musicoterapia). En ambos casos, la escala visual análoga se aplicó

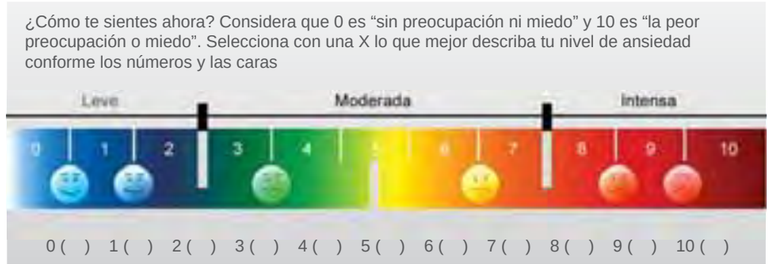


Figura 1 Escala visual análoga para medir nivel de ansiedad

antes de la quimioterapia y después de que esta concluyó. Se consideró un valor de 0 como "sin preocupación o miedo" y 10 como "la peor preocupación o miedo" en la escala numérica, caras y colores, a partir de la interpretación del color azul como mayor confort y rojo como disconfort.

El tiempo de aplicación de la intervención en todos los casos fue mayor a 20 minutos. La música fue pregrabada en formato MP3 en un dispositivo de audio tipo Walkman Sony NWZ-W252. El tipo de música seleccionada fueron melodías que científicamente se ha probado que producen un efecto cerebral relajante o estimulante de tranquilidad (J. Thompson, Music for Brainwave Massage 2.0). Las encuestas fueron aplicadas por uno de los investigadores al inicio y al finalizar cada sesión de quimioterapia. Los datos fueron analizados mediante SPSS versión 20, con frecuencias y porcentajes para la descripción de las variables cualitativas, mediana y límites intercuartílicos para las variables cuantitativas y prueba de Wilcoxon para determinar diferencias en la puntuación de las escalas en los diferentes grupos y momentos del estudio.

El proyecto fue autorizado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital con el número R-2011-3603-48. El estudio fue financiado por los investigadores.

Resultados

Se incluyeron 22 pacientes con edades entre ocho y 16 años, con una mediana de 10 años. Predominó el sexo masculino, con una relación de 4.5:1. Los diagnósticos fueron linfoma no Hodgkin (31.8 %), leucemia linfoblástica aguda (27.3 %), leucemia mieloide aguda (9.1 %), enfermedad de Hodgkin (9.1 %) y otros (linfoma amigdalino, osteosarcoma, histiocitosis, tumor neuroectodérmico primitivo y rabdomiosarcoma), que representaron 22.7 %. La mitad de los pacientes era originaria del Distrito Federal y 68.3 % había recibido más de 11 sesiones de quimioterapia previas al estudio. Todos estuvieron acompañados por un familiar: la madre en 72.7 % de los casos, el padre en 22.7 % y algún abuelo en 4.5 %. El 72.7 % de los tratamientos fue administrado en el turno matutino.

Los niveles de ansiedad en ambas mediciones (sin musicoterapia y con musicoterapia) se muestran en el cuadro I. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los niveles basales de ansiedad en los grupos con y sin musicoterapia (p = 0.065). Ambos grupos mostraron una disminución estadísticamente significativa entre las mediciones iniciales (prequimioterapia) y finales (posquimioterapia). Sin embargo, dicha disminución en los niveles de ansiedad fue mayor posterior a recibir la intervención con música (niveles de ansiedad leve 27 % en el grupo sin intervención a diferencia de 95 % en los manejados con musicoterapia).

Se calculó el número necesario para tratar, es decir, el número de pacientes que se requiere tratar con musicoterapia para evitar la ansiedad en uno de ellos: por cada dos niños tratados, se evitó la ansiedad en uno.

No se encontró asociación entre las diferentes variables de confusión (edad, sexo, nivel socioeconómico, lugar de origen, enfermedad de base, sesión de quimioterapia, tipo de tumor y persona acompañante) y la presencia de ansiedad en los pacientes en ninguna de las etapas del estudio.

Discusión

El cáncer es una enfermedad catastrófica y requiere tratamientos radicales que afectan de forma importante la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos con radioterapia y quimioterapia ocasionan múltiples molestias a los enfermos, inmediatas, mediatas y a largo plazo. Soportar periódicamente estas molestias ocasiona ansiedad de distintos grados, que puede manifestarse de diversas formas en los niños e, incluso, puede ocasionar rechazo al tratamiento. Diversos estudios han demostrado la importancia de reducir los niveles de ansiedad antes de recibir quimioterapia o radioterapia, ya que disminuye los síntomas posteriores, como la náusea y el vómito.[23,24] En los últimos años se han utilizado múltiples estrategias con este fin: yoga,[25] ejercicio,[26] relajación,[27] videojuegos[28] o acupuntura,[29] entre otros. Múltiples estudios han demostrado que la música resulta efectiva en la disminución de la ansiedad, es un recurso que puede ser implementado sin grandes costos para las unidades y representa sensiblemente una mejora en la calidad de la atención que se brinda.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían suficiente experiencia previa (mediana de 11 sesiones) en la aplicación ambulatoria de quimioterapia, lo que les permitía tener un amplio conocimiento sobre los procedimientos que se llevarían a cabo, así como sobre los efectos esperados. Por ello, la mayor parte tenía niveles de ansiedad moderados a intensos al llegar al hospital. Después de recibir la quimioterapia, los niveles de ansiedad bajaron significativamente en ambos grupos (sin y con intervención con música), lo cual era esperable ya que la molestia física de la inyección y la infusión habían terminado. Sin embargo, fue notable la disminución de la ansiedad en el segundo día, después de la musicoterapia, lo que refleja el efecto benéfico de la música como tratamiento adyuvante.

Cabe resaltar que siete pacientes que escuchaban música llegaron al sueño profundo durante la infusión de la quimioterapia, lo que reflejó una adecuada relajación. Así mismo, siete expresaron haber experimentado menos dolor durante la punción para el acceso vascular, lo cual concuerda con lo informado por Nguyen[30] respecto a menor dolor durante la punción lumbar en pacientes que reciben musicoterapia.

La mayoría de los pacientes manifestó sentir más tranquilidad al escuchar la música, lo cual concuerda con lo expresado espontáneamente por algunos padres. Burns *et al.*[31] encontraron que los padres de niños que recibieron manejo con musicoterapia durante un trasplante de células madre mostraron gratitud por los beneficios de la intervención con música.

Con los resultados obtenidos podemos inferir que la musicoterapia fue eficaz para disminuir el nivel de ansiedad en los pacientes oncológicos que acuden a quimioterapia ambulatoria al Hospital de Pediatría, y su uso en el ámbito hospitalario sería una medida útil para mejorar la cooperación de los niños al acudir a quimioterapia, de esta manera se les otorgaría un servicio de mayor calidad y calidez. Asimismo, esta intervención se puede extender al medio domiciliario.

Conclusiones

La ansiedad basal de la mayoría de los pacientes que acudieron a quimioterapia ambulatoria del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, tuvo una intensidad de moderada a intensa, de acuerdo con la escala visual análoga utilizada, lo que se tradujo en una puntuación de 3 a 10 en la escala numérica.

La musicoterapia resultó eficaz en la disminución de la ansiedad de los niños que acuden a quimioterapia ambulatoria.

Cuadro I Ansiedad de acuerdo con la escala visual análoga de pacientes pediátricos en quimioterapia ambulatoria, con y sin musicoterapia

	Ansiedad leve (0-2 puntos)		Ansiedad moderada (3-7 puntos)		Ansiedad intensa (8-10 puntos)		
	n	%	*n*	%	*n*	%	*p*
Prequimioterapia							0.065
Sin música	5	22.6	12	54.4	5	22.6	
Con música	5	22.7	16	72.7	1	4.5	
Posquimioterapia							
Sin música	14	63.6	8	36.3	0	0	0.000
Con música	21	95.5	1	4.5	0	0	

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Hernández-González ER. La ansiedad infantil frente a la hospitalización y la cirugía. Famiped [Revista en internet]. 2009;2(2):[aprox. 2 p.].
2. Brinquier S, Dadure C, Raux O, Dubois A, Picot MC, Capdevila X. The perioperative validity of the visual analog anxiety scale in children: A discriminant and useful instrument in routine clinical practice to optimize postoperative pain management. Anesth Analg. 2009;109(3):737-44.
3. Quiles MJ, van-der Hofstadt CJ, Quiles Y. Instrumentos de evaluación del dolor en pacientes pediátricos: una revisión (2ª parte). Rev Soc Esp Dolor. 2004; 11(6):360-9.

4. Malmierca-Sánchez F, Pellegrini-Belinchon J, Malmierca AJ. Valoración del dolor en pediatría. 2ª entrega. Pediatría integral. Madrid, España: Ergón; 2008.
5. Von Baeyer C, Wood CH, Jaaniste T, compiladores. Instructions for administering the Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) in languages other than English. Seventh edition [s. l.]: International Association for the Study of Pain; 2010. Texto libre en http://www.usask.ca/childpain/fpsr/fps-r-multilingual-instructions-mar2010.pdf
6. Kennelly J. The specialist role of the music therapist in developmental programs for hospitalized children. J Pediatr Health Care. 2000;14(2):56-9.
7. Robb SL, Clair AA, Watanabe M, Monahan PO, Azzouz F, Stouffer JW, et al. A non-randomized [corrected] controlled trial of the active music engagement (AME) intervention on children with cancer. Psychooncology. 2008;17(7):699-708.
8. DeLoach Waltworth D. Procedural-support music therapy in the healthcare setting: A cost-effectiveness analysis. J Pediatr Nurs. 2005;20(4):276-84.
9. Stanczyk MM. Music therapy in supportive cancer care. Rep Pract Oncol Radiother. 2011;16(5):170-2.
10. Yu H, Liu Y, Li S, Ma X. Effects of music on anxiety and pain in children with cerebral palsy receiving acupuncture: A randomized controlled trial. Int J Nurs Stud. 2009;46(11):1423-30.
11. Loewy J, Hallan C, Friedman E, Martínez C. Sleep/sedation in children undergoing EEG testing: A comparison of chloral hydrate and music therapy. J Perianesth Nurs. 2005;20(5):323-32.
12. Preti C, Welch GF. Music in a hospital setting: A multifaceted experience. B J Music Ed. 2004; 21(3): 329-45.g
13. Nordoff-Robbins. Making music work at the Children's Hospital Westmead. Music Therapy Australia 2006;21:1-6.
14. Standley J, Whipple J. Music therapy with pediatric patients: A meta-analysis. music therapy in pediatric healthcare. Am Music Ther Assoc. 2003.1-18.
15. Hendon C, Bohon LM. Hospitalized children's mood differences during play and music therapy. Child Care Health Dev. 2008;34(2):141-4
16. Robb SL, Burns DS, Stegenga KA, Haut PR, Monahan PO, Meza J, et al. Randomized clinical trial of therapeutic music video intervention for resilience outcomes in adolescents/young adults undergoing hematopoietic stem cell transplant: A report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2014;120(6):909-17.
17. Hauck M, Metzner S, Rohlffs F, Lorenz J, Engel A. The influence of music and music therapy on pain-induced neuronal oscillations measured by magnetencephalography. Pain. 2013;154(4):154(4):539-47.
18. Treumicht Naylor K, Kingsnorth S, Lamont A, McKeever P, Macarthur C. The effectiveness of music in pediatric healthcare: A systematic review of randomized controlled trials. Evid Based Complement and Alternat Med. 2011. dx.doi.org/10.1155/2011/464759
19. Ferrer AJ. The effect of live music on decreasing anxiety in patients undergoing chemotherapy treatment. J Music Ther. 2007;44(3):242-55.
20. Stouffer JW, Shirk BJ, Palomano RC. Practice guidelines for music interventions with hospitalized pediatric patients. J Pediatr Nurs. 2007;22(6):448-56.
21. Aguilar-Rebolledo F. La musicoterapia como instrumento favorecedor de la plasticidad, el aprendizaje y la reorganización neurológica. Plast Rest Neurol. 2006;5(1):85-97.
22. Barrera ME, Rykov MH, Doyle SL. The effects of interactive music therapy on hospitalized children with cancer: A pilot study. Psychooncology. 2002; 11(5):379-88.
23. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. J Pain Symptom Manage. 2014; 47(5):839-48.
24. Whitford HS, Olver IN. When expectations predict experience: The influence of psychological factors on chemotherapy toxicities. J Pain Symptom Manage. 2012;43(6):1036-50.
25. Brown LK. Does yoga aid in the reduction of short-term anxiety in adult female breast cancer patients?. [Dissertation]. Philadelphia, Pennsylvania: PCOM Physician Assistant Studies Student Scholarship; 2013. Disponible en http://digitalcommons.pcom.edu/cgi/viewcontentcgi?article=1100&context=pa_systematic_reviews
26. Jarden M, Adamsen L, Kjeldsen L, Birgens H, Tolver A, Christensen JF, et al. The emerging role of exercise and health counseling in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy during outpatient management. Leuk Res. 2013;37(2):155-61.
27. Son QH, Xu RM, Zhang QH, Ma M, Zhao XP. Relaxation training during chemotherapy for breast cancer improves mental health and lessens adverse events. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):979-84.
28. Schneider SM, Kisby CK, Flint EP. Effect of virtual reality on time perception in patients receiving chemotherapy. Support Care Cancer. 2011;19(4):555-64.
29. Spencer R, Beaumont EC, del Carmen M, Growdon W, Goodman A. Acupuncture for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A retrospective review of patients' experience at a single institution and a review of the literature. Med Acupunct. 2012;24 (2):104-12.
30. Nguyen TN, Nilsson S, Hellström AL, Bengtson A. Music therapy to reduce pain and anxiety in children with cancer undergoing lumbar puncture: A randomized clinical trial. J Pediatr Oncol Nurs. 2010;27 (3):146-55.
31. Burns DS, Robb SL, Phillips-Salimi C., Haase JE. Parental perspectives of an adolescent/young adult stem cell transplant and a music video intervention. Cancer Nurs. 2010;33(4):E20-7.

Riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo en neonatos operados de hernia diafragmática congénita

David Soto-Herrera,[a] Ileana Campos-Lozada,[a] José Raúl Vázquez-Langle,[a] Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola[b]

Risk factors for the development of severe gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia surgery

Background: Gastroesophageal reflux after congenital diaphramatic hernia surgical correction occurs in up to 89 % of patients, out of which 20 to 30 % will require surgical management. Identification of risk factors for the development of this complication might allow for a Nissen fundoplication to be performed at the sime surgical time in those requiring it. The purpose of this research was to identify those factors in children with diaphragmatic hernia surgery.
Methods: A case-control study was conducted, where patients with diaphragmatic hernia surgery treated between 2006 and 2011 were included. Patients with severe gastroesophageal reflux were regarded as the cases, whereas those who did not develop it over the 1-year follow up were the controls.
Results: Nine patients developed severe gastroesophageal reflux after the diaphragmatic hernia surgery. A large size of the hernia, it containing 4 or more organs, 10 days or more of ventilatory support requirement after the surgery or high mechanical ventilation variables significantly increased the risk for the development of severe gastroesophageal reflux.
Conclusions: Presurgical risk factors such as large hernias or hernias containing more than 4 organs might suggest the convenience of conducting a fundoplication at the same time of the diaphramatic hernia surgical correction.

Keywords	Palabras clave
Congenital diaphragmatic hernia	Hernia diafragmática congénita
Gastroesophageal reflux	Reflujo gastroesofágico

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

La hernia diafragmática congénita es una anomalía compleja que afecta a uno de cada 2000 a 4000 nacidos vivos, con predominio del sexo femenino; en 80 %, el lado afectado es el izquierdo. Las características de esta enfermedad son la insuficiencia respiratoria severa secundaria a la hipoplasia pulmonar y la hipertensión pulmonar persistente.[1] La hernia diafragmática congénita es el resultado de un defecto en el diafragma durante el desarrollo y puede ocurrir esporádicamente, como un síndrome asociado o como una asociación familiar.[2]

En 1946, Gross[3] describió la primera reparación exitosa de una hernia diafragmática en un recién nacido menor de 24 horas de vida. Al mismo tiempo se consideraba una emergencia quirúrgica y la reparación inmediata fue el pilar del tratamiento, con una tasa de supervivencia de 60 a 65 %.[4] La presencia de nuevas técnicas en el tratamiento de estos pacientes, como la membrana extracorpórea, la ventilación de alta frecuencia y el óxido nítrico inhalado han aumentado la tasa de supervivencia de los pacientes con hernia diafragmática.[5] Como consecuencia, las secuelas se han convertido en un tema importante dado el aumento de la supervivencia, entre ellas destacan los problemas gastrointestinales (como el reflujo gastroesofágico[6] y las alteraciones de la motilidad intestinal), los problemas pulmonares (como la enfermedad pulmonar crónica secundaria a la ventilación mecánica o la hipertensión arterial pulmonar) y las alteraciones en el neurodesarrollo (como el retraso psicomotor, las alteraciones visuales y las crisis convulsivas). La hernia diafragmática también es un factor para enfermedades ortopédicas como la escoliosis.

Se ha registrado que la incidencia del reflujo gastroesofágico en pacientes con hernia diafragmática congénita es de hasta 89 % en el primer año de vida y que 20 a 30 % de los pacientes con hernia diafragmática congénita requiere funduplicatura para resolver el reflujo gastroesofágico.[7,8] Su *et al*.[9] sugieren que entre los factores de riesgo para desarrollar este y para la realización de una segunda cirugía se encuentran el cierre con malla o parche en pacientes operados de hernia diafragmática y con la presencia de hígado en el tórax. Esto se explica por el gran defecto anatómico del esófago distal que se crea con la tracción de los pilares nativos y la falta de diafragma. Otro factor es el

[a]Servicio de Cirugía Pediátrica
[b]Dirección de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola
Correo electrónico: ana.sepulvedav@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: el reflujo gastroesofágico posterior a la reparación de la hernia diafragmática congénita se presenta hasta en 89 % de los pacientes; de ellos, 20 a 30 % requerirá manejo quirúrgico. Conocer los factores de riesgo para desarrollar esta complicación podría permitir realizar funduplicatura Nissen en el mismo tiempo quirúrgico en quienes sea necesaria. El objetivo de esta investigación fue identificar esos factores en niños operados de hernia diafragmática.
Métodos: se realizó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron neonatos operados de hernia diafragmática que fueron atendidos entre 2006 y 2011. Se consideró como casos a los pacientes con reflujo gastroesofágico severo y como controles a quienes no lo presentaron en el seguimiento de un año.
Resultados: se incluyeron 24 pacientes posoperados de hernia diafragmática; nueve de ellos presentaron reflujo gastroesofágico severo después de la cirugía de la hernia diafragmática. Se identificaron como factores que incrementaron significativamente el riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo, el tamaño amplio de la hernia, que esta contuviera cuatro o más órganos, la necesidad de 10 días o más de asistencia ventilatoria después de la cirugía y los valores altos de las variables de ventilación mecánica.
Conclusiones: los factores de riesgo prequirúrgicos como hernias amplias o con cuatro o más órganos podrían sugerir al cirujano realizar funduplicatura en el mismo tiempo quirúrgico de la corrección de la hernia diafragmática.

tiempo prolongado de ventilación mecánica y la frecuente succión de secreciones intrabronquiales, que crea un efecto de "sifón".[10] Los pacientes que requieren el uso de ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico inhalado presentan menor incidencia de reflujo gastroesofágico comparados con los tratados con oxigenación con membrana extracorpórea.[11]

La enfermedad por reflujo gastroesofágico está determinada por la falla de la barrera antirreflujo entre el estómago y el esófago, lo que permite que la acción del gradiente de presión positiva entre ambos, como consecuencia de la presión inspiratoria negativa torácica y la presión abdominal, se vea afectada.[12] También se han señalado como posibles explicaciones la dismotilidad, el desarrollo esofágico anómalo, la mala posición, la ausencia del ligamento diafragmático (congénita o consecuente a una cirugía), la pérdida del ángulo de His,[13] los movimientos paradójicos del diafragma y la interrupción del aclaramiento fisiológico de la zona inferior del esófago.[8]

Las herramientas disponibles para el diagnóstico del reflujo gastroesofágico son la radiografía simple de tórax, la cual presenta hiperaireación, infiltrados subsegmentarios o segmentarios y edema peribronquial en los síndromes aspirativos. La serie esofagogastroduodenal tiene sensibilidad de 29 a 86 %, especificidad de 83 % y valor predictivo positivo de 80 a 82 %. Su utilidad radica en identificar alteraciones anatómicas.[14] También es útil el gammagrama gastroesofágico con tecnecio[99] mezclado en la fórmula láctea; como ventajas ofrece mínima exposición a la radiación, además de una ventana adecuada para detectar eventos de microaspiración.[15] La severidad del reflujo se clasifica de acuerdo con el nivel que alcanzan los episodios de reflujo (tercio inferior, medio o superior).[16]

Otra herramienta es la monitorización del pH esofágico por 24 horas, que tiene la desventaja de no detectar reflujo no ácido. La combinación de pHmetría e impedancia intraluminal es capaz de detectar el paso de ácido y material alcalino en forma anterógrada y retrógrada; la ultima es el estándar de oro en el diagnóstico.[17]

En general, las indicaciones para realizar una funduplicatura en neonatos con reflujo gastroesofágico son la falla al tratamiento médico, la dificultad para alcanzar los requerimientos alimentarios, el broncospasmo, los eventos de aspiración que pongan en riesgo la vida (como la aspiración de la fórmula láctea por la cánula orotraqueal o de traqueotomía) y las alteraciones anatómicas o neurológicas.[18] En los niños mayores, los síntomas más comunes son los vómitos recurrentes, la esofagitis, las infecciones respiratorias crónicas o el asma causado por la aspiración repetida, que rara vez representan amenazas inmediatas a la vida.[19,20] Sin embargo, en niños pequeños es común la asociación con otras anomalías congénitas mayores, tales como atresia esofágica, defectos congénitos de la pared abdominal y malformaciones cardiacas congénitas, lo que indica que ciertos factores anatómicos pueden influir en el desarrollo del reflujo.[21]

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, de enero de 2006 a diciembre de 2011. Se incluyó a todos los pacientes referidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de hernia diafragmática, en quienes se realizó plastia diafragmática con seguimiento en la consulta externa al menos un año después de la cirugía. Los casos fueron pacientes con reflujo gastroesofágico con falla al tratamiento médico, dificultad respiratoria, para extubar o para alcanzar los requerimientos alimentarios, con vómito,

tos, broncospasmo, atelectasias, eventos de aspiración que pusieran en riesgo la vida, y en los que se dispusiera de serie esofagogastroduodenal o gammagrama esofágico. El grupo control estuvo integrado por pacientes sometidos a cirugía de hernia diafragmática, sin sintomatología de reflujo gastroesofágico. Se estudiaron las siguientes variables: peso, edad gestacional al nacimiento, sexo, tamaño de la hernia, contenido de la hernia, lado de la hernia, método de la reparación y materiales utilizados en la plastia diafragmática, valores y días con apoyo mecánico ventilatorio.

Se utilizó estadística descriptiva: mediana y límites intercuartílicos para las variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Se realizó prueba exacta de Fisher, cálculo de razón de momios para cada variable y análisis de regresión lineal múltiple para determinar las variables determinantes de riesgo. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud (R-2012-3603-32).

Resultados

Se incluyeron 24 pacientes posoperados de hernia diafragmática, con una relación entre los sexos de 1:1. El promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 37.5 semanas (35 a 41 semanas), con un peso al nacimiento distribuido de la siguiente forma: cuatro pacientes menores de 2500 g (16.7 %), 15 pacientes con peso entre 2501 y 3000 g (62.5 %) y cinco pacientes con peso mayor de 3001 g (20.8 %). El defecto fue izquierdo en 22 pacientes (91.7 %) y derecho solo en dos (8.3 %).

La mayoría de los pacientes (62.5 %) tuvo un defecto amplio (> 40 mm) y solo 37.5 %, un defecto pequeño. Cinco pacientes presentaron saco herniario (20.8 %). En 22 pacientes (91.7 %) se realizó reparación primaria y solo dos pacientes requirieron cierre con prótesis.

El contenido de la hernia fue intestino delgado en 23 pacientes, estómago en 20, colon en 16, bazo en 12, lóbulo hepático izquierdo en tres y páncreas en uno. Solo un paciente presentó cinco órganos en el contenido herniario, 11 tuvieron cuatro órganos, nueve pacientes tres órganos y tres pacientes dos órganos.

La mediana del tiempo con ventilación mecánica fue de ocho días. Nueve pacientes requirieron ventilación mecánica por 10 o más días, dos de ellos más de 20 días. Respecto a los valores de la asistencia mecánica ventilatoria se tuvieron cinco pacientes con parámetros bajos (20.8 %), 11 pacientes con parámetros medios (45.8 %) y ocho con requerimientos altos de ventilación (33.3 %).

Nueve pacientes presentaron reflujo gastroesofágico severo (37.5 %) después de la corrección quirúrgica de la hernia diafragmática; en ocho de ellos se realizó funduplicatura tipo Nissen. Quince pacientes constituyeron el grupo control. No se encontraron diferencias respecto a las variables sociodemográficas en ambos grupos (cuadro I).

En el análisis bivariado se encontró que el tamaño amplio de la hernia, que esta contuviera cuatro o más órganos, la necesidad de 10 días o más de asistencia ventilatoria posquirúrgica o variables altas de ventilación mecánica incrementaron significativamente el riesgo para presentar reflujo gastroesofágico severo (cuadro II).

Al parecer, la ubicación de la hernia en el lado derecho (RM = 0.6, IC 95 % = 0.5, 0.8) y la reparación por cierre primario (RM = 0.3, IC 95 % = 021,0.6) fueron factores protectores.

Cuadro I Datos sociodemográficos de pacientes con hernia diafragmática en quienes se realizó plastia diafragmática

	Reflujo gastroesofágico severo		*p*
	Sí (*n*)	No (*n*)	
Sexo masculino	5	7	
Sexo femenino	4	8	0.50
Lado de la hernia			0.38
Izquierdo	9	13	
Derecho	0	2	
Bilateral	0	0	
Peso en gramos (media y límites intercuartílicos)	2 852 (2 450, 3 385)	2 815 (2 000, 3 700)	0.48
Semanas de edad gestacional al nacimiento (media y límites intercuatílicos)	38.2 (36, 41)	37.2 (35, 40)	0.80

A pesar de no identificar una asociación estadísticamente significativa, llama la atención que 46.6 % de los pacientes con defectos amplios desarrolló reflujo gastroesofágico severo comparado con 22.2 % de los que tuvieron defecto pequeño. También lo desarrollaron todos los pacientes que requirieron prótesis y 31.8 % de aquellos en quienes se realizó cierre primario. Ningún órgano en específico contenido en la hernia representó un riesgo. Con el análisis de regresión múltiple de las variables se identificó que los valores altos de ventilación mecánica (p = 0.004) y el tamaño amplio de la hernia (p = 0.05) representaron factores de riesgo independientes (cuadro III).

Cuadro II Análisis bivariado para determinar la relación de las variables con el riesgo de desarrollar reflujo gastroesofágico en pacientes con hernia diafragmática en quienes se realizó plastia diafragmática

Variable	*p*	RM	IC 95 %
Sexo femenino	0.50	0.7	0.13, 3.7
Peso > 2500 g	0.48	0.5	0.6, 4.7
Lado derecho	0.38	0.6	0.5, 0.8
Tamaño amplio de la hernia	0.22	3.1	0.5, 19.8
Técnica de cierre primario	0.13	0.3	0.2, 0.6
Contenido de la hernia			
Estómago	0.51	0.5	0.04, 5.7
Intestino delgado	0.37	0.3	0.2, 0.6
Colon	0.08	0.1	0.01, 1.4
Bazo	0.50	0.7	0.1, 3.7
Hígado	0.30	0.2	0.02, 3.2
Páncreas	0.65	1.6	1.2, 2.3
> 4 órganos	0.04	7	1.04, 47
> 10 días de AMV	0.003	23	2.6, 198
Valores altos de AMV	0.001	49	3.8, 638

AMV = apoyo mecánico ventilatorio, RM = razón de momios

Discusión

La presencia de reflujo gastroesofágico es frecuente en pacientes posoperados de hernia diafragmática congénita, particularmente en los pacientes graves. Se ha intentado explicar esta complicación, ya sea por las alteraciones anatómicas inherentes a la patología o derivadas del tratamiento quirúrgico.

En nuestro estudio, la frecuencia del reflujo gastroesofágico severo en los pacientes operados debido a hernia diafragmática fue de 32.5 %, similar a la informada por Vanamo *et al.*[12] y Fasching *et al.*,[7] quienes la identificaron en 28 y 37.5 %, respectivamente. Por su parte, Su *et al.*[9] refirieron esta complicación en 54.6 % de los pacientes.

Los resultados de nuestro estudio fueron muy similares a los registrados en la literatura. Semejante a lo informado por Diamond *et al.*,[6] el peso al nacer, el sexo, o presencia de algún órgano en específico no fueron determinantes para desarrollar reflujo gastroesofágico severo. Esto difiere de lo encontrado por Bagolan y Morini,[5] quienes señalan que existe relación entre la presencia de estómago en la hernia y el desarrollo de reflujo gastroesofágico.

Los factores de riesgo en el presente estudio tampoco difirieron de lo encontrado anteriormente en la literatura mundial. Autores como Schultz *et al.*[2] o

Cuadro III Regresión múltiple para determinar los factores de riesgo independientes para desarrollar reflujo gastroesofágico pacientes con hernia diafragmática en quienes se realizó plastia diafragmática

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
	B	Error estándar	Beta	*t*	*p*
(Constante)	0.421	0.486		0.866	0.399
Técnica	0.101	0.268	0.058	0.37	0.71
Lado	–0.177	0.258	–0.101	–0.68	0.50
Tamaño	–0.339	0.164	–0.339	–2.07	0.05
Numero de órganos	0.168	0.163	0.174	1.03	0.31
Días de apoyo mecánico ventilatorio	0.365	0.181	0.365	2.01	0.06
Valores de apoyo mecánico ventilatorio	0.625	0.187	0.609	3.33	0.004

Diamond *et al*.[6] encontraron que son significativas la técnica de reparación en el defecto amplio y la necesidad de utilizar valores altos de ventilación por más de 10 días ($p = 0.003$), las cuales también resultaron significativas en nuestra investigación.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue que el número de órganos contenidos en la hernia constituyó un factor de riesgo significativo. Lo anterior podría explicarse por el hecho de que a mayor número de órganos, mayor tamaño del defecto y, como consecuencia, mayores alteraciones anatómicas.

Sugerimos que el protocolo de manejo de estos pacientes sea comenzar con medicamentos antirreflujo inmediatamente en el posoperatorio de la corrección de la hernia o por lo menos poco después de desarrollar los síntomas clínicos de reflujo gastroesofágico. La funduplicatura debe ser considerada solo en los neonatos con defectos anatómicos grandes, con varios órganos en su interior, que provocan alteraciones del hiato esofágico con pilares amplios, pérdida del ángulo de His y alteraciones en la motilidad esofágica. Estos niños pueden representar una subpoblación que se beneficiaría de la funduplicatura en el momento de la reparación de la hernia diafragmática congénita.

De acuerdo con los resultados parece recomendable realizar funduplicatura profiláctica en pacientes con peso menor de 2500 g, con hernia mayor de 40 mm o que requieran material protésico para la reparación, que contengan más de cuatro órganos en la hernia, sin importar alguno en específico, y que requieran valores altos de ventilación. Sin embargo, un estudio prospectivo permitiría la determinación más puntual de los factores que intervienen en el desarrollo del reflujo gastroesofágico y proporcionaría datos más precisos para pronosticar y tratar el reflujo gastroesofágico en pacientes operados de hernia diafragmática.

Las debilidades del presente estudio, al igual que la mayoría de los reportes de la literatura, es la naturaleza retrospectiva del estudio, el tamaño de la muestra, que limitó la significación estadística de algunos otros factores, y la falta de un protocolo para el seguimiento de los pacientes.

Conclusiones

La frecuencia del reflujo gastroesofágico severo fue de 37.5 %. Los factores de riesgo que resultaron significativos fueron las hernias amplias, cuatro o más órganos presentes en la hernia, más de 10 días con apoyo ventilatorio y los parámetros altos de la asistencia mecánica ventilatoria. El análisis de regresión indicó que los valores de asistencia ventilatoria altos y el tamaño amplio de la hernia constituyeron factores independientes determinantes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Dassinger M, Copeland D, Gossett J, Littlea D, Jackson R, Smith SD, et al. Early repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 2010;45(4):693-7.
2. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: A simplified postnatal predictor of outcome. J Pediatr Surg. 2007;42(3):510-6.
3. Gross RE. Congenital hernia of the diaphragm. Am J Dis Child. 1946;71(6):579-2.
4. Gross RE. The surgery of infancy and childhood: Its principles and techniques. Philadelphia: Saunders; 1953. p. 428-44.
5. Bagolan P, Morini F. Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. Sem Pediatr Surg. 2007;16(2):134-44.
6. Diamond IR, Mah K, Kim PC, Bohn D, Gerstle T, Wales P. Predicting the need for fundoplication at the time of congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr Surg. 2007;42(6):1066-70.
7. Fasching G, Huber A, Uray E, Sorantin E, Lindbichler F, Mayr J. Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr Surg. 2000;10(6):360-4.
8. Dariel A, Rozé JC, Piloquet H, Podevin G; French CDH Study Group. Impact of prophylactic funduplication on survival without growth disorder in left congenital diaphragmatic hernia requiring a patch repair. J Pediatr 2010;157(4):688-90.
9. Su W, Berry M, Puligandla PS, Aspirot A, Flageole H, Laberge JM. Predictors of gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2007;42(10):1639-43.
10. Qi B, Soto C, Diez-Pardo J, Tovar JA. An experimental study on the pathogenesis of gastroesophageal reflux after repair of diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1997;32(9):1310-3.
11. Kamata S, Usui N, Kamiyama M, Tazuke Y, Nose K, Sawai T, et al. Long-term follow-up of patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2005;40(12):1833-8.
12. Vanamo R, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. J Pediatr Surg. 1996;31(4):551-4.
13. St Peter SD, Valusek PA, Tsao K, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, Snyder CL. Abdominal complications related to type of repair for congenital diaphragmatic hernia. J Surg Res. 2007;140(2):234-6.

14. Furuya ME, Moreno-Códova V, Ramírez-Figueroa JL, Vargas MH, Ramón-García G, Ramírez-San Juan DH. Cutoff value of lipid-laden alveolar macrophages for diagnosing aspiration in infants and children. Pediatr Pulmonol. 2007;42(5):452-7.
15. Boesch RP, Daines C, Willging J, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, et al. Advance in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. Eur Respir J. 2006;28(4):847-61.Texto libre en http://erj.ersjournals.com/content/28/4/847.long
16. Coria-Moctezuma L. Utilidad de la gammagrafía gastroesofágica para los pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico. México: IMSS-UNAM; 2010.
17. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Am J Med. 2010;123(7):583-92.
18. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(4):498-47.
19. Kieffer J, Sapin E, Berg A, Beaudoin S, Bargy F, Helardot PG. Gastroesophageal reflux after repair of congenital diapbragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1995;30(9):1330-3.
20. Sigalet DL, Nguyen LT, Adolph V, Laberge JM, Hong AR, Guttman FM. Gastroesophageal reflux associated with large diaphragmatic hernias. J Pediatr Surg. 1994;29(9):1262-5.
21. Fonkalsrud E, Bustorff-Silva J, Pérez CA, Quintero R, Martin L, Atkinson JB. Antireflux surgery in children under 3 months of age. J Pediatr Surg. 1999;34(4):527-31.

Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig

Perla Roxana Aguilar-Segura,[a] César Lazo-Cárdenas,[b]
Lydia Rodríguez-Hernández,[b] Horacio Márquez-González,[c]
Juan Antonio Giménez-Scherer[d]

Mortality-associated factors in pediatric patients with Blalock-Taussig shunt

Background: Congenital heart disease with decreased pulmonary flow survival has increased due to systemic pulmonary fistulae (SPF); nevertheless, complications may occur. The purpose of this study was to identify mortality-related surgical and biochemical factors in pediatric patients with modified Blalock-Taussig shunt.
Methods: A cohort was formed with congenital heart disease newborns who survived Blalock-Taussig-type palliative systemic pulmonary fistulae surgery. At admission to the intensive care unit, surgical time, diameter polytetrafluoroethylene vascular graft, arterial blood gases and central venous saturation were recorded. The patients were followed until discharge or death. For statistical analysis, central tendency and dispersion measures, chi-square tests, odds-ratios, Cox regression model and hazard ratios (HR) were used, and for the most independent variable, Kaplan-Meier curves.
Results: Out of 33 newborns who underwent the surgical procedure, 9 died (23%). The most common heart diseases were pulmonary atresia with intact ventricular septum (8 patients, 25%) and hypoplastic right ventricle (8, 25%). The most independent mortality-associated variable was hyperlactatemia > 3 mmol/L (HR = 8 [1.9 - 32], $p < 0.05$).
Conclusions: Lactate > 3 mmol/L was an independent predictor of mortality in patients who underwent Blalock-Taussig shunt.

Keywords	Palabras clave
Congenital heart defects	Cardiopatías congénitas
Pulmonary valve stenosis	Estenosis de la válvula pulmonar
Surgical arteriovenous shunt	Derivación arteriovenosa quirúrgica
Child	Niño
Cyanosis	Cianosis

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Las cardiopatías congénitas corresponden al grupo de las malformaciones más frecuentes al nacimiento.[1,2] Según la definición de Mitchell *et al*.[3] se trata de anomalías estructurales evidentes del corazón o de los grandes vasos, con repercusiones reales o potenciales. Respecto a su incidencia existen diferencias geográficas, pero es muy similar en Estados Unidos, Canadá y los países europeos.[4] En México, con base en la información de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, durante 2007 constituyeron la primera causa directa de muerte en los niños menores de un año, con una tasa de 2.6 por cada 100 000 niños de ese grupo de edad.[5]

En 1944, el doctor Alfred Blalock realizó con éxito la primera cirugía paliativa en un bebé con estenosis pulmonar ("bebé azul"). Seis meses más tarde, Blalock y la doctora Helen Taussig presentaron un informe de serie de casos de esta cirugía, que proponían para el tratamiento de las cardiopatías congénitas cianógenas, como la estenosis pulmonar o la atresia pulmonar. Este logro histórico fue posible gracias a la colaboración de Alfred Blalock, Helen Taussig y Vivien Thomas.[6]

Desde la década de 1940, innumerables pacientes se han beneficiado de la derivación aortopulmonar, con mejoría en su supervivencia y calidad de vida.[7]

En la derivación modificada de Blalock-Taussig se emplea un injerto de politetrafluoroetileno. En 1980 se propuso la modificación que en la actualidad es el procedimiento más utilizado: por toracotomía, con un injerto vascular de politetrafluoroetileno se realiza la anastomosis de la arteria subclavia derecha o izquierda a una rama pulmonar homolateral; en algunos pacientes con cianosis grave, debido a ramas hipoplásicas, mediante esternotomía se lleva a cabo la fístula en el centro del tronco pulmonar; en ocasiones es necesario el apoyo con circulación extracorpórea.[8]

La realización de la derivación de Blalock-Taussig conlleva el riesgo de trombosis, estenosis de la fístula, hemorragia o hiperfunción. De presentarse alguna de estas complicaciones, el riesgo de mortalidad se incrementa.[9]

[a]Servicio de Pediatría, Hospital de Ginecología y Pediatría 7, Cancún, Quintana Roo
[b]Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital de Pediatría
[c]Servicio de Hospitalización Pediátrica, Hospital de Pediatría
[d]Unidad de Investigación Médica en Inmunología

[b,c,d]Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México

Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: Perla Roxana Aguilar-Segura
Correo electrónico: perladoc_roxana@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita con flujo pulmonar disminuido ha aumentado debido a las técnicas de anastomosis quirúrgica entre la circulación sistémica y la pulmonar, sin embargo, pueden presentarse complicaciones. El objetivo de este estudio fue determinar los factores quirúrgicos y bioquímicos relacionados con la muerte en pacientes pediátricos en quienes se realizó derivación de Blalock-Taussig modificada.
Métodos: se integró una cohorte de neonatos con cardiopatía congénita sometidos a derivación tipo Blalock-Taussig que sobrevivieron a la cirugía. Al ingreso a cuidados intensivos se documentó tiempo quirúrgico, diámetro del injerto vascular de politetrafluoroetileno, gasometría arterial y saturación venosa central de oxígeno. Se dio seguimiento hasta el egreso o defunción. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, χ^2, razón de momios, modelo de regresión de Cox, *hazard ratio* (HR) y curva de Kaplan-Meier, para la variable más independiente.
Resultados: de 33 neonatos sometidos a procedimiento quirúrgico, nueve murieron (23 %). Las cardiopatías más frecuentes fueron la atresia pulmonar con septo íntegro (ocho, 25 %) y ventrículo derecho hipoplásico (ocho, 25 %). La variable más independiente relacionada con mortalidad lo constituyó el nivel del lactato sérico > 3 mmol/L (HR = 8 [1.9-32], $p < 0.05$).
Conclusiones: el nivel del lactato sérico > 3 mmol/L fue un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con derivación tipo Blalock-Taussig.

Si bien los factores de riesgo son semejantes a los de cualquier cirugía cardiaca, es importante determinar los que en las primeras horas después de la cirugía se relacionan con evolución desfavorable. Por ello se llevó a cabo una investigación cuyo objetivo fue determinar los factores quirúrgicos y bioquímicos relacionados con la mortalidad en los pacientes pediátricos sometidos a derivación de Blalock-Taussig modificada en un hospital de tercer nivel de atención.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el que se incluyeron pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente estables antes de ser sometidos a derivación paliativa tipo Blalock-Taussig, que sobrevivieron a la cirugía y cuyo tratamiento se continuó en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del mismo hospital, con expediente completo para establecer los riesgos pre, trans y posquirúrgicos.

Se excluyeron los niños que fallecieron durante el procedimiento quirúrgico y se eliminaron del estudio aquellos con datos incompletos, en los cuales no fue posible el seguimiento o que fallecieron por otra causa diferente a la realización de la derivación.

El tiempo inicial de la cohorte se determinó en el posquirúrgico inmediato y al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; el seguimiento se llevó a cabo hasta el egreso de la unidad o la muerte.

Al ingreso a la unidad, en todos los pacientes se obtuvieron los valores de la gasometría venosa completa y de las constantes vitales (tensión arterial con el manguito adecuado, frecuencia cardiaca y variables ventilatorias). Las fuentes de información fueron los expedientes, la hoja posquirúrgica (para los datos generales del paciente, diámetro del injerto vascular de politetrafluoroetileno y tipo de cardiopatía). Durante el seguimiento se registró el uso y tipo de anticoagulante, así como el tiempo que requirieron ventilación mecánica asistida. En los neonatos que fallecieron se registraron las principales causas.

Se consideraron como riesgos los siguientes variables: valor de pH < 7.30, saturación venosa central de oxígeno < 60 %, injerto vascular de politetrafluoroetileno < 3 mm y nivel del lactato sérico > 3 mmol/L.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar, valores mínimos y máximos).

La estadística analítica se realizó con las medidas de asociación obtenidas con la prueba de χ^2 y se calculó el riesgo por razón de momios. Las variables se introdujeron en un modelo de regresión de Cox y se estimó el riesgo por medio de *hazard ratio*. Con la variable más independiente se realizó análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para determinar probabilidad de estar libre de muerte. Se calculó la significación estadística con prueba de Breslow-Day. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 15.

Resultados

En un periodo de 18 meses se registraron 33 pacientes en quienes se realizó derivación de Blalock-Taussig, 20 de ellos (60 %) correspondieron al sexo femenino; la mediana de edad fue de 168 días (de tres a 3528 días).

Las cardiopatías más frecuentes fueron ventrículo derecho hipoplásico y atresia pulmonar sin comunicación interventricular (cuadro I).

La mediana de la estancia intrahospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos fue de un día (de cinco a 59 días) y el tiempo de asistencia

Cuadro I Características generales de neonatos en quienes se llevó acabo derivación Blalock-Taussing

	n	%
Sexo		
Hombre	13	40
Mujer	20	60
Cardiopatía		
Ventrículo derecho hipoplásico	8	25
Atresia pulmonar sin comunicación interventricular	8	2
Tetralogia de Fallot	5	14
Ventrículo único + atresia pulmonar	3	9
Atresia tricupídea y estenosis pulmonar crítica	3	9
Doble vía de salida del ventrículo derecho + atresia pulmonar	2	6
Estenosis pulmonar crítica	2	6
Enfermedad de Ebstein severa + atresia pulmonar	1	3
Atresia pulmonar + comunicación interventricular	1	3
Funcionalidad de la fístula		
Hipofuncionante	2	6
Hiperfuncionante	2	6
No funcionante	29	8
Muerte		
No	24	73
Sí	9	27
Heparina		
Sí	18	55
No	15	45
Enoxaparina		
Sí	6	18
No	27	82
Ácido acetilsalicílico		
Sí	26	79
No	7	21
	Mediana	Rango
Edad* (meses)	14	2-27
Tamaño de la subclavia (mm)	4	3-5
Tamaño del injerto vascular de politetrafluoroetileno (mm)	4	3-5
Tamaño de la rama pulmonar izquierda (mm)	4	2.5-7
Tamaño de la rama pulmonar derecha (mm)	4	2.8-5
Estancia intrahospitalaria (días)	1	1-59
Saturación arterial de oxígeno posquirúrgica (%)	80	50-99
Tiempo de la AMV (horas)	24	2-375
Lactato sérico (mmol/L)	1.3	0.5-8.6

*Mediana (percentil 25-75), AMV = asistencia mecánica ventilatoria

mecánica ventilatoria fue de cinco horas (de dos a 375 horas).

El tamaño del injerto vascular de politetrafluoroetileno empleado para realizar la derivación tuvo una mediana de 4 mm (de 3 a 5 mm).

Se registraron nueve defunciones: la causa fue el choque cardiogénico en seis pacientes (18 %), tamponade cardiaco en uno (3 %), acidosis metabólica en uno (3 %) y choque séptico en uno (3 %).

Como manejo antitrombótico, una vez que salieron de quirófano a 26 pacientes (79 %) se les administró ácido acetilsalicílico, en nueve de ellos se utilizó como monoterapia; en 18 pacientes (55 %) se utilizó heparina, en uno como monoterapia; finalmente, en seis pacientes (18 %) se usó heparina de bajo peso molecular y solo en uno de ellos como monoterapia.

Al comparar los pacientes vivos con los que fallecieron, no se identificó diferencia estadísticamente significativa respecto al sexo, el nivel de pH < 7.30 después de la cirugía y la saturación de oxígeno < 60 % al egreso del quirófano (cuadro II). Existió diferencia en la estancia intrahospitalaria: 14 días (tres a 59 días) comparados con tres días (de 0 a 15), $p < 0.0001$. El tamaño del injerto vascular de politetrafluoroetileno fue < 3 mm en un paciente (4 %) entre aquellos que sobrevivieron, y en siete (79 %) de los que fallecieron ($p < 0.05$). En cuanto al valor del lactato sérico > 3 mmol/L después de la cirugía, se observó en un paciente (4 %) de los sobrevivientes y en cuatro (44 %) de los que fallecieron ($p = 0.04$).

El resultado del análisis de la supervivencia demostró que el lactato > 3 mmol/L fue la variable posquirúrgica más independiente predictora la mortalidad, con un *hazard ratio* de 8 (1.9-32), $p = 0.01$. La curva de supervivencia (figura 1) mostró 20 % de probabilidad de estar libre de muerte en los pacientes posoperados con lactato > 3 mmol/L, comparado con 73 % en los pacientes con valores < 3 mmol/L ($p < 0.001$).

Discusión

La anastomosis quirúrgica entre la circulación sistémica y la pulmonar es eficaz para la paliación inicial de las cardiopatías congénitas cianógenas. Con los avances en cirugía, anestesia y terapia intensiva pediátrica han mejorado los resultados en las cirugías paliativas. A medida que se registran los resultados en los pacientes con derivación sistémico-pulmonar, aumentan los esfuerzos para mejorar los resultados globales y se centra la atención en determinar las causas de las muertes mediatas e inmediatas.

El presente estudio demostró que no existieron diferencias significativas entre el sexo, la edad, el tamaño de las ramas pulmonares, la arteria subclavia y

Cuadro II Diferencias entre neonatos vivos y muertos en quienes se llevó acabo derivación Blalock-Taussing y la estimación de su riesgo

	Vivos (*n* = 24)		Muertos (*n* = 9)		RM (IC 95 %)	HR (IC 95 %)
	n	%	*n*	%		
Sexo						
Hombre	8	33	5	55	0.4 (0.08-1.9)	ns
Mujer	16	64	4	46		
pH < 7.30	9	37	5	56	2 (0.44-9.8)	ns
Tamaño del injerto vascular de politetrauretano (< 3 mm)*	1	4	7	77	4.4 (2.3-8)	ns
Saturación arterial de oxígeno < 60 %	0	0	2	22	2.9(1-8.2)	ns
Lactato > 3 mmol/L*	1	4	4	44	18 (1.6-201)	8 (1.9-32)

*$p < 0.001$, RM = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, HR= *hazard ratio*

el acceso quirúrgico, ya que todos los pacientes fueron sometidos a toracotomía derecha o izquierda. Algunos investigadores han estudiado la evolución negativa en los pacientes de menor edad y peso corporal en los primeros resultados de la paliación con la anastomosis quirúrgica entre la circulación sistémica y la pulmonar; determinaron que una mayor tasa de mortalidad en estos pacientes podría estar relacionada con el tamaño pequeño de las ramas de la arteria pulmonar.[10] El peso corporal en el momento del procedimiento quirúrgico se ha identificado como un factor de riesgo independiente.[11,12]

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la atresia pulmonar con septo íntegro (28 %) y la atresia pulmonar con comunicación interventricular (25 %) fueron las cardiopatías cianógenas más frecuentes, similar a lo informado en otras instituciones. Dado que en general se acepta que en los pacientes con atresia pulmonar y septo íntegro con un ventrículo derecho pequeño o con fístulas coronarias solo puede intentarse la paliación con derivación de tipo Blalock-Taussig,[13] la atresia pulmonar con septo íntegro fue un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria.

La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos fue de un día (cinco a 59 días) y el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria fue de cinco horas (de dos a 375 horas). En un estudio realizado en 2007 en el Departamento de Cirugía Cardiaca Pediátrica del Hospital de Niños de Colombia Británica,[14] Vancouver, Canadá, se realizó un estudio similar en el que se compararon dos grupos: pacientes sometidos a esternotomía o toracotomía para realizar anastomosis quirúrgica de la circulación sistémica y la pulmonar. La mediana del tiempo de intubación fue de 112 horas (de 12 a 1776 horas) en el grupo con esternotomía, en comparación con 30 horas (de cero a 454 horas) en el grupo con toracotomía ($p < 0.0001$). La estancia en la unidad de cuidados intensivos fue significativamente mayor en los pacientes con esternotomía en comparación con el grupo con toracotomía: 148 horas (de 20 a 1874 horas) a diferencia de 54 horas (de 16 a 521 horas), respectivamente ($p < 0.0001$). En nuestro estudio, al igual que en el citado, existió diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes vivos y los que fallecieron.

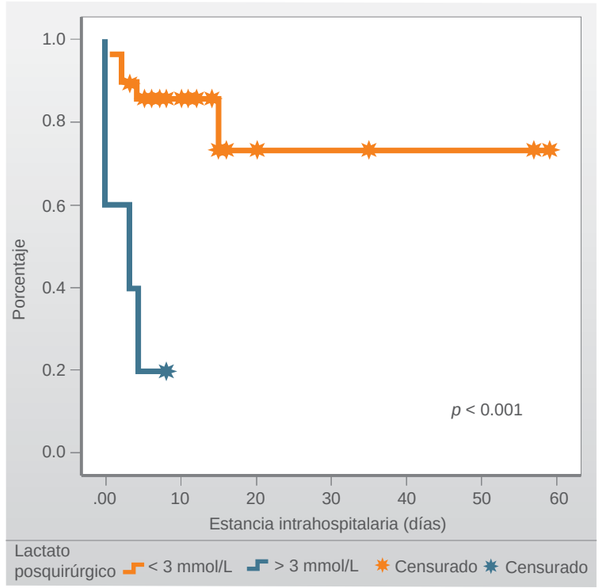


Figura 1 Curva de supervivencia en pacientes pediátricos sometidos a derivación tipo Blalock-Taussig con niveles de lactato > 3 mmol/L después de la cirugía

En nuestra investigación, entre los pacientes vivos y los fallecidos no identificamos diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo, el pH posquirúrgico < 7.30 y la saturación de oxígeno < 60 % al egreso del quirófano. Mohammadi *et al*.[14] identificaron que la saturación de oxígeno no fue estadísticamente significativa (p = 0.3). Amigoni *et al*.[15] concluyeron que la saturación disminuida de oxígeno tisular (valores individuales < 20 % respecto a los valores basales) en los pacientes con cirugía cardiaca extracorpórea no tenía significación estadística, si bien reconocen que una limitante de su estudio fue el tamaño de la muestra. Mencionan que la saturación cerebral fue el único factor que pudieron correlacionar con el pH: la disminución de los valores del pH decrementó la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (*efecto Bohr*).

El uso de un injerto de menor tamaño y la inserción más distal dependen de la técnica quirúrgica, que en nuestros pacientes fue a través de toracotomía. Se recomienda utilizar un injerto de 3.5 mm en las arterias pulmonares muy pequeñas o de 3 mm en los neonatos pretérmino que pesan menos de 3 kg, considerando que ese tamaño es suficiente en tanto el niño llega a la edad de seis o 12 meses, en la que se programa la corrección definitiva.[16,17] En nuestro estudio, el diámetro menor del injerto vascular de politetrafluoroetileno se utilizó solo en un neonato.

En 2000, Charpie *et al*.[18] llevaron a cabo un estudio en el que compararon el lactato sérico en dos grupos: pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea y pacientes sometidos a cirugía paliativa; en el último grupo solo un paciente murió y ninguno requirió oxigenación por membrana extracorpórea. El nivel del lactato fue de 18 mmol/L en el paciente que falleció y de 4.2 ± 1.5 mmol/L en los pacientes con buenos resultados. En nuestro estudio, un nivel de lactato sérico > 3 mmol/L después de la cirugía tuvo significación estadística. Alves *et al*.[19] determinaron que después de las cirugías sin circulación extracorpórea, el aumento de los niveles de lactato arterial al ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos estuvo presente en los pacientes que presentaron complicaciones renales y en los que fallecieron.

El uso de un antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico) no fue estadísticamente significativo en nuestro estudio. Se han identificado reportes a favor y en contra del beneficio o no del ácido acetilsalicílico. Centazzo *et al*.[20] no encontraron diferencias en el índice de permeabilidad de la derivación en los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y en los que no lo recibieron. Li *et al*.[21] sugieren que el tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico mejora los resultados en los niños en quienes se realiza anastomosis entre la circulación sistémica y la pulmonar. Los resultados multicéntricos de la evolución de los pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig modificada son pobres. Sin embargo, el uso de ácido acetilsalicílico parece estar relacionado con reducción de la mortalidad y trombosis en el segmento utilizado para la anastomosis. Las investigaciones sobre los mecanismos adicionales de los beneficios del tratamiento antiplaquetario y antitrombótico están justificados en esta población de pacientes con alto riesgo.

Los resultados finales son claros en mostrar que la principal causa de muerte es secundaria a la hipoperfusión tisular. La acidemia, hipoxemia e hiperlactatemia son variables intercurrentes que forman parte de la evolución del niño cardiópata hipóxico, que tienen como resultado final la falla ventricular. Esto puede considerarse como una limitación del estudio y motiva a la búsqueda y medición de una nueva serie de variables que predigan de manera más detallada la muerte.

Finalmente, aunque la anastomosis quirúrgica entre la circulación sistémica y la pulmonar es un procedimiento frecuente en los hospitales que atienden pacientes con cardiopatía, es evidente que existe mortalidad y esta no se explica solamente por el tipo de cardiopatía. Por lo tanto, se justifica la realización de nuevos estudios prospectivos que incluyan un mayor número de variables.

Conclusiones

- Los niveles elevados de lactato se relacionan con mortalidad en los pacientes con cardiopatías congénitas que requieren anastomosis quirúrgica entre la circulación sistémica y la pulmonar.
- El tamaño del injerto vascular de politetrafluoroetileno se relaciona con el éxito de la derivación; el diámetro se determina según las características de la cardiopatía.
- La cardiopatía que más se relacionó con la muerte fue la atresia pulmonar con septo íntegro.
- El pH, la saturación de oxígeno y el tamaño del injerto vascular no fueron predictores significativos de mortalidad en nuestra cohorte de seguimiento.
- El nivel de lactato sérico > 3 mmol/L fue estadísticamente significativo como predictor de muerte en los pacientes en quienes se realizó anastomosis quirúrgica entre la circulación sistémica y la pulmonar.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Secuencia de estudio en el niño con cardiopatía congénita. PAC Pediatría I. México: Intersistemas; 2004. p. 504-605.
2. Samanek M. Congenital heart malformations: Prevalence, severity, survival and quality of life. Cardiol Young. 2000;10(3):179-85.
3. Mitchell SC, Korones SB, Berrendees HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incident and natural history. Circulation. 1971;43(2):323-32.
4. Calderón-Colmenero J, Ramírez MS, Cervantes SJ. Métodos de estratificación de riesgo en la cirugía de cardiopatías congénitas. Arch Cardiol Mex. 2008; 78(1):60-7.
5. Martínez OP, Romero C, Alzina AV. Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra (1989-1998). Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1428-34.
6. Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of tetralogy of Fallot. Cardiol Young. 2005;15(1):38-47.
7. Robert M, Freedom, Shi-Joon Yoo. Tetralogy of Fallot. En: Robert M, Freedom, Shi-Joo Yoo, Harverj M, editores. The natural and modified history of congenial heart disease. First edition. Nueva York, EIA: Blackwell Publishing; 2004. p. 186-211.
8. Jubair KA, Fagih MR, Jarallah AS, Yousef S, Ali Khan MA, Ashmeg A, et al. Results of 546 Blalock-Taussig shunts performed in 478 patients. Cardiol Young. 1998;8(4):423-7.
9. Calderón-Colmenero J, Ramírez R, Viesca R, Ramírez L, Casanova M, García-Montes JA, et al. Cirugía de Fontan. Factores de riesgo a corto y mediano plazo. Arch Cardiol Mex. 2005;75(4):425-34.
10. Alkhulaifi AM, Lacour-Gayet F, Serraf A, Belli E, Planche'C. Systemic pulmonary shunts in neonates: Early clinical outcome and choice of surgical approach. Ann Thorac Surg. 2000;69(5);1499-504.
11. Daubeney PE, Daubeney PE, Wang D, Delany DJ, Keeton BR, Anderson RH, Slavik Z, et al. UK and Ireland Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: Predictors of early and medium-term outcome in a population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(2):1071-708.
12. Ashburn DA, Blackstone EH, Wells WJ, Jonas RA, Pigula FA, Manning PB. Congenital Heart Surgeons Study Members. Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:1000-8.
13. Anderson RH, Anderson C, Zuberbuhler JR. Further morphologic studies on hearts with pulmonary atresia and intact ventricular septum. Cardiol Young. 1991;1:105-13.
14. Mohammadi S, Benhameid O, Campbell A, Potts J, Joza J, Al-Habib H, et al. Could we still improve early and interim outcome after prosthetic systemic-pulmonary shunt? A risk factors analysis. Eur J of Cardiothorac Surg. 2008;54(4):545-9.
15. Amigoni A, Mozzo E, Brugnaro L, Tiberio I, Pittarello D, Stellin G, et al. Four-side near-infrared spectroscopy measured in a pediatric population during surgery for congenital heart disease. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;12(5):707-12.
16. Karamlou T, Ashburn DA, Caldarone CA, Blackstone EH, Jonas RA, Jacobs ML, et al. Members of the Congenital Heart Surgeons' Society. Matching procedure to morphology improves outcomes in neonates with tricuspid atresia. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(3):1503-10.
17. Kitaichi T, Chikugo F, Kawahito T, Hori T, Masuda Y, Kitagawa T. Suitable shunt size for regulation of pulmonary. blood flow in a canine model of univentricular parallel circulations. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(2):71-8.
18. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congental heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;120(1):73-80.
19. Alves RL, Aragão e Silva AL, Kraychete NC, Campos GO, Martins Mde J, Módolo NS. Intraoperative lactate levels and postoperative complications of pediatric cardiac surgery. Pediatric Anesthesia. 2012;22(8);812-7.
20. Centazzo S, Montigny M, Davignon A, Chartrand C, Fournier A, Marchand T. Use of acetylsalicylic acid to improve patency of subclavian to pulmonary artery Gore-Tex shunts. Can J Cardiol. 1993;9(3):243-6.
21. Li JS, Yow E, Berezny KY, Rhodes JF, Bokesch PM, Charpie JR, Forbus GA, et al. Outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease. Does aspirin make a difference? Circulation. 2007;116(3):293-7.

Curso clínico y pronóstico de pacientes con urolitiasis en un hospital pediátrico

José Manuel Ubillo-Sánchez,[a] Jesús Bonilla-Rojas,[b] Luis Alberto Peña,[b] Jessie Nallely Zurita-Cruz,[b] Rocío Cárdenas-Navarrete,[b] Juana Serret-Montoya,[b] Miguel Ángel Villasís-Keever[c]

Clinical course and prognosis of patients with urolithiasis

Background: Nephrolithiasis is considered rare in Pediatrics. Information available is not sufficient to establish its prognosis with certainty. The purpose of this research was to describe the signs, symptoms, complications and recurrence shown by pediatric patients with urolithiasis.
Methods: Medical records of pediatric patients with urolithiasis were identified for the period from 2003 to 2009.
Results: Sixty patients were included, out of which 26.2% had some comorbidity and 31% had a family history of lithiasis. The cardinal symptom was abdominal pain (65%) and the most important sign was gross hematuria (46.6%). 72.9% had some metabolic abnormality (predominantly hypercalciuria), 97.9% received medical and 70% surgical treatment. Diet modification was the most widely used medical treatment (95.7%). In 52% initial treatment was surgical. During the follow-up, 18.7% recurred and 12% had renal failure.
Conclusions: The most common clinical conditions were abdominal pain, gross hematuria and dysuria. The most common metabolic cause was hypercalciuria, whereas the most common structural cause was ureteropielic stenosis. About 15% recurred and 12% were at risk of progression to kidney failure.

Keywords	Palabras clave
Urolithiasis	Urolitiasis
Child	Niño
Adolescent	Adolescente

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

La litiasis renal se define como la presencia de cálculos de diferente composición química, formas y tamaños en los cálices renales, infundíbulos caliciales y pelvis renal.[1] Se considera que esta entidad es poco frecuente en la edad pediátrica, si bien no se conoce con certeza su prevalencia.[2,3] Se ha identificado que están relacionados factores genéticos, raciales, nutricionales y epidemiológicos.[4]

En México se ha reportado una prevalencia de 2.4 casos de urolitiasis por 10 000 sujetos derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y que Yucatán, Puebla y Quintana Roo son áreas endémicas; solo 1 % corresponde a población ≤ 18 años de edad.[5]

Los factores de riesgo identificados para presentar litiasis renal son historia familiar de litiasis, resistencia a la insulina, hipertensión, hiperparatiroidismo primario, gota y acidosis metabólica crónica;[6] así como anormalidades anatómicas del tracto urinario, hipercalciuria,[7-9] hiperuricosuria,[1] hiperoxaluria[10,11] e hipocitruria.[7,12-15]

Los cuadros clínicos descritos en población pediátrica son muy variables, aunque los más frecuentes son dolor tipo cólico (de 50 a 95 %), hematuria macroscópica (de 15 a 55 %), urgencia urinaria (de 4 a 46 %), infecciones de vías urinarias (de 10 a 15 %), eliminación del lito (14 %) y falla en el crecimiento (7 %).[16-18]

Después de realizar la historia clínica y la exploración física, los estudios iniciales de un paciente con litiasis renal deben incluir examen general de orina —con búsqueda intencionada de oxalato, citrato, amonio, sulfato, cistinuria y cristaluria—,[8,19] urocultivo, cuantificación de creatinina, urea, ácido úrico, electrólitos, calcio total, calcio iónico, fósforo y magnesio en sangre y orina, gasometría capilar y, cuando existe hipercalciuria o hipofosfatemia, cuantificación de niveles de paratohormona.[6] Los estudios de gabinete deben incluir urografía excretora, ultrasonido renal[9] y tomografía computarizada helicoidal sin contraste, a fin de visualizar el lito e identificar los tipos de cálculos y las distintas localizaciones.[6]

El tratamiento médico después de la fase aguda depende de la etiología de la litiasis. En todos los pacientes se deben llevar a cabo medidas generales como aumento de la ingesta de líquidos y limitación del consumo de alimentos con alto contenido de sodio,

[a]Servicio de Nefrología Pediátrica
[b]Servicio de Escolares y Adolescentes
[c]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasís-Keever
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22501
Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la litiasis renal se considera poco frecuente en pediatría. La información disponible no es suficiente para determinar con certeza su pronóstico. El objetivo de esta investigación fue describir los signos, síntomas, complicaciones y recurrencia que presentaron los pacientes pediátricos con urolitiasis.
Métodos: se identificaron los expedientes de pacientes pediátricos con urolitiasis atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de 2003 a 2009.
Resultados: se incluyeron 60 pacientes, de los cuales 26.2 % presentó alguna enfermedad concomitante y 31 % tenía antecedentes familiares de litiasis. El síntoma cardinal fue el dolor abdominal (65 %) y el signo principal fue la hematuria macroscópica (46.6 %). El 72.9 % tenía alguna alteración metabólica (predominó la hipercalciuria), 97.9 % recibió tratamiento médico y 70 %, tratamiento quirúrgico. La modificación en la dieta fue el tratamiento médico más empleado (95.7 %). En 52 % el tratamiento inicial fue quirúrgico. Durante el seguimiento, 18.7 % presentó recurrencia y 12 % falla renal.
Conclusiones: el cuadro clínico con mayor frecuencia fue el dolor abdominal, la hematuria macroscópica y la disuria. La causa metabólica más frecuente fue la hipercalciuria y la causa estructural, la estenosis ureteropiélica. Aproximadamente 15 % presentó recurrencia y 12 %, riesgo de progresión a insuficiencia renal.

oxalatos (cacao, té, nueces, espinacas), proteínas y calcio.[11] El tratamiento farmacológico puede ser con citrato de potasio, tiazidas,[20] alopurinol y agentes quelantes como la D-penicilamina.[7]

Para el tratamiento quirúrgico existen diferentes alternativas como la litotricia extracorpórea, procedimiento con el que se trata a más de 95 % de los casos;[21] también se puede realizar endoscopia (ureterorrenoscopia), que consiste en el acceso renal directo por vía percutánea a nivel lumbar,[22] o nefrolitectomía percutánea por medio de una punción renal.[23] Finalmente, la cirugía abierta se reserva para los pacientes en quienes ha fallado la litotricia extracorpórea o la cirugía endoscópica.[23]

Existen pocos informes en población pediátrica sobre las posibles complicaciones de la urolitiasis, entre las cuales destacan el dolor abdominal recurrente (27 %), la pielonefritis crónica (7 %) y la falla renal (12.5 %).[24-27]

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, es un hospital de referencia donde se atiende a pacientes principalmente de Morelos, Guerrero, Querétaro, Chiapas, Oaxaca y el Distrito Federal. Desde hace varios años, en ese hospital el manejo del paciente con urolitiasis se realiza en forma multidisciplinaria, con la intervención de pediatras, cirujanos, nefrólogos y endocrinólogos. En vista de la escasa información sobre esta patología en nuestra población, decidimos realizar este estudio, cuyo objetivo fue describir signos, síntomas y evolución en cuanto a las complicaciones y recurrencia de la urolitiasis en los pacientes pediátricos.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte observacional, longitudinal y retrospectivo, de pacientes pediátricos con urolitiasis. El diagnóstico debió basarse en el antecedente del paciente de haber arrojado un lito o en la detección de uno o más litos por medio de radiografías. Los pacientes incluidos fueron atendidos en el periodo de 2003 a 2008. Fueron excluidos del estudio los pacientes cuyo expediente clínico estaba incompleto.

Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del hospital.

Inicialmente se identificaron los expedientes de los pacientes que cumplían con los criterios que definen la urolitiasis, a partir de los registros de las consultas de la Clínica de Urolitiasis, así como de los Servicios de Nefrología y Urología. De los expedientes clínicos se buscaron y registraron los signos y síntomas que se presentaron al inicio del padecimiento, el tratamiento recibido, la recurrencia de la litiasis y las complicaciones durante el seguimiento.

El análisis estadístico fue descriptivo; las variables cualitativas se presentan como porcentajes y números absolutos, mientras que las variables cuantitativas como medianas y valores mínimo y máximo.

Resultados

Se incluyeron 60 pacientes, cuyas características se describen en el cuadro I. Hubo predominio del sexo femenino (n = 38, 63.3 %) en comparación con el masculino (n = 22, 37.7 %). En cuanto al lugar de origen, la mayoría de los pacientes fue del Estado de Morelos (31.1 %), les siguieron los del Distrito Federal (24.5 %) y Guerrero (11.4 %). Además de la litiasis, 16 (26.2 %) tenían alguna enfermedad concomitante (se identificaron casos con malformación anorrectal y malformación de Chiari).

De acuerdo con lo informado en la historia clínica, 31 % tenía antecedente familiar de litiasis; 95 % de los pacientes fue enviado por sospecha diagnóstica

Cuadro I Descripción de datos generales de 60 pacientes pediátricos con urolitiasis

		n	%
Sexo	Masculino	22	37.7
	Femenino	38	63.3
Grupo etario	Lactantes	4	6.5
	Preescolares	12	20.0
	Escolares	21	34.4
	Adolescentes	23	37.7
Lugar de origen	Morelos	19	31.1
	Distrito Federal	15	24.5
	Guerrero	7	11.4
	Chiapas	6	10.0
	Veracruz	5	8.1
	Otros*	8	13.1
Enfermedad concomitante		16	26.2

*Oaxaca (*n* = 3), Querétaro (*n* = 3), Hidalgo (*n* = 1) y Puebla (*n* = 1)

de urolitiasis y el resto por falta de respuesta al tratamiento. La mediana del tiempo de referencia desde el inicio del cuadro clínico hasta el momento del envío fue de dos meses, sin embargo, el tiempo menor fue de un mes y el mayor de dos años de evolución.

El síntoma cardinal en la mayoría de los casos fue el dolor abdominal (*n* = 39, 65 %), seguido de hematuria macroscópica (*n* = 28, 46.6 %), disuria (*n* = 22, 36.6 %), expulsión del lito (*n* = 16, 26.6 %) y fiebre (*n* = 15, 25 %). Aunque en menor proporción, también se observó vómito, polaquiuria, retención urinaria, náuseas e irritabilidad. Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes tuvo más de un síntoma (*n* = 46, 76.6 %): las combinaciones más frecuentes fueron dolor abdominal + hematuria y dolor abdominal + disuria, en 18 pacientes cada una. Por otro lado, destacó la existencia de siete pacientes (11.6 %) en los cuales no hubo síntomas y el diagnóstico se formuló con base en las alteraciones en el examen general de orina (hematuria o presencia de cristales de oxalato de calcio).

Entre los estudios de laboratorio, los hallazgos del examen general de orina fueron hematuria microscópica (*n* = 42, 71.1 %), leucocituria (50 %) y cristales de oxalato de calcio en 10 %. También llama la atención que hubo 10 pacientes en los cuales este estudio fue normal. Aun cuando no todos los pacientes tenían datos en el examen general de orina que hicieran sospechar infección de vías urinarias, se solicitó urocultivo en 56 (91.8 %); en 17 (30.3 %) resultaron positivos. *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* fueron los agentes infecciosos aislados con mayor frecuencia (*n* = 4); hubo dos casos de *Enterococcus fecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Citrobacter freundii*, y un solo caso con estafilococo coagulasa negativo.

Con los estudios de gabinete, ultrasonido y urografía se identificó la mayoría de las anormalidades de las vías urinarias. La detectada con más frecuencia en estos estudios fue la presencia de litos, seguida de hidronefrosis (*n* = 6), estenosis ureteropiélica (*n* = 3) y dilatación pielocalicial (*n* = 3). De los 44 pacientes (73 %) en los que se detectaron litos, en la mayoría (*n* = 34, 77.2 %) solo se identificó un cálculo, principalmente en el sistema pielocalicial (*n* = 30, 68.1 %). En esa misma área se ubicaron los litos en ocho pacientes que tenían más de un lito. De los 60 pacientes, los resultados de los estudios de gabinete fueron normales en 15.

Factores predisponentes de litiasis

Como parte del protocolo de estudio que se lleva a cabo en el Hospital de Pediatría siempre se trata de buscar la causa predisponente de la litiasis. De esta forma, como se observa en la figura 1, en los 60 pacientes con litiasis se identificaron las causas predisponentes mediante estudios de laboratorio y gabinete. Se encontró que la mayoría tuvo una causa única (*n* = 48, 80 %) y el resto, dos. Del total, 51 pacientes (85 %) tuvieron alguna alteración metabólica, en ocho de ellos además se identificó alteración estructural en las vías urinarias (*n* = 7) y en un solo niño se relacionó con infección de vías urinarias. Solo hubo dos pacientes en los cuales únicamente se detectó alteración estructural y en cuatro la alteración estructural se presentó combinada con infección de vías urinarias. Por último, únicamente en tres pacientes la presencia de litiasis se relacionó con infección de vías urinarias.

De los 51 pacientes con alteraciones metabólicas, en dos se identificó cistinuria, en tres hiperuricosuria y en 46 (90.2 %) hipercalciuria. De estos últimos, en 35 fue el único trastorno y en 11 se relacionó con otra alteración metabólica: hiperuricosuria en nueve, hiperoxaluria en uno e hipocitruria en uno.

Tratamiento

En general, el tipo de tratamiento otorgado estuvo relacionado con el diagnóstico etiológico. Cincuenta y nueve pacientes con litiasis (98.3 %) recibieron tratamiento médico y 34 (56.6 %), tratamiento quirúrgico; de estos últimos, 33 también recibieron tratamiento médico y solo uno, tratamiento quirúrgico. La modificación en la dieta fue el tratamiento médico más empleado (*n* = 57, 95 %), seguido del uso de tiazidas (*n* = 30, 46.6 %) y citrato de potasio (*n* = 10, 16.6 %). El tratamiento quirúrgico fue individualizado

en los 34 pacientes; en 25 (52 %) el tratamiento inicial fue un procedimiento quirúrgico. Los procedimientos quirúrgicos más comunes fueron endoscopia (*n* = 27, 79.4 %), colocación de catéter doble *J* (*n* = 25, 73.5 %) y litotricia extracorpórea (*n* = 17, 50 %). Cabe destacar que 28 pacientes requirieron más de un procedimiento quirúrgico (cuadro II).

Seguimiento

La mayoría de los pacientes (36, 60 %) tuvo buena evolución con el tratamiento instituido. Sin embargo, durante el seguimiento en nueve (15 %) hubo recurrencia de la litiasis; el tiempo para la primera recurrencia tuvo una mediana de 88 meses (mínimo 38 y máximo 138), pero en cuatro ocurrió dentro del primer año. Tres pacientes tuvieron tres recurrencias y uno, cuatro.

Durante el seguimiento, seis pacientes presentaron falla renal: uno desde su primera evaluación en el hospital ya tenía datos de insuficiencia renal crónica, por lo que se inició diálisis peritoneal y un año después se le realizó trasplante renal. De los cinco restantes, cuatro evolucionaron a insuficiencia renal crónica a pesar de haber recibido tratamiento médico o quirúrgico; a su vez, dos de ellos requirieron diálisis peritoneal ambulatoria.

De los 31 niños con hipercalciuria como única alteración metabólica, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 43 meses (mínimo de 14 y máximo de 98 meses); 14 presentaron recurrencia de la hipercalciuria durante el seguimiento en una ocasión, cinco presentaron recurrencia en dos ocasiones y uno en tres. Este último paciente evolucionó a insuficiencia renal crónica en el transcurso de un año.

Discusión

La incidencia de la litiasis urinaria en la edad pediátrica es baja, sin embargo, sus complicaciones son

Figura 1 Factores relacionados con la etiología de la urolitiasis en 60 pacientes pediátricos

variables y van desde la recurrencia de los litos o de infecciones de vías urinarias hasta la insuficiencia renal.

Al diagnóstico, el mayor número de casos se encontraba en la edad escolar y en la adolescencia (34 y 37 %, respectivamente), con una edad promedio de 11.3 años, lo cual coincide con lo informado en Reino Unido, Turquía, Paquistán y Canadá.[3,26,28]

En este estudio, la manifestación clínica con mayor frecuencia fue el dolor abdominal difuso (65 %), seguido por el vómito (23 %) y las náuseas (16 %), resultados similares a los encontrados en la mayoría de los artículos,[3,16] pero que difirieren de los de un estudio realizado en el Reino Unido, donde la manifestación más frecuente fue la hematuria.[17] En el pre-

Cuadro II Frecuencia y tipo de tratamiento en pacientes pediátricos con urolitiasis (*n* = 60)

Médico (*n* = 59)*	*n*	Quirúrgico (*n* = 34)†	*n*
Dieta	57	Endoscopia	27
Tiazidas	38	Colocación de catéter doble *J*	25
Citrato de potasio	10	Litotricia extracorpórea	17
Alopurinol	7	Nefrolitectomía	14
Antibióticos	4	Ureterotomía	12
Enalapril	1	Nefrectomía	1

*33 pacientes recibieron tratamiento médico y quirúrgico
†28 pacientes tuvieron más de dos tipos de procedimientos quirúrgicos

sente estudio, la hematuria microscópica se presentó en 71 % de los pacientes, semejante a la frecuencia informada previamente: de 55 a 90 % de los casos.[3,28]

Es posible que los exámenes de gabinete recomendados internacionalmente no estén al alcance de todas las unidades médicas, por esta razón, el ultrasonido debería ser el estudio básico. En términos generales, la mayoría de los pacientes de esta serie (75 %) tuvo datos anormales, lo cual sirvió para orientar el tipo de tratamiento, en particular el quirúrgico.

Las etiologías más comunes en los pacientes con urolitiasis son las alteraciones metabólicas, cuya frecuencia va de 48 a 68 %.[28,29] En nuestro estudio, 71.6 % de los casos tenía como única posible causa algún trastorno metabólico; aunque la más frecuente fue la hipercalciuria (72.1 %), también se identificó oxaluria, uricosuria e hipocitruria. La hipercalciuria ha sido informada por diversos autores como la alteración metabólica más frecuente;[28-31] en contraste, la alteración metabólica más común en Turquía y Pakistán fue la hipocitruria.[32]

A pesar del alto número de pacientes con alteraciones metabólicas, se debe considerar que en la unidad estudiada no se cuenta con los recursos necesarios para realizar el escrutinio completo de los pacientes con urolitiasis,[8] como la determinación cuantitativa de citratos o el análisis estructural del lito. De ahí que la frecuencia de otras alteraciones metabólicas fuera baja, además de que no se identificaron casos de litos de estruvita.[16]

El 98.3 % de los pacientes recibió tratamiento médico (dieta y medicamentos) y en 56.6 % se realizó algún procedimiento quirúrgico. En la literatura se menciona que la mayor parte de los episodios de litiasis se resuelve espontáneamente, sin necesidad de remoción quirúrgica. La National Kidney Fundation refiere que el tratamiento oportuno se traduce en que 78 % de los episodios de cálculos renales no requiera intervención quirúrgica En nuestros pacientes, en 41.6 % se consideró que el procedimiento quirúrgico era indispensable como tratamiento inicial debido a que el lito provocaba alguna alteración estructural, lo cual indica, en esa lógica, el retraso en el diagnóstico de los pacientes referidos a la unidad estudiada.

Respecto al seguimiento, la recurrencia de la litiasis fue de 15 % ($n = 9$); en otros estudios es de aproximadamente 20 % en seguimientos de tres años[28,30] y alcanza 48 % en cohortes con seguimiento de más de cinco años.[30] En este estudio, 50 % de los pacientes tuvo un seguimiento de aproximadamente dos años, pero existieron pacientes con seguimiento por más de cinco años. Por lo anterior, consideramos que la frecuencia de la recurrencia de la litiasis en los pacientes atendidos en este hospital fue similar a la de otras series.

Se han descrito complicaciones como consecuencia de la litiasis; la más importante por su gravedad es el daño en la función renal. Medina *et al*.[18] siguieron por cinco años a 104 niños, de los cuales 13 (12.5 %) desarrollaron insuficiencia renal (10 aguda y tres crónica); los tres con insuficiencia renal crónica requirieron diálisis. En nuestro estudio, seis pacientes desarrollaron insuficiencia renal (12 %) debido a alteraciones estructurales como hidronefrosis o dilatación pielocalicial, consecuentes a la litiasis. Por fortuna, tres recuperaron la función renal.

Conclusiones

En los pacientes pediátricos con urolitiasis, el cuadro clínico con mayor frecuencia fue dolor abdominal, hematuria macroscópica y disuria. La causa metabólica de la urolitiasis más frecuente fue la hipercalciuria, en tanto que la causa estructural más común fue la estenosis ureteropiélica. El pronóstico de estos pacientes en general es bueno, sin embargo, aproximadamente 15 % tiene recurrencia y 12 % puede progresar a insuficiencia renal.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: Experiences and advances. Pediatrics. 1991;87(4):445-6.
2. Parmar MS. Kidney stones. BMJ. 2004;328(7453): 1420-4. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC421787/
3. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellet MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. Arch Dis Child. 2003; 88(11):962-5. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1719348/
4. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: Nation trends between 1965 and 2005. Urology. 2008;71(2):209-13.
5. Medina EM, Zaidi M, Real de León E, Orozco RS. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. Salud Publica Mex. 2002;44(6):541-6. Disponible en http://bvs.insp.mx/rsp/ articulos/articulo.php?id=001544
6. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. Nutr J. 2006;5:23-32.
7. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. J Am Soc Nephrol. 2005;16(3):729-45.

8. Areses R. Enfermedad renal litiásica. Papel del pediatra en una patología del adulto. Bol S Vasco-Nav Pediatr. 2005;38(1):11-5.
9. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suárez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. Pediatrics. 2005;115(4):974-97.
10. Baldwin DN, Spencer JL, Jeffries-Stokes JCA. Carbohydrates intolerance and kidney stones in children in the Goldfields. J Paediatr Child Health. 2003;39(5):381-5.
11. Minevich E. Pediatric urolithiasis. Pediatric Clin North Am. 2001;48(6):1571-85.
12. Sakhaee K, Williams RH, Oh MS, Padalino P, Adams-Huet B, Whitson P, et al. Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. J Bone Miner Res. 1993;8(7):789-94.
13. Brennan S, Hering-Smith K, Hamm LL. Effect of pH on citrate reabsorption in the proximal convoluted tubule. Am J Physiol. 1988;255(2 Pt 2):F301-6.
14. Braun PM, Seif C, Jünemann KP, Alken P. Urolithiasis in children. Int Braz J Urol. 2002;28(6):539-44 Disponible en http://www.brazjurol.com.br/november_december_2002/Braun_ing_539_544.htm
15. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G. Rozen R. Cystinuria subtype and risk of nephrolithiasis. Kidney Int. 1998;54(1):56-61. Disponible en http://www.nature.com/ki/journal/v54/n1/full/4490241a.html
16. Al-Rasheed S, Al Jurayyan NA, Al Nasser MN, Al-Mugeiren MM, Al-Salloum AA, Petterson BA. Nephrolithiasis in children and adolescents in the South Western Region of Saudi Arabia. Saudi J Kidney Dis Transpl. 1995;6(4):396-9.
17. Lagomarsino FE, Ávila SD, Baquedano DP, Cavagnaro SMF, Céspedes P. Litiasis urinaria en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2003;74(4):381-8.
18. Medina-Escobedo M, Medina-Escobedo C, Martín-Soberanis G, Villanueva-Jorge S, Hernández-Flota A. Litiasis urinaria en lactantes: seguimiento a cuatro años. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008;46(6):195-200.
19. DeFoor W, Minevich E, Jackson E, Reedy P, Clark C, Sheldon C, et al. Urinary metabolic evalutions in solitary and recurrent stone forming children. J Urol. 2008; 179(6);2369-72.
20. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest. 2005;115(10):2598-608.
21. Granberg FC, Krambeck EA, Gettman TM. Long-term follow-up of pediatric shockwave lithotripsy. J Urol. 2008;179(4):383.
22. Nelson E, Chacko J, Neheman A, Figueroa TE. Preoperative stenting in pediatric ureteroscopy. J Urol. 2008;179(4):383-4.
23. Mishra SK, Ganpule A, Manohar T, Desai MR. Surgical management of pediatric urolithiasis. Indian J Urol. 2007;23(4):428-34.
24. Diamond DA, Menon M, Lee PH, Rickwood AM, Johnston JH. Etiological factors in pediatric stone recurrence. J Urol. 1989;142(2 Pt 2):606-8.
25. Bush N, Brown B, Yucel S, Prieto J, Harrison C, Wilcox D, et al. Metabolic evaluation of pediatric patients with urolithiasis: 7 year single institution experience. J Urol. 2008;179(4):382-3.
26. Medina-Escobedo M, León-Burgos V, Duarte y Amándola A, Villanueva-Jorge S. Insuficiencia renal secundaria a litiasis en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2006;63(6):395-401.
27. Bensalah K, Tuncel A, Gupta A, Raman JD, Pearle MS, Lotan Y. Determinants of quality of life for patients with kidney stones. J Urol. 2008;179(6):2238-43.
28. Kit LC, Filler D, Pike J, Leonard MP. Pediatric urolithiasis: Experience at a tertiary care pediatric hospital. Can Urol Assoc J. 2008;2(4):381-6. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2532545/
29. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc. 1993;68(3):241-8.
30. Arrabal-Martín M, Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Polo MA, Ruiz-García MJ, Zuluaga-Gómez A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. Arch Esp Urol. 2006;59(6):583-94.
31. Del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes con litiasis renal. Medicina. 1999;59(5/1):417-22.
32. Tekin A, Tekqul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: Hypocitruria is the most important risk factor. J Urol. 2002;164(1):162-5.

Características de pacientes pediátricos con litiasis biliar
Evolución posoperatoria inmediata

David Espinosa-Saavedra,[a] Judith Flores-Calderón,[a] Beatriz González-Ortiz,[a] Perla Rodríguez-González[a]

Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution

Background: Biliary lithiasis is a disease that is rarely diagnosed in children; in Mexico, its prevalence is less than 1 %. Due to the scarcity of investigations addressing epidemiology and surgical outcomes in pediatric patients, our purpose was to establish the epidemiology and post-operative course in children with biliary lithiasis.
Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted. All patients with a diagnosis of biliary lithiasis treated over a 6-year period with complete data in their medical records were included.
Results: Thirty children with biliary lithiasis with a mean of 12.5 years of age were analyzed; 66.7 % were female and 63 % were older than 11 years. Etiology was idiopathic in 93 %. The most important symptoms were abdominal pain, nausea and vomiting (77 %). 100% of the patients were diagnosed with ultrasonography. Laparoscopic cholecystectomy was performed in 60 % of the cases and no differences were observed in terms of complications compared with open surgery. The advantage for laparoscopic cholecystectomy was a reduced fasting and hospitalization time.
Conclusions: Biliary lithiasis occurs more frequently in adolescent females, hemolytic causes are rare and in most cases no cause was identified. More epidemiological studies are needed in order to understand the natural history of the disease in children.

Keywords	Palabras clave
Child	Niño
Gallstones	Cálculos biliares
Cholelithiasis	Colelitiasis
Cholecystectomy	Colecistectomía

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2013

La litiasis biliar se define como la presencia de material sólido, cálculo o barro en el tracto biliar, generalmente en la vesícula biliar.[1] En México, la prevalencia global de la litiasis biliar es de 14.3 %. Aunque existen dos informes que indican una prevalencia de 0.35 % en los niños,[2] en general hay poca información al respecto. En otros países se ha documentado que es < 1 %, con excepción de la India, donde se ha identificado hasta en 2 %.[3-7]

En 30 a 40 % de los pacientes se desconoce la causa que origina la colelitiasis, en 20 a 30 % es hemolítica y en 40 a 50 % es atribuible a distintas causas.[3,8] Los síntomas son inespecíficos en la mayoría de los casos y 20 % de los pacientes puede cursar sin síntomas.[3,9,10]

En pediatría no existe consenso sobre el manejo quirúrgico de los pacientes asintomáticos y existe poca información en relación con los riesgos y las complicaciones del tratamiento quirúrgico.[11,12] El objetivo de este estudio es conocer el modo de presentación y la evolución posterior a la cirugía en niños con litiasis biliar.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y trasversal. De enero de 2006 a diciembre de 2012 se estudiaron los niños con diagnóstico de litiasis biliar sometidos a intervención quirúrgica en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. La información relativa a las variables demográficas, antropométricas, clínicas, de laboratorio y gabinete, así como las relacionadas con los hallazgos quirúrgicos y la evolución posoperatoria se obtuvieron de los expedientes clínicos. Los datos se reportaron en frecuencias simples El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.

Resultados

Se encontraron 49 casos de litiasis biliar entre 2006 y 2012, de los cuales se incluyeron solo 30 en los que se obtuvo la información completa. En ese periodo se observó una mayor frecuencia de casos entre 2008 y 2010 (figura 1). La edad promedio fue de 12.5 años (intervalo de cinco meses a 15 años) y 67 % de los pacientes era del sexo femenino (20/30). Según el grupo de edad, los pacientes mayores de 11 años fueron los más frecuentes (63 %). Se encontró que 13.3 % fue menor de cinco años. En cuanto a la etiología, solo un paciente (3.3 %) tenía litiasis biliar hemolítica (esferositosis) y otro litiasis biliar no hemolítica (galactosemia); en los restantes 28 (93.3 %) no se documentó la causa, si bien seis de ellos tenían enfermedades asociadas: síndrome de Pallister-Killan, síndrome de Goldenhart, meduloblastoma, hidrocefalia congénita, epilepsia e hipospadias.

Tuvieron antecedentes heredofamiliares 26 pacientes (86 %), 17 diabetes mellitus (57 %), cuatro obesidad (13 %), cuatro litiasis biliar (13 %) y tres enfermedad hemolítica (3.3 %).

Cinco pacientes (16.4 %) fueron asintomáticos y el diagnóstico fue por hallazgo incidental; todos tenían una enfermedad asociada. En 23 (77 %), los síntomas fueron típicos (dolor abdominal, náusea y vómito), dos (6.6 %) presentaron fiebre y diarrea, 11 (37 %) presentaron cuadro de pancreatitis aguda y tres, ictericia.

El perfil bioquímico mostró datos de obstrucción biliar con niveles aumentados de gammaglutamil transpeptidasa en 16 (53 %) y de fosfatasa alcalina en 22 (74 %); 12 (40 %) tuvieron trasaminasemia y en todos el diagnóstico se realizó por ultrasonografía.

Se realizó colecistectomía laparoscópica a 18 pacientes (60 %) y colecistectomía abierta a 12 (40 %). En la observación macroscópica de las vesículas biliares se identificaron cálculos amarillos en 50 %. Ningún paciente presentó sangrado mayor al esperado. La vía oral fue restablecida en cuatro días (intervalo de uno a 11 días) en los pacientes en quienes se realizó cirugía abierta; en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, la mediana fue de 1.5 días (intervalo de ocho horas a cuatro días). El tiempo de hospitalización fue menor en estos últimos, con mediana de dos días (intervalo de uno a nueve días) comparado con 5.5 días (intervalo de dos a 53 días) que se requirieron con cirugía abierta. En ningún paciente hubo complicaciones posquirúrgicas, con excepción de un paciente con infección de la pared, evento que se resolvió favorablemente.

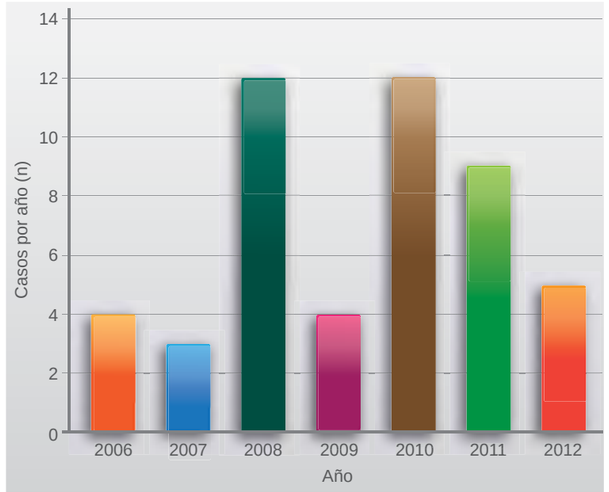


Figura 1 Frecuencia de pacientes pediátricos que fueron sometidos a cirugía por litiasis biliar en un hospital de tercer nivel

Discusión

Los resultados de nuestra investigación mostraron que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la población femenina y adolescente, lo que concuerda con el estudio de Gupta *et al.*,[13] quienes señalan una relación mujer:hombre de 3:1 y como causa subyacente una enfermedad hemolítica. En la mayoría de nuestros pacientes fue de índole idiopática, en contraste con lo encontrado en la literatura, donde la mayoría se relaciona con hemólisis.[13-15]

[a]Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: David Espinosa-Saavedra
Teléfono: (55) 3508 2923
Correo electrónico: marine.81@hotmail.com

Resumen

Introducción: la litiasis biliar es una enfermedad poco diagnosticada en los niños; en México, la prevalencia es inferior a 1 %. Dada la escasez de investigaciones que aborden la epidemiologia y resultados de la cirugía en los pacientes pediátricos, nuestro objetivo fue conocer la epidemiologia y evolución posoperatoria de los pacientes pediátricos con litiasis biliar.
Métodos: se llevó a cabo un estudio descriptivo trasversal. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de litiasis biliar atendidos durante un periodo de seis años, cuyos datos estuvieran completos en los expedientes clínicos.
Resultados: se analizaron 30 pacientes con litiasis biliar con edad promedio de 12.5 años; 66.7 % correspondió al sexo femenino y 63 % fue mayor de 11 años. La etiología fue idiopática en 93 % de ellos. Los principales síntomas fueron dolor abdominal, náusea y vómito (77 %). Con la ultrasonografía se diagnosticó a 100 % de los pacientes. Se realizó colecistectomía laparoscópica en 60 % de los casos y no se observaron diferencias en cuanto a las complicaciones, en comparación con la cirugía abierta. La ventaja de la colecistectomía laparoscópica fue el menor tiempo de ayuno y de hospitalización.
Conclusiones: la litiasis biliar se presenta con mayor frecuencia en las adolescentes, las causas hemolíticas son raras y en la mayoría no se identificó la causa. Se requieren más estudios epidemiológicos para conocer la historia natural de la enfermedad en los niños.

La obesidad es un factor importante para el desarrollo de litiasis biliar en la infancia y adolescencia, de acuerdo con los estudios de Kaechele *et al*.,[16] quienes señalan la relación entre obesidad y litiasis biliar en más de 50 % de los casos. En nuestro estudio se identificó obesidad en 26 % de los pacientes. En una investigación efectuada en niños del norte de México, la frecuencia de la conjugación de obesidad y litiasis fue de 43 %;[2] las diferencias en las frecuencias se explican por las distintas características geográficas y estilos de vida.

El síntoma principal del inicio de la litiasis es el dolor abdominal,[3,9,10] que puede ser confundido con cualquier otra patología abdominal, por lo que ante factores precipitantes como antecedentes familiares de litiasis, obesidad y enfermedad hemolítica debe sospecharse litiasis biliar. La ultrasonografía ha demostrado ser útil,[17-19] con ella identificamos los cálculos biliares en todos nuestros pacientes. La obstrucción de la vía biliar extrahepática se refleja bioquímicamente con el incremento de la fosfatasa alcalina y, en menor grado, de la gammaglutamil transpeptidasa, como ocurrió en nuestros casos, de ahí que la cuantificación de estos parámetros puede orientar a la presencia de una complicación y desarrollo de pancreatitis, que observamos en una tercera parte de los pacientes.

El reporte histopatológico no mostró ningún cambio patognomónico. En la literatura, los informes relativos a la población pediátrica muestran mayor número de casos con cálculos pigmentarios.[14,15] Aun cuando no realizamos examen de la composición de los cálculos biliares, la coloración amarillenta en la mitad de las piezas quirúrgicas refleja la presencia de colesterol y se relaciona con un fenómeno sistémico como el síndrome metabólico y la obesidad.

El procedimiento quirúrgico en cuanto a la vía abierta o laparoscópica no mostró diferencias en cuanto a las complicaciones y evolución. La principal ventaja de la laparoscopia es el menor tiempo de ayuno, de estancia intrahospitalaria y de recuperación. De cualquier forma, ambos métodos son válidos.[11,12]

Conclusiones

La litiasis biliar en la población pediátrica estudiada se presentó principalmente en las niñas adolescentes y en los pacientes con antecedentes familiares de diabetes, obesidad y litiasis, por lo que deberá buscarse en todos los niños con sospecha de síndrome metabólico. La etiología en la mayoría de los casos se desconoció y en nuestro país es baja la frecuencia de enfermedad hemolítica.

Actualmente no existen guías de práctica clínica relativas a las decisiones para el tratamiento quirúrgico de los niños de acuerdo con la sintomatología que presenten. Por lo tanto, nuestras recomendaciones son buscar por ultrasonido la presencia de litiasis biliar en todos los niños con factores de riesgo. Los pacientes sintomáticos deberán ser sometidos a tratamiento quirúrgico, ya sea abierto o laparoscópico, lo que dependerá de la experiencia del cirujano.

Se necesitan más estudios epidemiológicos, para conocer mejor la historia natural y la etiología de la enfermedad en México.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Harris PD, Chateau BI, Miquel JF. Litiasis biliar pediátrica en una población de alta prevalencia. Rev Chil Pediatr. 2007;78(5):511-8.
2. Ferrándiz-Morales CA, De la O-Cavanzos ME, Cura-Esquivel IA, Montes-Tapia FF, Zapata-Castilleja CA. Prevalencia de colecistolitiasis en pacientes pediátricos. Medicina Universitaria. 2008;10(38):22-8.
3. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiau J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31(4):411-7.
4. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, Velardi A, Tardi S, Baldassarre G, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: An epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. Am J Gastroenterol. 1989;84(11):1378-82.
5. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. Am J Epidemiol. 1988;128(3):598-605.
6. Ganesh R, Muralinath S, Sankarnarayanan VS, Sathiyasekaran M. Prevalence of cholelithiasis in children –a hospital-based observation. Indian J Gastroenterol. 2005;24(2):85.
7. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler AL, Haenle MM, Mayer H, et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: Influence of the degree of obesity, sex and pubertal development. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;42(1):66-70.
8. Schweizer P, Lenz MP, Kirschner HJ. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. Dig Surg. 2000;17(5):459-67.
9. Rief S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children. Characterization by age, etiology, and outcome. Am J Dis Child. 1991;145(1):105-8.

10. Holcomb GW Jr, Holcomb GW 3rd. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. Pediatric Rev. 1990;11(9):268-74.
11. Chan S, Currie J, Malik AI, Mahomed AA. Pediatric cholecystectomy: Shifting goalposts in the laparoscopic era. Surg Endosc. 2008;22(5):1392-5.
12. Gowda JD, Agarwal P, Bagdi R, Subramanian B, Kumar M, Ramasundaram M, et al. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2009;14(4):204-6.
13. Gupta SK, Gupta V. Cholecystitis and cholelithiasis in children. Indian J Pediatr. 1991;28(7):801-3.
14. Pokorny WJ, Saleem M, O'Gorman RB, McGill CW, Harberg FJ. Cholelithiasis and cholecystitis in childhood. Am J Surg. 1984;148(6):742-4.
15. Sarnaik S, Slovis T, Corbett D, Emami A, Whitten C. Incidence of cholelithiasis in sickle cell anemia using the ultrasonic grayscale technique. J Pediatr. 1980;96(1):1005-8.
16. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler AL, Haenle MM, Mayer H, et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex and pubertal development. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;42(1):66-70.
17. Batrum RJ, Crow HC, Foote SR. Ultrasonic and radiographic cholecystography. N Engl J Med. 1977; 296(10):538-41.
18. Greenberg M, Kangarloo H, Cochran ST, Sample WF. The ultrasonographic diagnosis of cholecystitis and cholelithiasis in children. Radiology. 1980; 137(3):745-9.
19. Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. J Clin Ultrasound. 1999;27(1):1-7.

Criocirugía adyuvante en el tratamiento del quiste óseo unicameral

Mario Edgar Tena-Sanabria,[a] Melissa de Jesús Hernández-Hernández,[a] Mario Edgar Tena-González,[a] Juan Manuel Mejía-Aranguré[b,c]

Adjuvant cryosurgery in the treatment of unicameral bone cysts

Background: Multiple treatments have been used for the unicameral bone cyst lesion, such as steroid application, multiple perforations, bone curettages, partial resection and bone grafting. The purpose of this study was to describe the evolution of children with unicameral bone cyst who were treated with cryosurgery as coadjuvant therapy.
Methods: Cross-sectional descriptive study over the period between January 2001 and December 2006. Twelve patients were studied and treated at the Pediatric Orthopedics Department of the Pediatrics Hospital at the Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Results: Twelve patients were analyzed; all of them were treated with curettage, cryotherapy and bone grafting. In 7 patients, the lesions were located in the humerus (58.3 %), in 3 in the tibia (25 %), in 1 in the ilio-ischiopubic branch (8.3 %), and in 1 in the clavicle (8.3 %). Follow-up ranged from 12 to 36 months. Bone healing required 2 to 3 months after the surgery; the response was complete in 9 (75 %) patients and partial in 3 (25 %). Function was restored in all cases, without recurrences.
Conclusions: Cryosurgery as an adjuvant treatment and autologous or homologous bone grafting prevented local recurrence of unicameral bone cyst lesions, favored bone healing and allowed for a full range of motion functionality without complications.

Keywords	Palabras clave
Bone cysts	Quistes óseos
Cryosurgery	Criocirugía
Child	Niños

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

El quiste óseo unicameral, también llamado solitario, esencial, benigno o juvenil,[1] es la lesión ósea pseudotumoral benigna más frecuente en la infancia. Fue descrito por primera vez por Virchow en 1876.[2] Su mayor incidencia ocurre en la primera y segunda décadas de la vida, con una relación hombre:mujer de 3:1. Afecta las regiones metafisiarias adyacentes a la fisis de los huesos largos, particularmente en húmero, fémur y tibia, aunque puede presentarse en cualquier hueso.[3]

Los quistes óseos no son verdaderos quistes, ya que carecen de revestimiento epitelial. El revestimiento de la cavidad está formado por el propio tejido conjuntivo de la pared, la cual se encuentra cubierta por células planas, de ahí que reciban el nombre de lesiones pseudotumorales o pseudoquistes.[4]

La Organización Mundial de la Salud define el quiste óseo unicameral como una cavidad única rellena de un líquido claro y sanguinolento, revestida por una membrana de grosor variable y constituida por tejido vascular laxo, en la que se puede observar proliferación de fibroblastos, células gigantes osteoclásticas diseminadas y, en ocasiones, restos de hemorragias (antiguas o recientes) con depósito de colesterina.[4]

El quiste óseo unicameral es de etiología incierta, si bien se ha propuesto que podría derivar del bloqueo en el sistema del drenaje venoso,[5,6] de una lesión postraumática[7] o de la disminución de la presión intravenosa,[7,8] por citar algunas causas. Se ha comprobado que la presión intraquística es mayor que la presión de la médula ósea contralateral, de ahí que se realice la perforación percutánea repetida, que ha resultado ser un método eficaz para disminuir la presión intraquística.[8] Mirra *et al.*[9] refieren que el quiste óseo unicameral actúa como un quiste sinovial intraóseo y que se relaciona con destrucción ósea.[10]

Las microlesiones por compresión de las áreas corticales delgadas explican el dolor y la claudicación, así como la aparición de fracturas patológicas,[1] que constituyen un hallazgo radiológico frecuente.

Mediante una radiografía convencional es posible observar una zona lítica bien delimitada, concéntrica, con adelgazamiento de las áreas corticales y discreto abombamiento con bordes bien definidos en la metáfisis, sin reacción perióstica, por lo que hasta un traumatismo de poca intensidad puede ocasionar una fractura cuyos fragmentos óseos se depositan en la cavidad, fenómeno denominado signo de Reynolds o del "fragmento caído", patognomónico de esta patología[11] (figura 1).

[a]Servicio de Ortopedia Pediátrica
[b]Departamento de Epidemiología Clínica
[c]Comisión Nacional de Investigación Científica, Coordinación de Investigación en Salud

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Mario Edgar Tena-Sanabria
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22283
Correo electrónico: metsxxi@hotmail.com

Resumen

Introducción: se han propuesto múltiples medidas para tratar la lesión del quiste óseo unicameral, como la aplicación de esteroides, las perforaciones múltiples, los legrados óseos, la resección parcial y la aplicación de injerto óseo. El objetivo de esta investigación fue describir la evolución de los niños con quiste óseo unicameral a quienes se les realizó criocirugía como tratamiento coadyuvante.
Métodos: estudio transversal descriptivo que abarcó el periodo entre enero de 2001 y diciembre de 2006. Se estudiaron y trataron 12 pacientes atendidos en un servicio de ortopedia pediátrica.
Resultados: se analizaron 12 pacientes; a todos se les realizó legrado, criocirugía e injerto óseo. En siete pacientes, las lesiones se localizaron en húmero (58.3 %), en tres en tibia (25 %), en uno en las ramas iliopúbica e isquiopúbica (8.3 %) y en uno en clavícula (8.3 %). El seguimiento osciló entre los 12 y 36 meses. La consolidación ósea después de la cirugía requirió dos a tres meses; la respuesta fue completa en nueve (75 %) y parcial en tres (25 %). Se restableció la función en todos los casos, sin recidivas.
Conclusiones: la criocirugía como tratamiento adyuvante y la aplicación de injerto óseo evitó la recurrencia local de las lesiones quísticas óseas unicamerales, favoreció la consolidación ósea y permitió la funcionalidad de los arcos de movilidad en su totalidad, sin complicaciones.

Se han propuesto y llevado a cabo múltiples tratamientos para la lesión del quiste óseo unicameral,[12] como la aplicación de esteroides (hidrocortisona o metilprednisolona), introducida por Scarglietti *et al*,.[13] las perforaciones múltiples, el legrado óseo, la resección parcial y la aplicación de injerto óseo.[13-15]

La criocirugía se realiza con nitrógeno líquido, químico que generalmente se encuentra en forma de gas. Para convertir el gas nitrógeno en líquido tiene que liberar grandes cantidades de calor y enfriarse aproximadamente a –200 °C.[16]

Figura 1 Signo de Reynolds o de "fragmento caído". Se pueden apreciar las marcas características del quiste óseo unicameral

Malawer *et al.*[17] demostraron que el nitrógeno líquido es capaz de inducir necrosis ósea y trabecular, con una extensión de 7 a 12 mm alrededor de la circunferencia de la cavidad de un quiste óseo. La temperatura mínima necesaria para ocasionar efectos citotóxicos en las células invasivas cancerosas es de –50 a –60 °C, además, el enfriamiento rápido (> 100 °C/minuto) incrementa la muerte celular.[18] La criocirugía como tratamiento adyuvante después del legrado óseo disminuye la recurrencia local debido a la destrucción de las células tumorales residuales.[19]

Con el uso de nitrógeno líquido se han informado complicaciones como lesiones nerviosas, musculares, osteólisis y embolia gaseosa.[18-21]

Para la reconstrucción ósea se prefiere el aloinjerto liofilizado, por su compatibilidad con el huésped y capacidad de osteoinducción y osteoconducción, con lo que se logra una sustitución por invasión de la matriz ósea,[22,23] donde forma hueso mediante la actividad de preosteoblastos, osteoblastos y revascularización, con lo que proporciona soporte a la estructura ósea.

El objetivo de la investigación que se presenta fue describir el resultado de la criocirugía para tratar el quiste óseo unicameral en una serie de casos, y evaluar el control de la recurrencia local y la consolidación ósea.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo entre enero de 2007 y diciembre de 2012, en el que se analizaron 12 pacientes que fueron enviados al Servicio de Ortopedia Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se descartó que se tratara de un padecimiento oncológico.

En cada paciente se registró edad, sexo, historia clínica, tratamiento previo, localización anatómica, resultados de la biopsia de la lesión por el Servicio de

Figura 2 Posterior a la criocirugía del quiste óseo unicameral se colocó aloinjerto liofilizado de cadáver

Patología, complicaciones posoperatorias y función de la extremidad afectada. El diagnóstico se estableció con radiografías convencionales, con las que se determinó la localización del sitio anatómico, la presencia de fractura patológica y de recurrencia local, conforme la clasificación de Enneking de las lesiones óseas benignas.[24]

Para llevar a cabo el tratamiento se solicitó por escrito el consentimiento de los padres, a quienes se les explicaron los riesgos del nitrógeno líquido, la posibilidad de recurrencia local y de no consolidación ósea.

El tratamiento quirúrgico del quiste óseo unicameral consistió en legrado intralesional y la aplicación directa e intermitente por ocho a 10 segundos del nitrógeno líquido en la cavidad quística como tratamiento adyuvante. Para no provocar lesión neurovascular, en fisis adyacente y músculo, la periferia de la lesión se cubrió con compresas o gasas estériles. El área quirúrgica fue lavada con solución salina, antes de colocar aloinjerto liofilizado de cadáver en forma de pequeños fragmentos óseos (figura 2). Se impidió el riego sanguíneo cuando fue posible.

Figura 3 Se puede apreciar la recuperación del hueso durante el seguimiento mensual de un paciente con quiste óseo unicameral

Los seguimientos clínico y radiológico fueron mensuales (figura 3), para lo cual se utilizaron los siguientes parámetros de acuerdo con la clasificación modificada por Neer:[4,25,26]

- *Respuesta completa*: consolidación del injerto y remodelación ósea.
- *Respuesta parcial*: pequeñas áreas de radiolucencia menores de 1 cm, sin aumento del tamaño de las mismas, con formación ósea y remodelación del injerto.
- *Recurrencia local*: radiolucencia radiográfica, sin consolidación ósea ni formación de quiste en la región distal de la misma lesión.
- *Sin respuesta:* presencia de lesión ósea quística.

Resultados

Se analizaron 12 pacientes cuya edad osciló de cinco a 14 años, con promedio de 9.5 años; ocho fueron del sexo masculino (66.6 %) y cuatro del femenino (33.3 %), con una relación de 2:1. El seguimiento fue de 12 a 36 meses, con un promedio de 24 meses. Después de la cirugía, la consolidación ósea requirió dos a tres meses; en nueve pacientes (75 %), la respuesta fue completa y en tres (25 %) fue parcial. La función fue completa en todos los casos, sin presencia de recidiva. Durante la cirugía se solicitó biopsia transoperatoria al Servicio de Patología, con la cual se determinó que la lesión era benigna; el análisis histopatológico definitivo ratificó la naturaleza de la lesión.

Discusión

Al comparar los resultados del estudio con los informados en la literatura se identificó que fueron similares respecto a la edad de aparición del quiste, el sexo del paciente y la región afectada. El tratamiento con la criocirugía y el aloinjerto óseo liofilizado dieron buenos resultados, sin que existiera la necesidad de otros procedimientos quirúrgicos debido a recurrencia o complicaciones. Es importante señalar que los tres casos con respuesta parcial fueron inicialmente tratados cuando la técnica aún no estaba del todo dominada.

Conclusiones

Aunque la presente investigación no tuvo como objetivo establecer parámetros comparativos, la criocirugía con nitrógeno líquido como tratamiento adyuvante y la aplicación de aloinjerto liofilizado en el quiste óseo unicameral resultaron ser adecuados porque

evitaron la recurrencia local de las lesiones quísticas, favorecieron la consolidación ósea y permitieron la funcionalidad de los arcos de movilidad en su totalidad, sin que se desencadenaran complicaciones.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Cohen J. Unicameral bone cysts. A current synthesis of reported cases. Orthop Clin North Am. 1977;8(4):715-36.
2. Virchow R. Über die bildung von knochenzysten monats. Akad Wissensch Berlin Phys Math Klasse. 1876; 2:369-81.
3. Cohen J. Etiology of simple bone cyst. J Bone Joint Surg Am. 1970;52(7):1493-7
4. Campanacci M, Capanna R, Picci P. Unicameral and aneurysmal bone cysts. Clin Orthop Relat Res. 1986; (204): 25-36.
5. Gartland JJ, Cole FL. Modern concepts in the treatment of unicameral bone cysts of the proximal humerus. Orthop Clin North Am. 1975;6(2):487-98.
6. Spence K, Bright RW, Fitzgerald SP, Sell KW. Solitary unicameral bone cyst: Treatment with freeze-dried crushed cortical-bone allograft. A review of one hundred and forty-four cases. J Bone Joint Surg Am. 1976;58(5): 636-41.
7. Ahn JL, Park JS. Pathological fractures secondary to unicameral bone cysts. Int Orthop. 1994;18(1):20-2.
8. Chigira M, Shimizu T, Arita S, Watanabe H, Heshiki A. Radiological evidence of healing of a simple bone cyst after hole drilling. Arch Orthop Trauma Surg. 1986; 105(3):150-3.
9. Mirra JM, Bernard GW, Bullough PG, Johnston W, Mink G. Cementum-like bone production in solitary bone cyst (so-called"cementum" of long bones). Report of three cases. Electron microscopic observations supporting a synovial origin to the simple bone cyst. Clin Orthop Relat Res. 1978;(135):295-307.
10. Komiya S, Tsuzuki K, Mangham D, Sugiyama M, Inoue A. Oxygen scavengers in simple bone cysts. Clin Orthop Relat Res. 1994;(308):199-206.
11. Struhl S, Edelson C, Seimon LP, Dorfman HD. Solitary (unicameral) bone cyst. The fallen fragment sign revisited. Skeletal Radiol. 1989;18(4):261-5.
12. Cabanna R, Sudanese A, Balding N, Campanecci M. Phenol as an adjuvant in the control of local recurrence of benign neoplasm's of bone treated by curettage. Ital J Orthop Traumatol. 1985;11(3):381-8.
13. Scarglietti O, Machetti PG, Bartolozzi P. The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up. J Bone Joint Surg Br. 1979;61-B(2):200-4.
14. Sturz H, Zenker H, Buckl H. Total subperiosteal resection treatment of solitary bone cysts of the humerus. Arch Orthop Trauma Surg. 1979;93(3):231-9.
15. Capanna R, Albisinni U, Caroli G, Campanacci M. Contrast examination as a prognostic factor in the treatment of solitary bone cyst by cortisone injection. Skelet Radiol. 1984;12(2):97-102.
16. Kerschbaumer F, Russe W, Weiser G, Bauer R. Cryolesions of bone. An experimental study. Part I: Examinations in technique of controlled cryolesion on bone. Arch Orthop Trauma Surg. 1980;96(1):5-9.
17. Malawer MM, Marks MR, McChesney D, Piasio M, Gunther SF, Schmookler BM. The effect of cryosurgery and polymethylmethacrylate in dogs with experimental bone defects comparable to tumor defects. Clin Orthop Related Res. 1988;(226):299-310.
18. Schreuder H, Conrad EU, Bruckner JD, Howlett AT, Sorensen LS. Treatment of simple bone cysts in children with curettage and cryosurgery. J Pediatr Orthop. 1997;17(6):814-20.
19. Gage A, Erickson R. Cryotherapy and curettage for bone tumors. J Cryosurg. 1968;1:60-6.
20. Marcove R, Weis L, Vaghaiwalla MR, Pearson R. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of bone: A report of 52 consecutive cases. Clin Orthop Related Res. 1978;(134):275-89.
21. Hashemi-Nejad A, Cole WG. Incomplete healing of simple bone cysts after steroid injections. J Bone Joint Surg Br. 1997;79(5):727-30. Texto libre en http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/79-B/5/727.long
22. Espinosa V. Los aloinjerto óseos en cirugía ortopédica y traumatológica. Patol Aparato Locomotor. 2004;2:263-87.
23. Glancy G, Brugioni D, Eilert RE, Chang FM. Autograft versus allograft for benign lesions in children. Clin Orthop Related Res. 1991;(262):28-33.
24. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Related Res. 1986; (204):9-24.
25. Stanton R, Abdel-Mot'al MM. Growth arrest resulting from unicameral bone cyst. J Pediatr Orthop. 1998; 18(2):198-201.
26. Neer CS 2nd, Francis KC, Marcove RC, Terz J, Carbonara PN. Treatment of unicameral bone cyst. A follow-up study of one hundred seventy-five cases. J Bone Joint Surg Am.1966;48(4):731-45.

Riesgo para el desarrollo de sangrado digestivo alto en niños en terapia intensiva

Glenda Karina Gutiérrez-Gutiérrez,[a] Miguel Ángel Villasís-Keever,[b]
Beatriz González-Ortiz,[a] Germán Troconis-Trens,[c]
Dora María Tapia-Monge,[b] Judith Flores-Calderón[b]

Risk for the development of upper gastrointestinal bleeding in children in an intensive care unit

Background: Although gastrointestinal tract bleeding can occur at any age, most studies trying to establish causes or risk factors for its development have been conducted in adults. The aim of this study was to determine risk factors in children admitted in a pediatric intensive care unit.
Methods: A retrospective case-control study was conducted. Children who developed upper gastrointestinal bleeding children during their stay at the intensive care unit were considered the cases. Variables were obtained from medical records including age, sex, nutritional status, mechanical ventilation, use of nasogastric tube, development of complications, presence of coagulopathy, use of prophylaxis for upper gastrointestinal tract bleeding, fasting and use of steroids. Using a multivariate analysis, risk factors were identified, with odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) calculations.
Results: Out of 165 patients, 58 had upper gastrointestinal bleeding (35 %). Risk factors identified were prolonged clotting times (OR = 3.35), thrombocytopenia (OR = 2.39), development of sepsis (OR = 6.74) or pneumonia (OR = 4.37). Prophylaxis for upper gastrointestinal bleeding was not a protective factor.
Conclusions: Upper gastrointestinal bleeding frequency in children hospitalized in an intensive care unit was high. Identifying risk factors should help to reduce upper gastrointestinal bleeding frequency.

Keywords	Palabras clave
Gastrointestinal hemorrhage	Hemorragia gastrointestinal
Pediatric intensive care units	Unidades de cuidado intensivo pediátrico
Child	Niño

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

El sangrado del tubo digestivo puede producirse en individuos de cualquier edad, desde el recién nacido hasta los adultos mayores. Se considera sangrado digestivo alto aquel que proviene de un lugar proximal al ligamento de Treitz. Respecto a su magnitud, puede ser masivo (y ocasionar compromiso circulatorio), oculto sin ocasionar síntomas o intermitente.[1,2]

Desde 1960 se ha tratado de explicar los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el sangrado digestivo de los pacientes que permanecen en unidades de cuidados intensivos. Se ha descrito que estos tempranamente desarrollan lesiones agudas de la mucosa gástrica, por lo que tienen un riesgo mayor de sangrado,[3] y quienes los presentan se considera que tienen complicación mayor. Se calcula que hasta 15 % puede tener sangrado digestivo alto sin que haya presentado previamente una enfermedad digestiva.[4] El síndrome erosivo relacionado con el estrés es una de las principales causas del sangrado digestivo

El síndrome erosivo relacionado con el estrés se refiere a una condición que va desde el daño mucoso superficial hasta las úlceras por estrés. Se han utilizado múltiples términos para describirlo, como úlcera por estrés, gastritis hemorrágica, gastritis por estrés, erosión por estrés, lesión de la mucosa difusa, gastritis erosiva y enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés.

Entre 75 y 100 % de los casos de síndrome erosivo relacionado con el estrés se presenta en las primeras 24 horas de la admisión a la unidad de cuidados intensivos.[3-6] Si bien la conducta de administrar tratamiento intensivo temprano ha disminuido, se calcula que la mortalidad en estos pacientes es hasta cinco veces mayor que en los pacientes sin sangrado.[7-11]

El manejo clínico de los pacientes con hemorragia gastrointestinal no solo depende de la severidad, naturaleza y situación del sangrado, sino de las características propias del paciente y sus comorbilidades, las habilidades del médico tratante y los recursos disponibles. La hemorragia se manifiesta como hematemesis, presencia de sangre o posos de café a través de la sonda orogástrica o nasogástrica, melena o hematoquecia y, en ocasiones, choque con hipoperfusión tisular y acidemia.[12-14]

[a]Servicio de Gastroenterología Pediátrica
[b]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
[c]Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasís-Keever
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22501
Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: si bien el sangrado del tubo digestivo puede producirse a cualquier edad, la mayoría de los estudios que buscan establecer las causas o factores de riesgo para su desarrollo se ha realizado en adultos. El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo en los niños hospitalizados en una unidad de terapia intensiva pediátrica.
Métodos: se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles. Se consideró como casos a los niños que presentaron sangrado digestivo alto durante su estancia en terapia intensiva. Las variables se obtuvieron de los expedientes clínicos: edad, sexo, estado nutricional, ventilación mecánica, uso de sonda nasogástrica, desarrollo de complicaciones, presencia de coagulopatía, uso de profilaxis para sangrado digestivo alto, ayuno y uso de esteroides. Mediante análisis multivariado se identificaron los factores de riesgo, con cálculo de razón de momios e intervalos de confianza de 95 %.
Resultados: de 165 pacientes, 58 presentaron sangrado digestivo alto (35 %). Los factores de riesgo identificados fueron tiempos de coagulación prolongados (RM = 3.35), plaquetopenia (RM = 2.39), desarrollo de sepsis (RM = 6.74) o neumonía (RM = 4.37). La profilaxis para sangrado digestivo alto no fue factor protector.
Conclusiones: la frecuencia de sangrado digestivo alto en los niños hospitalizados en cuidados intensivos fue alta. La identificación de los factores de riesgo debe ayudar a disminuir la frecuencia del sangrado digestivo alto.

Desde hace varios años se han realizado distintos estudios para establecer los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sangrado digestivo alto; sin embargo, la mayoría se ha centrado en los pacientes adultos, en los cuales se ha reportado una incidencia hasta de 47 %, con significación clínica en 1.5 y 26.7 % de los casos. En tanto que los factores de riesgo relacionados con el sangrado digestivo alto son insuficiencia respiratoria, coagulopatía (trombocitopenia o prolongación de los tiempos de coagulación), insuficiencia renal, disfunción cardiaca y presión alta del ventilador. El uso de nutrición enteral se ha descrito como un factor protector.[7,9,15,16]

Los estudios en pacientes pediátricos son escasos y han sido realizados en países europeos y asiáticos; en ellos se ha identificado que existen diferencias en el sangrado digestivo alto que presentan los adultos, por ejemplo, la frecuencia en los pacientes pediátricos atendidos en una unidad de cuidados intensivos varía de 6.4 % a 51.8 %, y los casos clínicamente significativos oscilan entre 1.6 y 5 %. Los factores de riesgo relacionados con el sangrado digestivo alto son presencia de coagulopatía (especialmente trombocitopenia), profilaxis con ranitidina, mayor estado de gravedad (medido mediante escala PRISM), neumonía y uso de ventilación mecánica (en particular con presión alta).[12-14,17,18]

En metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados se determinó que las intervenciones terapéuticas preventivas en niños hospitalizados, incluyendo los críticamente enfermos, disminuyen el riesgo de sangrado digestivo alto por úlcera de estrés.[19]

En vista de la poca información acerca del tema en el ámbito mexicano, el objetivo de este trabajo fue determinar los factores de riesgo del paciente pediátrico hospitalizado relacionados con el desarrollo de sangrado digestivo alto.

Métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles, con pacientes atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, entre enero y diciembre de 2010. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud; no fue necesario contar con carta de consentimiento informado por el tipo de investigación.

El grupo de casos estuvo constituido por los pacientes con estancia mayor a 48 horas que durante su hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica presentaron sangrado digestivo alto clínicamente evidente (hematemesis, melena, residuos en posos de café en sonda orogástrica, nasogástrica o de gastrostomía). El grupo control estuvo integrado por los pacientes que no desarrollaron sangrado digestivo alto durante la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, siempre y cuando hubieran permanecido en ella más de 48 horas.

Se incluyeron pacientes mayores de un mes y menores de 17 años de edad, de uno u otro sexo, que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica procedentes de urgencias, hospitalización o quirófano. Se excluyeron del estudio los pacientes cuyo motivo de ingreso fue sangrado del tubo digestivo o con antecedente de sangrado por várices esofágicas, quienes presentaron en forma simultánea sangrado digestivo alto y bajo, con cirugía gastrointestinal reciente o antecedente de epistaxis, úlceras o lesiones orales. También se excluyeron los pacientes cuyos expedientes estuvieran incompletos.

Para la identificación de los pacientes que constituirían el grupo de estudio se revisó la libreta de registro de ingresos a terapia intensiva. Posteriormente se solicitaron los expedientes clínicos seleccionados. Los factores de riesgo y los datos clínicos de cada

paciente se obtuvieron de los expedientes y se registraron en una hoja de recolección de datos. Se incluyó la siguiente información: edad, sexo y estado nutricional del paciente, presencia de sangrado digestivo alto durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, momento de inicio, duración y cantidad del sangrado, tiempos de uso de ventilación mecánica y sonda nasogástrica, desarrollo de sepsis, antecedentes de coagulopatías (prolongación de los tiempos de coagulación o trombocitopenia), presencia o desarrollo de insuficiencia renal aguda, tipo de tratamiento profiláctico para sangrado digestivo alto, días de ayuno y uso de esteroides.

El tamaño de la muestra se determinó con el programa estadístico Epi-Dat versión 4.0; era necesario incluir 50 casos y 100 controles de acuerdo con los siguientes supuestos: alfa = 95 %, beta = 80 %, relación casos y controles 1:2 y razón de momios (RM) de 2.25. El tipo de muestreo fue no probabilístico, por cuota.

Debido a que no tuvieron una distribución normal, las variables cuantitativas se presentan con mediana como medida de tendencia central y los valores mínimo y máximo, como medida de dispersión. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias simples y porcentajes. Para el análisis inferencial se utilizó la *U* de Mann-Whitney y χ^2 o prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables entre los casos y los controles. Para identificar los factores relacionados con el sangrado se calculó razón de momios, con sus intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). Para el control de las variables de confusión se realizó análisis multivariado tipo regresión logística. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS, versión 15.0.

Resultados

De 559 ingresos en 2010, 165 pacientes cumplieron con los criterios de selección; 58 tuvieron sangrado digestivo alto y formaron parte del grupo de los casos y 107 constituyeron el grupo control. En el cuadro I se comparan las características de los pacientes; en general no hubo diferencia entre ambos grupos. La mediana de edad en los pacientes con sangrado digestivo alto fue de 29.5 meses (de dos meses a 16 años ocho meses), mientras que para el grupo control fue de 21 meses (de un mes a 16 años seis meses). No hubo diferencias en los grupos respecto a los sexos. En el grupo de casos, 27 pacientes (47 %) se encontraban desnutridos; en el grupo control, 50 (47 %) eran eutróficos, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0.09$).

El principal diagnóstico de base y su frecuencia fue similar en los grupos: problemas cardiovasculares, 32 casos (55 %) y 40 controles (37 %). En el motivo de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica hubo diferencias: en los casos, cuidados posquirúrgicos en 31 pacientes (53 %), infección grave en ocho (14 %) e insuficiencia respiratoria en siete (12 %); en el grupo control, cuidados posquirúrgicos en 37 pacientes (36 %), insuficiencia respiratoria en 27 (26 %) y complicación neurológica en 20 (20 %).

Durante la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, en los casos fue mayor la proporción de pacientes que desarrollaron complicaciones (53 %, $n = 30$) que en el grupo control (30 %, $n = 33$), con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.008$). La sepsis nosocomial constituyó la única complicación que resultó estadísticamente significativa ($p < 0.001$): fue más frecuente en el grupo de casos ($n = 21$, 70 %), que en los controles ($n = 10$, 30 %). El tiempo de estancia fue significantemente ($p = 0.001$) más prolongado en los casos (mediana siete días) que en los controles (mediana cinco días). Como también se observa en el cuadro I, en cuanto a las condiciones de egreso (por mejoría o muerte) no hubo diferencia entre los casos y los controles.

Características de los pacientes con sangrado

En el cuadro II se describe que la forma de presentación más frecuente del sangrado digestivo alto fue en posos de café, observados a través de la sonda en 94 % de los pacientes; dos pacientes presentaron hematemesis y dos, la combinación de posos de café y hematemesis. El inicio del sangrado digestivo tuvo una mediana de tres días al ingreso intrahospitalario, con un rango de uno a 20 días. Cabe señalar que en 39 % de los pacientes, el sangrado se inició en las primeras 24 horas de estancia, mientras que la duración del sangrado digestivo alto varió de uno a seis días, con una mediana de dos. Desde el punto de vista clínico, 14 (24 %) pacientes tuvieron sangrado digestivo alto importante, lo cual se manifestó por cambios hemodinámicos o disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL.

Todos los pacientes con sangrado digestivo alto recibieron tratamiento médico: en 86 % se indicó omeprazol y en el resto, la combinación de sucralfato con omeprazol o ranitidina. Además, 36 requirieron transfusión de hemoderivados (concentrado eritocitario, plaquetas, plasma o crioprocipitados) y cinco, administración de vitamina *K*. Con el tratamiento, en todos los pacientes hubo mejoría y desaparición del sangrado digestivo alto.

Factores asociados con sangrado digestivo alto

En el cuadro III se muestra el análisis univariado de los factores de riesgo que se consideraron relacionados con el desarrollo de sangrado digestivo alto. De los factores analizados resultaron estadísticamente

Cuadro I Características de los pacientes pediátricos que desarrollaron o no sangrado digestivo alto durante su estancia en terapia intensiva

	Desarrollo de sangrado				*p*
	Sí (*n* = 58)		No (*n* = 107)		
Edad en meses (mediana, mínima y máxima)	29.5 (2, 202)		21 (1, 198)		0.54
Días en la unidad de terapia intensiva pediátrica (mediana, mínima y máxima)	7 (3, 28)		5 (2, 43)		0.001
Número de complicaciones (mediana, mínima y máxima)	2 (1, 4)		1 (1, 3)		0.001
	n	%	*n*	%	
Sexo					
Femenino	30	52	54	51	0.87
Masculino	28	48	53	49	
Estado nutricional					
Desnutrición	27	47	36	34	0.09
Eutrófico	20	34	50	47	
Sobrepeso/obesidad	11	19	21	19	
Padecimiento de base					
Cardiovascular	32	55	40	37	0.28
Ninguno	11	19	26	24	
Hematooncológico	8	14	14	13	
Neurológico	3	5	12	11	
Gastrointestinal	1	2	6	6	
Respiratorio	2	3	3	3	
Otro	1	2	6	6	
Motivo del ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica					
Cuidados posoperatorios	31	53	37	36	0.02
Infección grave	8	14	5	5	
Insuficiencia respiratoria	7	12	27	26	
Complicación neurológica	6	10	20	20	
Estado posparto	3	5	4	4	
Otro	3	5	9	9	
Desarrollo de complicaciones	30	51	33	30	0.008
Tipo de complicaciones*					
Sepsis nosocomial	21	70	10	30	< 0.001
Neumonía intrahospitalaria	15	50	10	30	0.11
Choque	6	20	3	9	0.28
Neumotórax	5	17	5	15	1.0
Coagulación intravascular diseminada	2	7	1	3	0.60
Insuficiencia renal aguda	2	7	1	3	0.60
Paro cardiorrespiratorio	1	3	2	6	1.0
Otro	8	27	10	30	0.78
Estado al egreso de la unidad de terapia intensiva pediátrica					
Vivo	48	83	95	89	0.27
Muerto	10	17	12	11	
Causas del fallecimiento					
Choque cardiogénico	4		3		
Choque séptico	1		3		
Falla orgánica múltiple	1		2		
Insuficiencia respiratoria	–		2		
Insuficiencia renal aguda	1		1		
Estado epiléptico	2		–		
Hemorragia pulmonar	1		–		
Taquicardia supraventricular	–		1		

*Los porcentajes se calcularon conforme el número de pacientes que tuvieron complicaciones: 30 casos y 33 controles

Cuadro II Características de 58 pacientes pediátricos con sangrado digestivo alto

	n	%
Presentación de sangrado digestivo alto		
Posos de café	54	94
Hematemesis	2	3
Ambos	2	3
Sangrado digestivo alto importante	14	24
Tratamiento preventivo para sangrado digestivo alto	50	86
Ranitidina	4	7
Omeprazol	46	79
Ninguno	8	14
Tratamiento específico para el sangrado digestivo alto	58	100
Omeprazol	50	86
Ranitidina + sucralfato	1	2
Omeprazol + sucralfato	7	12
Ranitidina	0	0
Administración de vitamina *K*	5	9
Utilización de transfusión sanguínea	36	62
Evolución clínica		
Curación o mejoría	58	100
Fallecimiento por el sangrado digestivo alto	0	0
	Mediana (valor mínimo y máximo)	
Dosis del tratamiento preventivo (mg/kg/día)		
Ranitidina	2 (1, 2)	
Omeprazol	1 (0.5, 2.5)	
Dosis del tratamiento específico (mg/kg/día)		
Omeprazol	1 (0.8, 4.4)	
Sucralfato	36 (25, 67)	
Día de inicio de sangrado digestivo alto	3 (1, 20)	
Duración en días del sangrado digestivo alto	2 (1, 6)	

significativos el mayor tiempo de ventilación mecánica, el desarrollo de complicaciones, la presencia de prolongación del tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial, la plaquetopenia, la utilización de sonda, el mayor tiempo de uso de la sonda, de ayuno y el tiempo de estancia hospitalaria.

En el análisis multivariado, solamente las siguientes cuatro variables se mantuvieron como significativas: coagulopatía (prolongación del tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial), plaquetopenia, así como el desarrollo de sepsis y neumonía como complicación durante la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (cuadro IV).

Discusión

Desde la década de 1990 se identificó que la mayoría de los pacientes admitidos en las unidades de terapia intensiva desarrollan lesión de la mucosa gástrica dentro de los primeros días de su estancia, la cual se manifiesta como sangrado digestivo,[20,21] por lo que en la actualidad siempre se considera como un evento posible en estos pacientes. La frecuencia de esta complicación se ha determinado en diversos estudios, tanto de pacientes adultos como de pediátricos, y varía dependiendo de la severidad del cuadro y de los métodos utilizados para el diagnóstico. En los adultos se describe una incidencia de 0.17 a 14 %[12] y en los pacientes pediátricos varía de 6 a 10 % en las unidades de terapia intensiva, hasta 53 % en las unidades de cuidados intensivos neonatales.[13,14,18] En el presente estudio se determinó que la frecuencia se aproxima más a la de los neonatos, ya que la frecuencia de sangrado digestivo alto fue de 35 % en un total de 165 pacientes evaluados. Sin embargo, otros autores también han mostrado frecuencias altas, como Deerojanawong *et al*.[17] quienes describen una incidencia de sangrado

Cuadro III Análisis univariado de los factores de riesgo relacionados con sangrado digestivo alto en niños hospitalizados en terapia intensiva

	Casos (*n* = 58)		Controles (*n* = 107)				*p*
	Mediana (mín., máx.)		Mediana (mín., máx.)				
Edad en meses	29.5 (2-202)		21(1-198)				0.54
Días ventilación mecánica	5 (1, 26)		3 (1, 43)				0.01
Días de uso de sonda nasogástrica	5.5 (1, 22)		4 (1, 30)				0.008
Días de ayuno	4 (1, 18)		3 (1, 18)				0.001
Días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica	7 (3, 28)		5 (2, 43)				0.001
	n	%	*n*	%	RM	IC 95 %	*p*
Sexo							
Femenino	30	52	54	51	0.95	0.50-1.80	0.87
Masculino	28	48	53	49			
Ventilación mecánica	57	98	104	97	1.66	0.16-16.7	0.66
Desarrollo de complicaciones	30	51	33	30	2.40	1.24-4.64	0.008
Sepsis*	21	70	10	30	5.05	2.37-12.79	< 0.001
Neumonía*	15	50	10	30	2.30	0.82-6.45	0.11
Coagulopatía†	24	43	21	20	3.03	1.47-6.23	0.002
Plaquetopenia	16	28	12	11	3.01	1.31-6.93	0.007
Uso de esteroides	5	9	5	5	1.92	0.53-6.94	0.31
Insuficiencia renal‡	3	5	5	5	1.13	0.26-4.92	0.39
Sonda nasogástrica	58	100	101	94	1.57	1.39-1.77	0.006
Profilaxis para sangrado digestivo alto	50	86	91	85	1.09	0.44-2.74	0.84

*Los porcentajes se calcularon considerando a los pacientes que tuvieron complicaciones: 30 casos y 33 controles
†Tiempo de protrombina > 3 segundos y tiempo parcial de tromboplastina > 10 segundos, por encima del valor de referencia; trombocitopenia, conteo plaquetario < 100 000/m^3
‡Como complicación o motivo de ingreso

digestivo alto de 51.8 % en pacientes que requirieron ventilación mecánica por más de 48 horas.

En cuanto a la gravedad del sangrado, se ha descrito como sangrado digestivo importante aquel que causa inestabilidad hemodinámica, descenso de hemoglobina ≥ 2 mg/dL o la necesidad de hemotransfusión. La frecuencia de sangrado importante en los estudios publicados hasta la actualidad también tiene variaciones importantes: de 1.6 a 26.7 %.[9,12,13,17] En nuestro estudio, de los 58 pacientes que presentaron sangrado digestivo alto, en 24 % (*n* = 16) se catalogó como sangrado digestivo importante, lo cual se acerca a las incidencias más altas que han sido descritas.

Las características de los pacientes del presente estudio fueron similares a las descritas en otras investigaciones, ya que en general se han incluido pacientes pediátricos atendidos en hospitales de tercer nivel de atención.[12,13] Sin embargo, es preciso describir el proceso diagnóstico del sangrado digestivo alto: en el presente estudio, ninguno de los pacientes fue sometido a endoscopia para determinar el sitio del sangrado ni el tipo de las lesiones. Si bien la identificación de daño mediante la endoscopia no predice necesariamente que la hemorragia ocurrirá clínicamente, la endoscopia sigue siendo la prueba diagnóstica que determina si la lesión de la mucosa corresponde con el diagnóstico de síndrome erosivo relacionado con el estrés. Con la endoscopia no solo se identifica con precisión el sitio de sangrado en más de 95 %, sino que también proporciona información del pronóstico sobre el riesgo de resangrado, a fin de estar en posibilidad de ofrecer algún plan terapéutico.[22,23]

En cuanto a los factores de riesgo de sangrado digestivo alto es conveniente mencionar que en los estudios previos no se ha tomado en cuenta al estado nutricional. En nuestra investigación, el grupo con sangrado tuvo una mayor proporción de pacientes desnutridos (47 %), en comparación con aquellos que no desarrollaron sangrado (34 %), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.09). Asimismo, a diferencia de la mayoría de las publicaciones previas,[7,13,18] aun cuando se determinó que los pacientes con sangrado digestivo alto tuvieron mayor tiempo de ventilación que los controles (p = 0.001), en

Cuadro IV Análisis multivariado de los factores de riesgo relacionados con sangrado digestivo alto en pacientes en una unidad de terapia intensiva pediátrica

	RM	IC 95 %	*p*
Edad	1.0	0.99-1.007	0.96
Sexo femenino	0.64	0.295-1.395	0.26
Días ventilación mecánica	0.99	0.79-1.250	0.97
Desarrollo de complicaciones	0.34	0.092-1.317	0.12
Coagulopatía (TP o TTP alargados)	3.35	1.45-7.751	0.005
Plaquetopenia	2.39	0.871-6.563	0.09
Sepsis (como complicación)	6.74	1.731-26.24	0.006
Neumonía (como complicación)	4.37	1.141-16.79	0.031
Días uso de sonda	1.01	0.846-1.215	0.88
Días ayuno	1.10	0.945-1.292	0.21
Profilaxis para sangrado digestivo alto	1.0	0.315-3.215	0.99
Tiempo de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica	0.96	0.785-1.189	0.74

TP = tiempo de protrombina, TTP = tiempo de tromboplastina parcial, RM = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %

el análisis multivariado el uso de ventilación mecánica no se determinó como un factor de riesgo. La posible explicación de la falta de asociación es que tanto la mayoría de los casos (98 %) como de los controles (97 %) requirió ventilación mecánica (cuadro III).

Por otro lado, en estudios de adultos y población pediátrica se ha identificado consistentemente que la presencia de una coagulopatía es un factor de riesgo relacionado con sangrado digestivo alto.[7,8,12-14,16,17] Algunos autores consideran esta condición cuando de forma indistinta existe alteración en los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial) o trombocitopenia,[7,8,14] pero en otros estudios se describe de manera independiente.[12,13,15,17] En nuestro estudio, ambas condiciones se analizaron de manera individual y se identificaron como factores de riesgo en el análisis multivariado, si bien la plaquetopenia no alcanzó significación estadística ($p = 0.09$), lo cual seguramente se debe al tamaño de la muestra ya que el intervalo de confianza de 95 % fue amplio (RM = 2.39, IC 95 % = 0.871-6.563) (cuadro IV). Se pudo corroborar que otros factores están relacionados con el sangrado digestivo alto, como el desarrollo de sepsis y neumonía, que resultaron estadísticamente significativos.

Si bien se ha descrito que el estado de gravedad de los pacientes pediátricos es un factor de riesgo para el sangrado digestivo alto, en este estudio no fue posible analizar esta variable ya que no en todos los expedientes clínicos se estratificó el estado de gravedad de manera objetiva con el uso de índices como el Pediatric Risk of Mortality Score o la escala PRISM.

Finalmente, el uso de profilaxis con omeprazol o ranitidina no resultó ser un factor de protección para presentar sangrado gastrointestinal. Al respecto, señalamos que en la actualidad no hay consenso para determinar si el uso de protectores gástricos puede reducir el riesgo de desarrollo de sangrado, ya que se ha demostrado que puede no ser efectivo o que incluso puede ocasionar complicaciones, como la neumonía en los pacientes con ventilación mecánica.

Cook *et al*.,[24] en un metaanálisis publicado en 1996, demostraron que los antagonistas de los receptores de H_2 (ranitidina y cimetidina) reducían significativamente el riesgo de sangrado digestivo alto, en comparación con el sucralfato y los antiácidos (RM = 0.58, IC 95 % = 0.42-0.79), así como el sangrado clínicamente importante (RM = 0,44, IC 95 % = 0.22-0.88). Kuusela *et al*.[18] demostraron que el tratamiento a corto plazo con ranitidina profiláctica puede prevenir lesiones de la mucosa gástrica en los recién nacidos sometidos a estrés. Por su parte, Ben-Menachem *et al*.[8] después de realizar un análisis de costo-efectividad de la profilaxis de la úlcera por estrés, sugirieron que debido al costo alto de la profilaxis, pareciera conveniente seleccionar a los pacientes con alto riesgo de sangrado, como los pacientes con ventilación mecánica o con alguna coagulopatía. De manera similar, en una revisión sistemática y metaanálisis reciente se sugiere que la profilaxis podría ser más efectiva si se limita a pacientes con dos o más de las siguientes condiciones: insuficiencia respiratoria, coagulopatía, PRISM > 10, uso de ventilación mecánica, estado de choque, trombocitopenia y tiempo de cirugía mayor a

tres horas.[19] Los resultados de nuestro estudio apoyan esta propuesta, ya que los pacientes con sangrado digestivo alto cumplieron con varias de estas condiciones.

Como conclusiones podemos afirmar que la frecuencia de sangrado digestivo alto en los pacientes pediátricos en unidades de terapia intensiva es relativamente alta y que los factores de riesgo asociados son los problemas de la coagulación, el mayor estado de gravedad y el desarrollo de complicaciones como sepsis o neumonía durante su estancia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. González A, García N, Esteban S. Hemorragia gastrointestinal. En: Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de urgencias de pediatría. Segunda edición: España: Ergón; 2010. p. 103-14
2. Ardela-Díaz E. Hemorragia digestiva en el niño. Bol Pediatr. 1998;38(165):204-6.
3. Farfán-Quevedo YA, Restrepo-Peláez AJ, Molano-Villa JC, Rey-Tovar MH, Garzón-Olarde M, Marulanda JC, et al. La hemorragia digestiva alta en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Colomb Gastroenterol. 2006;21(2):131-8.
4. Cochran EB, Phelps SJ, Tolley EA, Stidham GL. Prevalence of, and risk factors for, upper gastrointestinal tract bleeding in critically ill pediatric patients. Crit Care Med. 1992;20(11):1519-23.
5. Spirit M, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Crit Care Nurse. 2006;26(1):18-28,22-8.
6. Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit. An update on prophylaxis. AACN Adv Crit Care. 2007;18(2):119-26.
7. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshal JC, Leasa D, Hali R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med. 1994; 330(6):377-81.
8. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadzijahic N, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: A randomized, controlled, single-blind study. Ann Intern Med. 1994;121(8):568-75.
9. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care. 2001;5(6):368-75.
10. Hernández-Yáñez, R, Avendaño-Delgadillo JM, Macías-Avilés HA. Sangrado de tubo digestivo en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev Mex Pediatr. 2006;73(4):5-8.
11. Squires R. Gastrointestinal bleeding. Pediatr Rev. 1999;20(3):95-8.
12. Nithiwathanapong C, Reungrongrat S, Ukarapol N. Prevalence a risk factors of stress induced gastrointestinal bleeding in critically ill children. World J Gastroenterol. 2005;11:(43):6839-42.
13. Chaïbou M, Tucci M, Dugas M. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study. Pediatrics. 1998;102(4 Pt 1):933-8.
14. Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, Gauithier M, Lapirre G, Farrell CA. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1992;20(1):35-42.
15. Bhat M, Larocque M, Amorim M, Herba K, Martel M, De Varennes B, et al. Prediction and prevention of upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery: A case control study. Can J Gastroenterol. 2012;26(6):340-4.
16. Chu Y, Jiang Y, Meng M, Jiang J, Zhang J, Ren H, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. World J Emerg Med. 2010;1(1):32-6.
17. Deerojanawong J, Peongsujarit D, Vivatvakin B, Prappal N. Incidence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated children. Pediatr Crit Care Med. 2009;10(1):91-5.
18. Kuusela AL, Mäki M, Ruuska T, Laippala P. Stress induced gastric findings in critically ill newborn infants: Frequency and risk factors. Intensive Care Med. 2000; 26(10):1501-6.
19. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera P. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review. Pediatr Crit Care Med. 2010;11(1):124-32.
20. Grimald-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, Jonville B, Giraudeau B, et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: A case-crossover study. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(8):831-7.
21. Khoshbaten M, Farzin H, Fattahi E, Entezarie M. Significant upper gastrointestinal bleeding in critically ill patient. Internet J Gastroenterol. 2006;5(2):1.
22. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin Ther. 2004; 26 (2):197-13.
23. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract en the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit Care Med. 2002;30(6 Suppl):S351-5.
24. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. JAMA. 1996;275(4):308-14.

Tumor pineal *anlage* en un niño de 8 meses

Primer caso informado en lengua hispana

Alicia Rodríguez-Velasco,[a] Alma Griselda Ramírez-Reyes[b]

Pineal anlage tumor in a 8-month-old boy. The first case reported in Spanish language

Background: The pineal anlage tumor is a very infrequent malign neoplasm. Even though it has been documented in literature, it is not listed yet in the World Health Organization's last nervous system classification (2007). It is a primitive pineal tumor with neuroepithelial and ectomesenchyme differentiation. Due to its low frequency, the understanding of its biological behavior and a suitable treatment are incomplete. In a search performed in PubMed with the term pineal anlage tumor, only seven informed cases were identified between 1989 and 2011.
Clinical case: An 8-month-old infant was brought to medical attention because he had a progressive enlargement of the cephalic perimeter, and convergent strabismus of two months of evolution. A pineal tumor was identified. The histology showed glial tissue, ganglia cells, pigmented neuroepithelium and striate muscle cells. A ventriculoperitoneal derivation was done to diminish hydrocephalic pressure and also to led the complete surgical resection. The patient was treated with two courses of chemotherapy with carboplatine, ifosfamide and mesna. One year after the treatment, the patient is asymptomatic.
Conclusions: This is the first case reported in Spanish language. Given that it is a really infrequent tumor, it could be misdiagnosed as teratome, melanotic or mesoblastic medulloblastoma, or a melanotic neuroectodermal tumor of childhood (melanotic prognoma).

Keywords	Palabras clave
Child	Niño
Pineal gland	Glándula pineal
Neoplasms	Neoplasias

Recibido: 27/11/2013 **Aceptado:** 28/05/2014

En este informe se utiliza *tumor pineal anlage* para aludir a lo que en la literatura anglosajona se conoce como *pineal anlage tumor*, denominación sugerida en 1989 por Schmidbauer *et al.*[1] Es una entidad diferente de los tumores pineales listados en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2007: pineocitoma, grado I, tumor no agresivo que se presenta con más frecuencia en adultos jóvenes; tumor papilar, grado II o III; pineoblastoma, grado IV, tumor muy agresivo que se presenta en niños.[2,3]

Aunque todavía no ha sido incluido en esta clasificación y no ha sido gradificado, con base en su comportamiento biológico puede considerarse que el tumor pineal *anlage* es una neoplasia primaria maligna de la pineal que se deriva tanto de células neuroepiteliales como ectomesenquimales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con teratoma, meduloblastoma con diferenciación mioblástica o melanótica y con tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia, también conocido como progonoma melanótico.[4]

Hasta diciembre de 2013 solo fue posible identificar siete casos informados como *pineal anlage tumor* en una búsqueda hecha en PubMed, una de las bases de datos más completas sobre bibliografía médica.[1,4-9] A continuación describimos un caso que consideramos relevante debido a su extremada rareza y a que constituirá el primer caso descrito en lengua hispana.

Caso clínico

Niño de ocho meses de edad sin antecedentes de importancia. Fue llevado a consulta por aumento progresivo del perímetro cefálico y estrabismo convergente de dos meses de evolución. A la exploración física se identificó fontanela anterior plana y blanda, síndrome de Parinaud y cuadriparesia espástica. Debido a hidrocefalia obstructiva se realizó derivación ventrículo-peritoneal. La resonancia magnética contrastada reveló un tumor heterogéneo (sólido y quístico) de la pineal, que se acentuaba con el contraste y que producía la hidrocefalia. Se llevó a cabo resección quirúrgica completa. El paciente recibió dos cursos de quimioterapia con carboplatino, ifosfamida y mesna. Al año de la cirugía, el paciente se encontraba asintomático.

En la consulta transoperatoria se recibió un fragmento de tejido fresco de 1.1 × 1 × 0.1 cm, el cual fue

[a]Servicio de Patología
[b]Servicio de Neurocirugía

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Alicia Rodríguez-Velasco
Correo electrónico: alirove0101@gmail.com

Resumen

Introducción: el tumor pineal *anlage* es una neoplasia maligna muy poco frecuente. Aunque ya ha sido informado en la literatura, aún no se encuentra listado en la última clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud publicada en 2007. Es un tumor primario de la pineal con diferenciación neuroepitelial y ectomesenquimal. Debido a su poca frecuencia, el entendimiento de su comportamiento biológico y su tratamiento apropiado son incompletos. En una búsqueda realizada en PubMed como *pineal anlage tumor* solo se identificaron siete casos informados entre 1989 y 2011.
Caso clínico: niño de ocho meses de edad que fue llevado a consulta por aumento progresivo del perímetro cefálico y estrabismo convergente de dos meses de evolución. Se identificó tumor pineal conformado por glia, células ganglionares, neuroepitelio pigmentado y células musculares estriadas. Se realizó derivación ventrículo-peritoneal para mitigar la hidrocefalia y resección quirúrgica completa. El paciente recibió dos cursos de quimioterapia con carboplatino, ifosfamida y mesna. Al año permanecía asintomático.
Conclusiones: el caso constituye el primero que se describe en lengua española. Dada su rareza, esta entidad puede ser mal diagnosticada como teratoma, meduloblastoma con diferenciación mioblástica y melanótica o tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia (progonoma melanótico).

clasificado como tumor de bajo grado y el diagnóstico fue diferido para cuando se tuvieran los cortes definitivos. Posteriormente, se recibió una pieza quirúrgica de 4.5 × 1.5 × 1 cm, sólida y negra, tanto en el exterior (figura 1A) como en la superficie de corte (figura 1B). Los cortes del tejido incluido en parafina mostraron una neoplasia compuesta principalmente por nidos de tejido con diferenciación neuronal (figura 2A), delimitados por bandas anchas de tejido epitelial con abundante pigmento melánico (figura 2B), lo que le confería el color negro observado en la revisión macroscópica. Se observaron células estromales como rabdomioblastos con sus estriaciones características (figura 2C) y tejido semejante a cartílago (figura 2D). No hubo componente con células pequeñas, mitosis aparentes ni necrosis.

Debido a que se desconocía la entidad, se describió como tumor maligno primitivo de la región pineal, con diferenciación neuroepitelial y ectomesenquimal. La inmunohistoquímica permitió confirmar la presencia de los componentes neuronal, glial y mesenquimal (figuras 3A, B y C). El índice de proliferación celular fue de aproximadamente 20 % en las zonas que delimitan los nidos neurogliales (figura 3D), por lo que con base en este hallazgo se consideró una neoplasia de alto grado.

Discusión

Aunque los tumores del sistema nervioso central son los segundos o terceros más frecuentes en los niños, según la serie que se revise, las neoplasias de la glándula pineal constituyen menos de 1 % de los tumores cerebrales. La mitad de las neoplasias de esta región son de células germinales. En 1989, Schmidbauer *et al.*[11] describieron por primera vez una entidad a la que denominaron *pineal anlage tumor*. De los pocos casos informados, todos han ocurrido en niños, principalmente menores de un año (cuadro I).

El tumor pineal *anlage* es una neoplasia primaria del parénquima pineal con diferenciación neuroepitelial y mesenquimal. En embriología, el término *anlage*, de origen alemán, se utiliza para referirse al órgano que se encuentra en una etapa muy temprana de su desarrollo o primordio.[9] La diferenciación ectomesenquimal o hacia fibras de músculo estriado y cartílago es una característica constante en este tumor.

Se cree que remanentes celulares de la cresta neural son el origen embriológico de este tumor, incluyendo los componentes ectomesenquimal, células pigmentadas, neuronas y glia.[9] Sin embargo, una hipótesis propone que la cresta neural y el ectomesénquima representan linajes espaciales y temporales distintos en la etapa embrionaria temprana. Con esta hipótesis se explica cómo los fenotipos del músculo esquelético y del tejido conectivo (derivados ectomesenquimales) a nivel del sistema nervioso central derivan de progenitores que dan lugar a células pigmentadas y componentes del sistema nervioso periférico. Si se considera que el ectomesénquima y la cresta neural son en realidad, y no solo semánticamente, estructuras distintas durante el desarrollo, se entiende el origen de la neoplasia.[10,11]

Hasta diciembre de 2013 solo se habían publicado siete casos de tumor pineal *anlage*.[1,4-9] En el cuadro I se resumen las características de los siete casos infor-

Figura 1 Características macroscópicas. A) Tumor de 4.4 × 1 × 1 cm sólido, firme y difusamente negro. B) Corte transversal al eje mayor del tumor, en el que se observa superficie sólida y básicamente negra, con moteado grisáceo

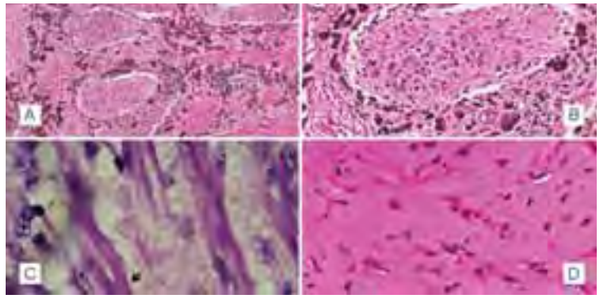


Figura 2 A) Aspecto panorámico del tumor donde se ven los nidos de células ganglionares delimitados por glia y epitelio con abundante pigmento melánico que forma túbulos y cordones. B) Acercamiento de los nidos neurogliales. C) Células de músculo estriado (rabdomioblastos). D) Mesénquima amfofílico semejante a cartílago

mados. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la hidrocefalia obstructiva.

En los estudios de imagen, además de la hidrocefalia obstructiva se observa una lesión heterogénea (sólida y quística) que se refuerza con el medio de contraste. Macroscópicamente se aprecia un tumor firme, a menudo quístico y focalmente negro; en nuestro caso, el color negro fue difuso y casi homogéneo, tanto en la superficie externa como en la de corte, característica poco descrita en los casos publicados. Microscópicamente no se encontraron células pequeñas semejantes a las del pineoblastoma. La lesión estuvo compuesta principalmente por nidos de neuronas bien circunscritos por tejido glial y epitelio intensamente pigmentado, hallazgos distintivos de esta neoplasia.

Se considera que no es difícil el diagnóstico en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina si el tumor es resecado completamente, y que en esta circunstancia los estudios auxiliares, como la inmunohistoquímica, son de poca utilidad. Cuando estos se realizan,[1,4-7] el tejido neuronal es positivo para neurofilamentos y sinaptofisina, el tejido glial es positivo para proteína ácido glial fibrilar, marcadores musculares (desmina y miogenina) y la positividad para Ki67 es mayor en las áreas más celulares y baja en las áreas más diferenciadas.

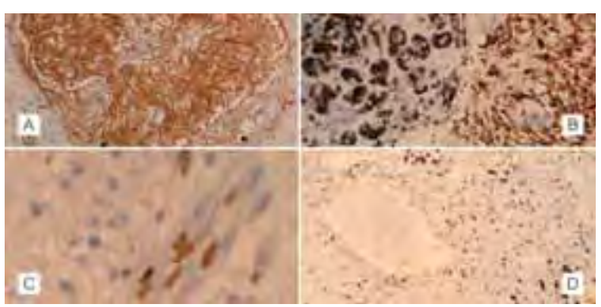


Figura 3 Inmunohistoquímica: A) Sinaptofisina, positividad intensa en los nódulos neurogliales. B) GFAP, positividad intensa en los nidos de tejido glial (derecha) delimitados por los nidos de células epiteliales con abundante pigmento melánico (izquierda). C) Miogenina, positividad intensa en el núcleo de las células rabdomioblásticas. D) Ki67, positividad nuclear intensa, la positividad es mayor en las áreas donde las células son menos diferenciadas (afuera de los nódulo neurogliales)

En nuestro medio no se conoce la entidad y la interpretación anatomopatológica de este caso fue de un tumor neuroectodérmico primitivo y así se manejó, debido al componente de células pequeñas semejantes a las del pineoblastoma. Debido a la poca experiencia que se tiene sobre el comportamiento biológico de esta entidad, el manejo ha variado de solo resolver la hipertensión endocraneana hasta la resección total del tumor acompañada de quimio y radioterapia adyuvantes. El pronóstico también es incierto. De los siete casos publicados, dos murieron a los cinco y nueve meses del diagnóstico, de tres no había datos acerca de la supervivencia y solo uno no había presentado recurrencia a un año de seguimiento, igual que nuestro caso (cuadro I).

Para el diagnóstico anatomopatológico diferencial se tienen que considerar básicamente el teratoma, el meduloblastoma y el tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia. El teratoma es una neoplasia germinal de la línea media, sin embargo, en esta siempre se encuentran elementos de la capa endodérmica, por ejemplo, estructuras del tubo intestinal y vía aérea, etcétera. En el meduloblastoma existe diferenciación miogénica o melanótica, sin embargo, predominan los componentes de células pequeñas y el epitelio pigmentado es mucho menor; cuando este último existe, no se localiza rodeando nidos de tejido neuroglial, como en el tumor pineal *anlage* tampoco muestra componente cartilaginoso y cuando se hacen exámenes de biología molecular, como la hibridación fluorescente *in situ*, no se encuentran alteraciones cromosómicas como la monosomía del cromosoma 6 y el isocromosoma 17q (i17q). El tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia (progonoma melanótico o *retinal anlage tumor)* típicamente se encuentran en la mandíbula de niños pequeños, aunque ha sido reportado en cerebro, incluyendo la región pineal,[12] pero a diferencia de lo que ocurre en el tumor pineal *anlage* no tiene componente mesodérmico como músculo o cartílago y tiende a diseminarse rápidamente a través del sistema nervioso central, con supervivencia media menor a un año.

Si bien clínicamente y por imagen el tumor pineal *anlage* puede ser similar a otros tumores de la pineal, desde el punto de vista anatomopatológico es claramente distinto y muy raro, por ello es necesario conocerlo y hacer saber que el diagnóstico definitivo se realiza con base en sus características histopatológicas en una cantidad suficiente de tejido.

Cuadro I Casos de *pineal anlage tumor* identificados en PubMed entre 1989 y 2011

Autor	Año de publicación	Edad al diagnóstico (meses)	Sexo	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Seguimiento
Schmidbauer *et al*[1]	–	108	F	Dolor de cabeza, vómito, ataxia	Derivación VP. Craneotomía exploradora	Murió 5 meses después del diagnóstico
Raisanen *et al.*[4]	1990	12	M	Vómito, convulsiones	Resección	Sin datos
Mc Grogan *et al.*[5] (autopsy case)	1992	9	M	Ataxia, paraplejía	Derivación VP, radiación, quimioterapia	Murió nueve meses después del diagnóstico
Gudinaviciene *et al.*[6]	2005	10	M	Espasticidad bilateral de extremidades inferiores, retraso en el crecimiento	Resección macroscópica total	Sin datos
Berns *et al.*[7]	2006	9	M	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Olaya *et al.*[8]	2010	5	M	Letargia y vómito	Resección más quimioterapia	No recurrencia a un año de seguimiento
Ahuja *et al.*[3]	2011	4	M	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Este caso	2014	8	M	Macrocefalia (hidrocefalia obstructiva)	Derivación VP, resección total y quimioterapia	No recurrencia y asintomático a un año de seguimiento

F = femenino, M = masculino, VP = ventrículo-peritoneal

Debido a la rareza de la entidad y por su probable subdiagnóstico, todavía no existe un consenso sobre el tratamiento y el pronóstico. Es necesario que se entiendan la nomenclatura y los criterios que se utilizan para asignarle los términos de benigno o maligno.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Al respecto, no reportó alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Schmidbauer M, Budka H, Pilz P. Neuroepithelial and ectomesenchymal differentiation in a primitive pineal tumor (“pineal anlage tumor”). Clin Neuropathol. 1989;8(1):7-10.
2. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ, Powell SZ, Prayson RA, McLendon RE; Neuropathology Committee, College of American Pathologists. Surgical neuropathology update: A review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system. Forth edition. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(6):993-1007.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol. 2007;114(2):97-109.
4. Ahuja A, Sharma MC, Suri V, Sarkar C, Sharma BS, Garg A. Pineal anlage tumour - a rare entity with divergent histology. J Clin Neurosci. 2011;18(6):811-3.
5. Raisanen J, Vogel H, Horoupian DS. Primitive pineal tumor with retinoblastomatous and retinal/ciliary epithelial differentiation: An immunohistochemical study. J Neurooncol. 1990;9(2):165-70.
6. McGrogan G, Rivel J, Vital C, Guerin J. A pineal tumour with features of “pineal anlage tumour”. Acta Neurochir 1992;117(1-2):73-7.
7. Gudinaviciene I, Pranys D, Zheng P, Kros JM. A 10-month-old boy with a large pineal tumor. Brain Pathol. 2005;15(3):263-4.
8. Berns S, Pearl G. Review of pineal anlage tumor with divergent histology. Arch Pathol Lab Med. 2006;130 (8):1233-5.
9. Olaya JE, Raghavan R, Totaro L, Zouros A. Pineal anlage tumor in a 5-month-old boy. J Neurosurg Pediatr. 2010;5(6):636-40.
10. Weston JA, Yoshida H, Robinson V, Nishikawa S, Frase ST, Nishikawa S. Neural crest and the origin of ectomesenchyme: Neural fold heterogeneity suggests an alternative hypothesis. Dev Dyn. 2004;229 (1):2118:30.
11. Breau MA, Pietri T, Stemmler MP, Thierry JP, Weston JA. A nonneural epithelial domain of embryonic cranial neural folds gives rise to ectomesenchyme. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(22):7750-5.
12. Rickert CH, Probst-Cousin S, Blasius S, Gullotta F. Melanotic progonoma of the brain: A case report and review. Child Nerv Syst. 1998;14(8):389-93.

La participación del médico genetista en la consulta pediátrica

María Antonieta de Jesús Araujo-Solís,[a] Juan Carlos Huicochea-Montiel,[a] Felipe Vázquez-Estupiñán[b]

The role of the medical geneticist in the pediatric consultation

The work of the medical geneticist is, from the clinical point of view, scarcely known. His healthcare-related activity requires close collaboration with specialists in different fields; hence, it is vital for the physician directly in charge of the patient to have at hand some useful recommendations in order to make care provided by the multidisciplinary team efficient and timely. The purpose of this paper is to outline some of the professional features of medical genetics specialists and to describe, in general terms, the work in clinical genetics, as well as to inform first contact clinicians – especially pediatricians – about the clinical and imaging studies they should order for patients with the most common congenital conditions before referring them for diagnostic or genetic counseling. It is important to point out that the communication process between the treating clinician and his/her patients (which in pediatric patients is with the family) is essential not only with regard to the reason for referral to the medical genetics department, but also for the family to be able to obtain information prior to the appointment, so that time and quality of care are improved once the genetics consultation takes place. Finally, this manuscript outlines the requirements for the communication between specialists, in order for them to promote and provide knowledge on medical genetics at all levels of care, for the benefit of patients.

Keywords	Palabras clave
Genetic counseling	Asesoramiento genético
Congenital abnormalities	Anomalías congénitas

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

El trabajo del médico genetista en México, como en otros países, por lo general se lleva a cabo en centros hospitalarios académicos, donde su labor como docente abarca parte de su tiempo.[1] Es conocido que la investigación es otra actividad en la que participa, dado que numerosos genetistas mexicanos son conocidos internacionalmente por sus aportaciones al conocimiento científico. Sin embargo, es necesario aclarar que numerosas actividades de estos profesionales están directamente relacionadas con la atención de familias con problemas de retraso mental, malformaciones congénitas y otros padecimientos genéticos, es decir, tienen pacientes a su cargo, participan con otros especialistas en las atención de padecimientos congénitos y se les requiere en interconsultas de casos con alta complejidad diagnóstica. De hecho, la preparación académica del médico genetista está encaminada a alcanzar las competencias que Epstein describió en 2006:[2]

- Diagnosticar y manejar trastornos genéticos.
- Proporcionar asesoramiento al paciente y a su familia.
- Utilizar su conocimiento sobre la heterogeneidad, variabilidad e historia natural de los trastornos genéticos, para el cuidado del paciente y tomar decisiones.
- Dilucidar e interpretar la historia médica del individuo y de su familia.
- Interpretar la información de pruebas especializadas de genética clínica.
- Explicar las causas, la historia natural y la evaluación del riesgo de los trastornos genéticos.
- Interactuar con otros profesionales al atender a los pacientes con trastornos con componente genético.

Con esto se pone de manifiesto la labor asistencial de este especialista, que por fortuna cada vez tiene más difusión y genera mayor conciencia acerca de su participación en el proceso de la atención médica.

Principales motivos de consulta

Con frecuencia, el motivo de la consulta con el genetista es la necesidad de la familia o del médico del primer contacto de conocer o confirmar el diagnóstico de un paciente pediátrico con malformaciones congénitas únicas o múltiples. En otras ocasiones, el

[a]Departamento Clínico de Genética Médica, Hospital de Pediatría
[b]Departamento de Psiquiatría, Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Antonieta de Jesús Araujo-Solís
Correo electrónico: antonieta.araujo@imss.gob.mx

Resumen

El trabajo del médico genetista desde el punto de vista clínico es poco conocida. Su labor asistencial requiere la colaboración estrecha entre especialistas de diferentes ramas, por ello es vital que el médico directamente encargado del paciente tenga a la mano algunas recomendaciones para hacer eficiente y oportuna la atención del equipo multidisciplinario. La presente comunicación tiene como objetivo dar a conocer algunas características profesionales del médico genetista y describir a grandes rasgos su trabajo en el área clínica, además de informar a los médicos de primer contacto —en especial a los pediatras— de los estudios clínicos y de gabinete que deben solicitarse en los pacientes con los padecimientos congénitos más comunes, antes de enviarlos a diagnóstico o asesoramiento genético. Es importante destacar que el proceso de comunicación entre el médico tratante y la familia (en el caso de los pacientes pediátricos) es imprescindible no solo respecto al motivo del envío al servicio de genética médica, sino también para que la familia obtenga información previa a la cita y se mejore el tiempo y la calidad de la atención una vez en la consulta de genética. Por último, en este documento se plantean las necesidades de comunicación entre los especialistas, para que promuevan y aporten conocimientos en genética médica en todos los niveles de atención, en beneficio de los pacientes.

paciente tiene retraso en el desarrollo psicomotor o padece retraso mental y no se ha establecido la causa. Sin importar el motivo de consulta, todo inicia con la historia familiar, la elaboración del árbol genealógico, la historia médica del caso índice y de sus familiares en al menos tres generaciones.

En ocasiones, el paciente afectado por un problema congénito o su familia desea conocer la probabilidad que sus futuros descendientes tienen de padecer una enfermedad hereditaria. Otras veces, una persona asintomática acude con el especialista para saber cuál es la probabilidad de que padezca una enfermedad cuyos síntomas pueden aparecer conforme avanza la edad.

Con el objetivo es orientar al médico del primer contacto y guiar al médico en formación, Pletcher *et al*.[3] propusieron una lista de indicaciones para referir al paciente con el médico genetista.[3]

Las situaciones anteriores, y otras que no se mencionan, ocupan una proporción de los casos atendidos y registrados para el informe epidemiológico hospitalario, que ameritan un análisis aparte dada la relevancia de conocer la frecuencia y complejidad de los problemas atendidos por el médico genetista.

Por la importancia de mantener una buena calidad en la atención, en las instituciones del sector salud se han elaborado métodos específicos de trabajo, manuales de atención y otros instrumentos que describen el tipo de actividades, acciones y responsables de las mismas, con el fin de que sirvan como base en el desempeño del personal. Por esta razón, a continuación se describe lo que sucede cuando el paciente llega a la consulta de genética, particularmente el paciente pediátrico.

Consulta de primera vez

Durante la consulta inicial para estudio del problema de un individuo sin diagnóstico o con un diagnóstico de sospecha, el médico genetista recibe al paciente y a su familia junto con el resto del equipo presente en ese momento. Pregunta a los padres o al familiar sobre el motivo por el cual se originó la visita. Indaga acerca de las expectativas que se han generado respecto a la logística de la consulta y el propósito de la valoración.

Es importante resaltar que con frecuencia el paciente y su familia no conocen el motivo de la consulta. También a menudo existe confusión con el tratamiento que se desea obtener (resultados del cuestionario de expectativas de los padres aplicado en el Departamento Clínico de Genética, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Datos no publicados). También es común que el médico del primer nivel no haya proporcionado suficiente información al respecto.

El médico a cargo del caso informa a la familia sobre los pasos y objetivos de la consulta, analiza el expediente o el resumen enviado para conocer la propuesta diagnóstica del médico tratante, elabora la historia clínica genética y el árbol genealógico.

Durante el interrogatorio se apoya en el personal auxiliar, quien solicita autorización al progenitor o familiar presente para efectuar mediciones de los segmentos corporales y de diferentes estructuras y partes del cuerpo del paciente que se necesite conocer de acuerdo con el problema en estudio. A todos los pacientes pediátricos hasta los 16 años 11 meses se les toma el perímetro cefálico, los signos vitales y la somatometría habitual. Se obtienen los percentiles y se calculan las desviaciones estándar para realizar una valoración auxológica y conjuntarla con los hallazgos de la exploración física. Cuando se amerita, se procede a identificar otros posibles afectados en la familia mediante métodos clínicos.

En ocasiones, la interpretación desde la perspectiva de la *gestalt*, la memoria y la experiencia del médico pueden ayudar a establecer un posible diagnóstico que quedará por confirmar. Sin embargo, a veces es necesario apoyarse en una investigación bibliográfica para hacer una propuesta. Entonces, desde la primera visita, el médico genetista informa y consensúa con el familiar sobre los siguientes pasos en la atención y los estudios necesarios para sustentar una entidad nosológica de acuerdo con la probabilidad diagnóstica, los

diagnósticos diferenciales y el tratamiento que será necesario instaurar. Solicita los estudios y, si fuera necesario, el consentimiento para obtener registros iconográficos del fenotipo del paciente. Formula la solicitud para las interconsultas que se requieran para la valoración y el tratamiento del paciente.[4]

Consultas subsecuentes

En las visitas posteriores, con los resultados de la opinión de otros especialistas consultados y de los estudios de laboratorio y gabinete, se decide cuál de los diagnósticos propuestos es más probable. Para formular un diagnóstico certero se solicitan pruebas de biología o citogenética molecular confirmatorias.

En particular, el cariotipo con técnica habitual continúa siendo la principal prueba diagnóstica. Sin embargo, no todos los problemas son de origen citogenético sino que algunos se originan por mutación en cierto gen, microduplicaciones o microdeleciones y otras anormalidades no visibles mediante el cariotipo convencional. Su presencia se confirma mediante técnicas de biología molecular que necesitan insumos no considerados en los cuadros básicos. Numerosos pacientes con dismorfias faciales, retraso mental o malformaciones congénitas que son atendidos en los servicios de genética pueden quedar sin diagnóstico de certeza por falta de estos recursos. En contraste, en otros países el número de estos casos ha disminuido conforme los estudios moleculares se han hecho accesibles.

En todos los casos se informa a la familia de las posibilidades para llegar a una conclusión o del riesgo de recurrencia específico para la futura descendencia. Como la mayor parte de los pacientes continúa con visitas periódicas, al menos cada dos años, es posible ofrecer el recurso diagnóstico una vez que esté disponible.[4]

Al regresar a su médico de primer contacto, la familia o el paciente lleva un resumen que incluye el diagnóstico, la información sobre el modelo de herencia, la historia natural del padecimiento y sugerencias para seguir una adecuada vigilancia de la salud. En general, el pediatra es quien inicia y da continuidad al trabajo del genetista, pero cualquier especialista que haya solicitado la valoración recorre el mismo camino. Por esta razón, es importante señalar algunos aspectos que mejoran la calidad de la atención, el trabajo del equipo de salud y el vínculo entre las unidades de atención.

Padecimientos que requieren atención en genética médica[5]

- Síndromes cromosómicos numéricos: de Down, Edwards, Patau, Wolf-Hirschhorn, *cri du chat*, etcétera.
- Craneosinostosis sindromática (relacionada con otras anomalías como otras malformaciones congénitas o retraso mental).
- Malformaciones congénitas múltiples.
- Distrofias musculares.
- Trastorno del crecimiento de origen genético.
- Retraso psicomotor y retraso mental idiopáticos.
- Enfermedades lisosomales.
- Trastornos hematológicos hereditarios.
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Genodermatosis y facomatosis.
- Otras enfermedades hereditarias.

Información útil para el médico genetista

- Motivo del envío: diagnóstico, seguimiento (si el paciente ya fue visto por genética, tiene asesoramiento genético y necesita continuarlo), asesoramiento genético (si ya se llegó a la certeza diagnóstica, pero todavía no se aborda la historia natural del padecimiento o el riesgo de recurrencia).
- Somatometría: perímetro cefálico, peso y talla con percentiles y desviación estándar.
- Antecedentes de otros familiares afectados y el grado de parentesco .
- Descripción de las anomalías morfológicas observadas en el paciente y en su o sus familiares.
- Interpretación de los estudios previos.
- Notas de otras valoraciones.

Información al paciente antes de acudir a consulta genética

El paciente o su familia debe ser informado de la razón para su envío y de la necesidad de acudir a la cita con:

- Fotografías del paciente a diferentes edades, así como de los familiares posiblemente afectados.
- Notas de valoración por otros especialistas.
- Notas de alta de hospitalizaciones previas.
- Interpretación de los estudios de imagen.
- Radiografías y otros estudios de gabinete realizados con anterioridad.
- Estudios de laboratorio realizados con anterioridad.

Requisitos en padecimientos específicos

Síndrome de Down[6]

- Valoración por cardiología pediátrica.
- Biometría hemática completa y pruebas de función tiroidea.

- Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y potenciales evocados visuales.

Síndrome de Marfán[7]

- Radiografía anteroposterior y lateral de columna vertebral completa.
- Valoraciones por cardiopediatría y oftalmopediatría.

Talla baja por sospecha de displasia ósea[8]

- Establecer el tipo de talla baja: proporcionada o desproporcionada, con cifras de medidas de segmentos corporales, velocidad del crecimiento, talla diana familiar y percentil de la talla de los padres.
- Radiografías simples anteroposterior y lateral de cráneo y columna vertebral completa, anteroposterior de pelvis, huesos largos y mano, y edad ósea radiológica.
- Estudios de laboratorio: biometría hemática, examen general de orina, pruebas de función renal, química sanguínea con electrólitos séricos, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica.

Facomatosis

- Valoración por dermatología y oftalmopediatría.

Enfermedad lisosomal

- Ultrasonografías abdominal y renal.
- Radiografías de cráneo y columna completa en proyección anteroposterior y lateral; de huesos largos y pelvis en proyección anteroposterior; comparativa de manos en proyección anteroposterior.
- Valoración por oftalmopediatría.

Síndrome de Turner[9]

- Valoración por cardiología pediátrica.
- Ultrasonidos renal y pélvico y edad ósea radiológica.
- Pruebas de función tiroidea, audiometría o potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

Conclusiones

Es evidente que el diagnóstico en la genética clínica representa un reto para todos los clínicos inmersos en esta área. Los descubrimientos a partir de la investigación biomédica se están aplicando paulatinamente en la clínica, sin embargo, este proceso de integración no siempre resulta fácil, por lo que la participación del médico clínico desde el primer nivel de atención continúa teniendo una importancia fundamental.

La colaboración entre pediatras y genetistas ha permitido ampliar los servicios y la oportunidad diagnóstica y terapéutica a los pacientes con enfermedades hereditarias y anomalías congénitas. Proporcionar los elementos aquí señalados permitirá hacer más eficiente la interconsulta con el especialista en genética y mejorar el tiempo de consulta.

Es importante recordar que para mejorar la calidad del asesoramiento genético es necesario disponer de las pruebas de biología y citogenética molecular necesarias para formular un diagnóstico, así como insumos de laboratorio actualizados, equipo moderno y suficiente personal dedicado a llevar a cabo esta labor.

En el horizonte de los padecimientos genéticos gradualmente emergen nuevas opciones terapéuticas, cuya aplicación exitosa requiere la vinculación robusta mediante la comunicación entre los diferentes niveles de atención. La mejor manera de iniciarla es compartir información que sea de utilidad a quienes proporcionan la atención médica y, en particular, a los pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Epstein CJ. Medical genetics in the 21st century. Genet Med. 2005;7(6):375-9.
2. Epstein CJ. Medical genetics and genomic medicine of the 21st century. Am J Hum Genet. 2005;79:434-38.
3. Pletcher BA, Toriello HV, Noblin SJ, Seaver LH, Driscoll DA, Bennet RL, et al. Indications for genetic referral: A guide for healthcare providers. Genet Med. 2007;9(6):385-9.
4. Haan EA. The clinical geneticist and the “new genetics”. Med J Aust. 2003;178(9):458-62.
5. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-034-SSA2-2010, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación del 18/10/2012. Texto libre en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5273592&fecha=18/10/2012
6. Bull MJ; The Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2011;128(2):393-406.
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010; 47(7):476-85.
8. Consejo de Salubridad General. Guía de práctica clínica. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México: Cenetec; 2011.
9. Consejo de Salubridad General. Guía de práctica clínica. Diagnóstico, tratamiento y cuidado de la salud en niñas y mujeres con síndrome de Turner. México: Cenetec; 2012.

Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas

Enrique López-Aguilar,[a] Ana Rioscovian-Soto,[a] Yadira Betanzos-Cabrera,[a] Ruth Ruiz-Esparza,[b] Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola[c]

Chromosomal imbalances and survival in patients with astrocytomas

Background: Cytogenetics has revealed that the development of brain tumors might be induced by molecular alterations. The association of chromosomal imbalances with survival will allow for the prognosis and treatment of these tumors to be assessed. The objective of this study was to determine chromosomal imbalances and overall and disease-free survival in pediatric patients with astrocytoma and the association between chromosomal imbalances and survival.
Methods: Medical charts of patients diagnosed with astrocytoma according to records from 1995 to 2005 were reviewed. Paraffin blocks were retrieved in order to extract tumor material and a comparative genomic hybridization technique was used to search for chromosomal gains and losses.
Results: Out of 35 patients, 31 had at least some alteration in chromosomes 1, 5, 9 or 18, the latter with gains or losses in 65.7 % of the patients. By histology, 7/9 pilocytic astrocytomas had alteration of chromosome 9, and in 5/6 anaplastic astrocytomas, of chromosome 18. Patients with alterations in these chromosomes had a worse survival.
Conclusions: The results of this study suggest that there is an association between the anaplastic histology and chromosome 18 alterations, as well as between diffuse astrocytoma and alterations in chromosome 5, which could be relevant in the Latin American population.

Keywords	Palabras clave
Astrocytoma	Astrocitoma
Survival	Supervivencia
Chromosomes	Cromosomas
Cytogenetics	Citogenética

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica; su incidencia mundial al año oscila entre 10 y 18 casos por millón y su frecuencia es de 12 %.[1] Los más comunes son los derivados de la glia (60 %); de ellos, los astrocitomas representan 50 %.[2] De acuerdo con la Surveillance, Epidemiology, End Result, la expectativa de vida a los cinco años es de 56 %. Los pacientes con astrocitomas de bajo grado y en fosa posterior son los de mejor pronóstico; los que tienen el peor pronóstico son aquellos con glioma del tallo e histología de alto grado.[3]

Si bien el conocimiento de los factores pronóstico permite adecuar el tratamiento, aún existe un grupo de pacientes con factores favorables que evolucionan en forma tórpida, por lo que es importante profundizar en los factores que pueden derivar en un peor pronóstico.

Los factores de mal pronóstico ya conocidos son edad menor de tres años (ya que no se puede ofrecer radioterapia), la localización y la histología del tumor. Se han estudiado factores genéticos dado que se ha observado que la transformación maligna de gliomas es el resultado de una suma de aberraciones genéticas y desregulación de las señales de factores de crecimiento.[4]

La citogenética aplicada a los tumores cerebrales ha revelado que alteraciones moleculares a ese nivel pueden inducir el desarrollo o progresión del mismo.

En los ependimomas, las alteraciones en las copias cromosómicas incluyen los cromosomas 1, 6, 7, 9, 10, 13, 17, 19 y 22. Las deleciones son las más comunes, con pérdidas en el cromosoma 22. Se ha demostrado que la pérdida alélica del cromosoma 22q es significativamente más frecuente en los adultos que en los pacientes pediátricos, y que en estos son más comunes los ependimomas localizados en el neuroeje. Otros estudios demuestran que la pérdida del cromosoma 22 puede estar relacionada con el subgrupo de ependimomas caracterizados por su proliferación baja. Estos hallazgos han sido confirmados por investigaciones de genética molecular que han identificado pérdidas en los cromosomas 6q, 9p, 10, 11q, 13q, 17p y 19q. Los ependimomas originados en la fosa posterior presentan deleciones en los cromosomas 6q y 9p y se encuentran relacionados con un porcentaje de supervivencia a cinco años de solo 50 %. En México se demostró la alteración

[a]Servicio de Oncología
[b]Servicio de Genética
[c]Direccion de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Javier Enrique López-Aguilar
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22499
Correo electrónico: onco_lab@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la citogenética ha revelado que el desarrollo de los tumores cerebrales pudiera estar inducido por alteraciones moleculares. La asociación de las alteraciones cromosómicas con la supervivencia permitirá valorar el pronóstico y tratamiento de estos tumores. El objetivo de este estudio fue determinar las alteraciones cromosómicas, la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con astrocitomas, y la asociación entre ellas.
Métodos: se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de astrocitoma de acuerdo con los registros de 1995 a 2005. Se buscaron los bloques de parafina para extraer el material tumoral y se realizó técnica de hibridación genómica comparativa para buscar ganancias y pérdidas cromosómicas.
Resultados: de 35 pacientes, 31 presentaron al menos alguna alteración en los cromosomas 1, 5, 9 o 18, este último presentó ganancias o pérdidas en 65.7 % de los pacientes. Al analizarlas según la estirpe histológicas de los tumores, en 7/9 astrocitomas pilocíticos se observó alteración del cromosoma 9, y en 5/6 astrocitomas anaplásicos, del cromosoma 18. Los pacientes con alteraciones en estos cromosomas tuvieron una menor supervivencia.
Conclusiones: los resultados de este estudio sugieren que existe asociación entre la histología anaplásica y las alteraciones del cromosoma 18, así como entre el astrocitoma difuso y las alteraciones en el cromosoma 5, lo cual podría ser relevante en la población latinoamericana.

cromosómica repetida de 1q12, la cual influye en la supervivencia en forma significativa (50 % comparado con 66 %, 40 % comparado con 50 % y 0 % comparado con 30 % a 1.5 y 10 años). Llama la atención que los resultados no coinciden con los de la literatura y son secundarios a que el comportamiento de esta patología es diferente en nuestra población.[5] Los adultos con astrocitomas de bajo grado presentan cambios como trisomía 7 o pérdida de un cromosoma sexual. En pacientes con glioblastoma se ha reportado pérdida de 9p, monosomía de 10, deleción en 22q y numerosas deleciones en los cromosomas 16p y 10p.[6]

Se ha observado que la evolución de los astrocitomas es diferente en los adultos y en la población pediátrica.[7] Las alteraciones +1q, relacionada con menor supervivencia en astrocitomas anaplásicos, y +5q, –6q, –11q y 16q no se presentan en los adultos.[8]

En 1993, Newmann[9] observó alteraciones estructurales y numéricas en astrocitomas de alto grado en niños. En 1995, Moscatello *et al.*[10] demostraron amplificaciones génicas en los cromosomas 2, 8 y 12 en astrocitomas de alto grado. En 1999, Ward *et al.*[11] señalaron que los cambios estructurales en los cromosomas 1, 7, 9 y 17 fueron los más frecuentes. También se ha demostrado deleción en 17p y mutación de p53 en astrocitomas de alto grado. En 2007, al estudiar a pacientes pediátricos, se identificaron alteraciones de p53 y amplificaciones de *PTEN* y *EGRF* en los pacientes con astrocitomas de alto grado.[12]

A pesar de las múltiples investigaciones, no se ha realizado una correlación entre clínica, genética molecular e histología para valorar el pronóstico y tratamiento de estos tumores.

La hibridación genómica comparativa es una técnica con la que se detectan alteraciones como amplificaciones y pérdidas de material genómico. Consiste en hibridar simultáneamente ADN de tejido tumoral y no tumoral marcado con fluoróforo rojo y verde, respectivamente, en laminillas con cromosomas en metafase; se puede realizar en tejido fresco y en tejido incluido en parafina. Permite interpretar los cariotipos completos de los tumores y, si bien no proporciona información cuantitativa de las mutaciones de genes específicos, se pueden visualizar las regiones cromosómicas emparentadas con genes relacionados con las neoplasias.[13]

En 2010, Holland *et al.*[14] realizaron un metaanálisis en el que informaron las alteraciones cromosómicas en pacientes adultos con astrocitomas y su asociación con la histología: 50 % de los astrocitomas se asoció con alteraciones cromosómicas; en los de bajo grado, las más frecuentes fueron ganancias de 7p y pérdida de un cro-

Cuadro I Características generales de pacientes pediátricos con astrocitomas

Número de alteraciones	Media	11.09	
	Mediana ± DE	10 ± 4.17	
Edad (años)	Media	6.39	$p = 0.98$
	Mediana ± DE	5 ± 3.95	
Supervivencia	Media	53.61	$p = 0.218$
	Mediana ± DE	37 ± 48.077	
		n	%
Sexo	Femenino	19	54.3
	Masculino	16	45.7
Estado actual	Vivo	22	62.9
	Defunción	13	37.1
Grado	1	9	25.7
	2	20	57.1
	3	6	17.1
Localización	Supratentorial	12	34.3
	Infratentorial	15	42.9
	Tallo cerebral	7	20
Cirugía	Biopsia	5	14
	Parcial	21	60
	Total	9	26

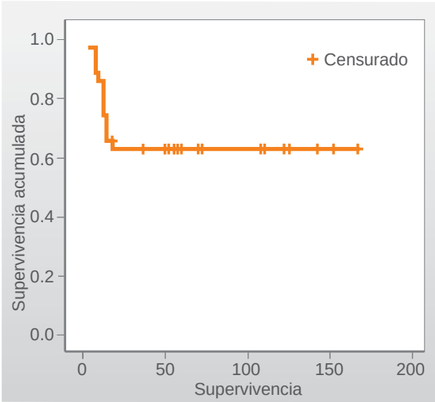


Figura 1 Supervivencia global de pacientes pediátricos con astrocitomas

mosoma *X*; en los de alto grado, ganancias de los cromosomas 7, 19 y 20 y pérdida de 10 y 13.

En Reino Unido se realizó un estudio de hibridación genómica comparativa en pacientes pediátricos con astrocitoma: 29 % de los pacientes tenía alguna alteración cromosómica y las aberraciones más frecuentes fueron en los cromosomas 6, 2 y 7 y las pérdidas en 16 y 12.

En Alemania, por hibridación genómica comparativa, Schröck[15] estudió las alteraciones cromosómicas en pacientes con astrocitomas: la pérdida del cromosoma 7 fue más frecuente en los de bajo grado en cerebelo.

En 2011, Barrow *et al*.[16] reportaron las alteraciones cromosómicas por hibridación genómica comparativa en 38 pacientes pediátricos, en 13 eran tumores de tallo cerebral y el resto, astrocitomas de alto grado; en los primeros se identificaron deleciones en 17p y 14q.

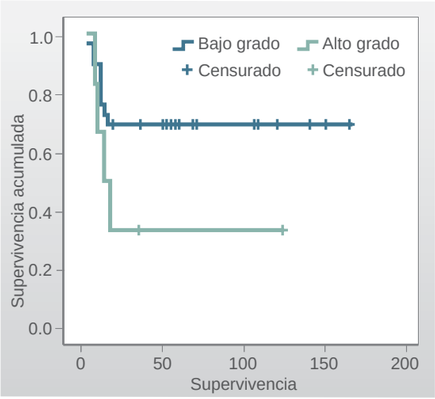


Figura 2 Supervivencia conforme el grado histológico en pacientes pediátricos con astrocitomas

El conocimiento de la patogénenesis de los tumores astrocíticos en pediatría tiene una importancia significativa respecto a los factores pronóstico y los mejores esquemas terapéuticos.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la frecuencia de las alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de astrocitoma y si en ellos existe relación entre las alteraciones cromosómicas y la supervivencia.

Métodos

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad diagnosticados histopatológicamente con astrocitoma por el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, entre enero de 1995 y diciembre de 2005. Se revisaron los expedientes clínicos para obtener los siguientes datos: edad, sexo, localización, grado y tipo de cirugía. Se excluyeron del estudio los pacientes sin muestras del tumor en bloque de parafina. Se analizaron las muestras al momento del diagnóstico, el cual fue confirmado por el patólogo.

Se realizó hibridación genómica comparativa: los ADN aislados del tumor y de células no tumorales se marcaron por separado con fluoróforos diferentes, isotiosanato de fluoresceína y rojo Texas, utilizando la técnica de *nick traslation* y citogenética molecular para producir sondas. Los ADN marcados se hibridaron en conjunto y a concentraciones equimolares a cromosomas en metafase, obtenidos de un individuo sin cáncer. Con un programa de bioinformática se identificaron pérdidas o ganancias de las regiones genómicas en el ADN del tumor respecto al tejido no tumoral.

Se analizó la supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier y se determinaron las diferencias estadísticas por el método de *log-rank* según los distintos factores pronóstico.

Resultados

Se analizaron 40 pacientes, de los cuales se excluyeron tres por no contar con los datos necesarios en el expediente y dos por muestra insuficiente de tejido para realizar la técnica de inmunohistoquímica. Al final, el universo de estudio quedó integrado por los resultados de 35 pacientes.

La mediana de edad en los pacientes estudiados fue de cinco años, con un rango de uno a 16 años. La razón hombre:mujer fue de 0.9:1 (18 hombres y 20 mujeres).

En cuanto a la estirpe histológica, 29 pacientes (82.9 %) tuvieron astrocitomas de bajo grado: nueve (25.7 %) astrocitoma pilocítico y 20 (57.1 %) astrocitoma difuso; y seis (17.1 %), astrocitomas de alto grado (astrocitomas anaplásicos). Por su localización, en 15 (42.9 %) fueron infratentoriales, en 12 (34.3 %) supratentoriales y en siete (20 %) en tallo cerebral. A cinco pacientes (14.3 %) se les realizó biopsia, a 21 (60 %) resección parcial y a nueve (25.7 %), resección total. Respecto al estado al momento del informe, 22 pacientes estaban vivos (62.9 %) y 13 (37.1 %) habían fallecido (cuadro I).

A cinco años, con el método de Kaplan-Meier la supervivencia global pronosticada fue de 62.9 % (figura 1), de 62.5 % en el sexo femenino y de 63.2 % en el masculino (p = 0.87). Según la estirpe histológica de los tumores, la supervivencia a cinco años fue de 66.7 % en los pacientes con astrocitoma pilocítico, de 70 % en los pacientes con astrocitoma difuso y de 33.3 % en los pacientes con astrocitoma anaplásico (p = 0.25). Por bajo y alto grado, la supervivencia a cinco años fue de 69 y 33. %, respectivamente (p = 0.483).

En cuanto a la localización, la supervivencia global de los pacientes a cinco años fue de 58.3 % en aquellos con astrocitoma supratentorial, de 66.7 % con infratentorial y de 57.1 % con astrocitoma de tallo cerebral (p = 0.86 %).

De acuerdo con el tipo de cirugía, la supervivencia a cinco años fue de 20 % en los pacientes a quienes se les realizó biopsia, de 76.2 % en los que se efectuó resección parcial y de 55.6 % en los que se llevó a cabo resección total (p = 0.0036).

Mediante hibridación genómica comparativa se encontró que 31 pacientes (88.57 %) presentaron alguna alteración en los cromosomas 1, 5, 9 y 18. La alteración del cromosoma 18 (ganancia o pérdida) se presentó en 23 pacientes (65.7 %); 17 presentaron alteraciones en el cromosoma 5 (48.5 %), 15 en el cromosoma 1 y 14 en el cromosoma 9. De los nueve pacientes con astrocitomas fibrilares, siete tuvieron alteración en el cromosoma 5 y de los seis con astrocitomas anaplásicos, cinco en el cromosoma 18. Las alteraciones cromosómicas de acuerdo con el grado histológico se muestran en la figura 2.

La supervivencia de acuerdo con la alteración del cromosoma 1 fue de 72.2 % en los pacientes que no presentaron alteración comparado con 52.9 % en quienes la presentaron. La supervivencia en los pacientes con alteración del cromosoma 5 fue de 61.5 % comparado con 59 %. Con alteración del cromosoma 18 fue de 62 % comparado con 58.3 %. Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

La media de alteraciones cromosómicas fue de 11, por lo que se realizaron curvas de supervivencia para los pacientes con 12 o más alteraciones cromosómicas. La supervivencia fue de 60 % comparado con 70 % de quienes presentaron menos de 11 (figura 3).

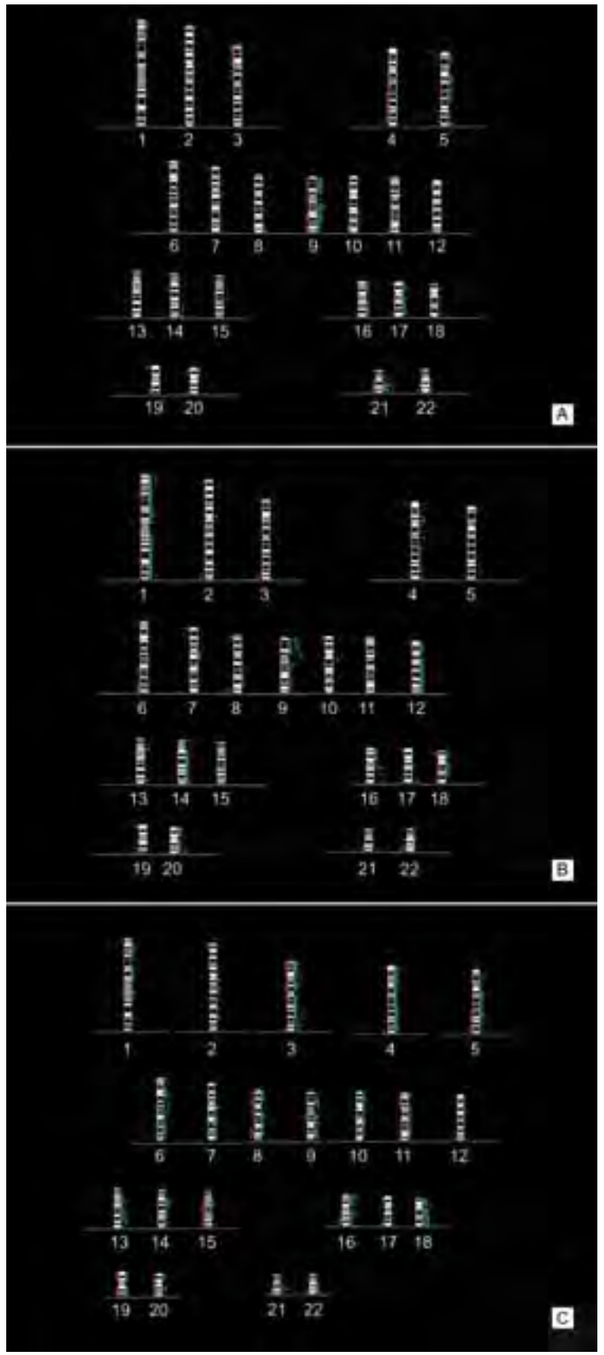


Figura 3 Resumen de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de astrocitoma. *A*) Astrocitomas pilocíticos. *B*) Astrocitomas difusos. *C*) Astrocitomas anaplásicos. En verde las ganancias y en rojo las pérdidas cromosómicas

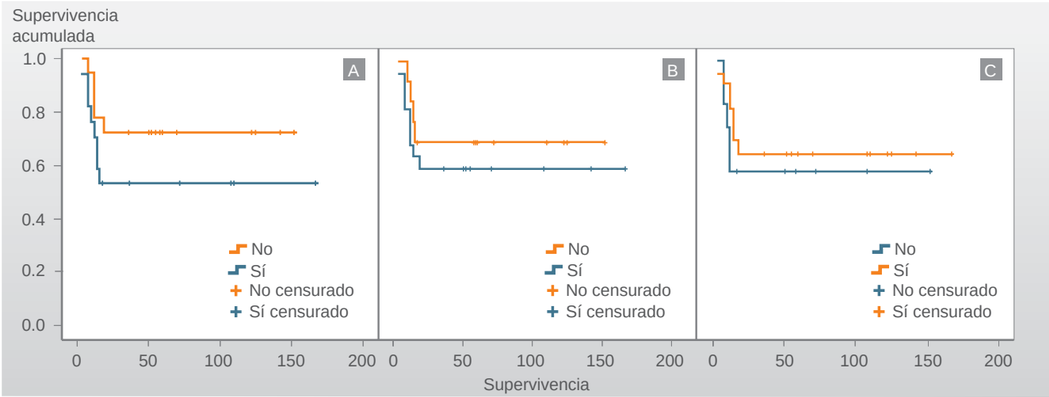


Figura 4 Supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de astrocitoma, de acuerdo con la alteración de cromosomas específicos *A*) Cromosoma 1. *B*) Cromosoma 5. *C*) Cromosoma 18

Discusión

La supervivencia de los pacientes con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central, en especial de aquellos con astrocitoma, ha mejorado en los últimos años debido a los avances en el tratamiento. Cada vez es más importante identificar los factores pronóstico de cada paciente para integrar un esquema terapéutico dirigido.

Las alteraciones cromosómicas en pacientes con astrocitomas han sido poco estudiadas, sobre todo en los pacientes pediátricos. En nuestra serie, las alteraciones cromosómicas más encontradas fueron en los cromosomas 1, 5, 9 y 18. Ward *et al.*,[11] al estudiar alteraciones cromosómicas mediante hibridación genómica comparativa, encontraron que los cromosomas 2, 6 y 7 fueron los más alterados; además, asociaron el número de alteraciones cromosómicas con la supervivencia: a mayor número de alteraciones cromosómicas, peor pronóstico. En el presente trabajo se observó que la mediana de alteraciones cromosómicas fue de 11 y que la supervivencia de los pacientes que presentaban más fue de 60 % comparado con 67 % de aquellos con menos alteraciones; aun cuando no hubo diferencia estadística, se observó significación clínica.

Cabe mencionar que el análisis citogenético mostró al menos una alteración cromosómica en 95 % de los pacientes, a diferencia de otros estudios en los que se observó hasta 71 % de alteraciones cromosómicas en el material tumoral. Hirose *et al.*[17] encontraron alteraciones en 83 % de los pacientes con astrocitoma de bajo grado, con una media de dos alteraciones por caso, muy similar a lo que informamos en esta serie, sin embargo, estas ocurrieron en diferentes cromosomas.

Por otra parte, al realizar el análisis de las alteraciones cromosómicas de acuerdo con la estirpe histológica de los tumores, los pacientes con astrocitoma difuso presentaron ganancia del cromosoma 9 con más frecuencia. Todos los pacientes con astrocitoma anaplásico presentaron alteraciones en el cromosoma 18 (pérdidas o ganancias). Estos resultados coinciden con los de Webs, quien reportó que los xantoastrocitomas pleomórficos presentan alteraciones del cromosoma 9. Por su parte, Jin *et al.*,[18] en 63 pacientes pediátricos con alteraciones cromosómicas, encontraron que los pacientes con astrocitomas anaplásicos presentaban pérdidas en los cromosomas 4 y 10.

La supervivencia, como ya se mencionó, fue más alta en los pacientes que presentaban más de 11 alteraciones cromosómicas. Al analizar la supervivencia por cromosomas alterados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con alteraciones en los cromosomas 1 y 18 tuvieron una supervivencia menor que quienes no las presentaron (figura 4). Jin *et al.*[18] también señalan que la ganancia del 1p se asocia con astrocitomas de bajo grado y que esta alteración podría contribuir a la patogénesis del tumor, sin embargo, no establecieron una asociación directa con la supervivencia.

Si bien en nuestra investigación no identificamos genes candidatos relacionados estadísticamente con la supervivencia de los pacientes, observamos que hubo relación clínica, por lo que consideramos importante buscar otros genes que pudieran contribuir con la evolución del paciente. Entre los cromosomas más afectados encontramos los siguientes:

- *Cromosoma 18*, en el que se encuentra la familia de los genes Bcl2, la cual controla la apoptosis, íntimamente relacionada con el proceso de carcinogénesis. Mediante estudios de proteómica se ha demostrado que *Bcl2* es un factor pronóstico para los pacientes con astrocitoma.
- *Cromosoma 9.* Se ha identificado que los pacientes con xantoastrocitoma pleómorfico frecuentemente presentan deleciones en 9p, que incluye a los genes *PTCH* y *TSC1.* El primero un receptor trasmembrana para la proteína de la vía de señalización de Hedgehog, importante en la inmortalización de la célula neoplásica. El *TSC1*, o proteína hamartina, ha sido relacionado con tumores de bajo grado en pacientes pediátricos.
- *Cromosoma 5.* Un gen candidato es *NAIP,* cuya proteína es inhibidora de la apoptosis neuronal.
- *Cromosoma 1.* La proteína MAP3K funciona como cinasa de señalización de la apoptosis y su alteración puede provocar persistencia de células neoplásicas y resistencia a la quimioterapia.

En este estudio encontramos que parece existir asociación entre la histología anaplásica y las alteraciones de los cromosomas 5 y 18 en los astrocitomas difusos, lo cual podría ser relevante en la población latinoamericana.

Si bien no existe un factor pronóstico biomolecular independiente que influya en la supervivencia de los pacientes con astrocitoma, la suma de los biomarcadores, alteraciones cromosómicas y cultivos celulares podría ayudar a elegir el tratamiento más adecuado en los pacientes con pronóstico adverso.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin. 2007; 25(4): 867-90, vii.
2. Cuevas-Urióstegui ML, Villasís-Keever MA, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología del cáncer en adolescentes. Salud Publica Mex. 2003;45(Supl 1):115-23.
3. Dirección General de Epidemiología. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad, regionalización 1993-1996 y mortalidad. Tendencias 1985-1995, México: Secretaría de Salud; 1998.
4. Gutmann D, James CD, Poyhonen J, Louis DN, Ferner R, Guha A, et al. Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. Neurology. 2003;61(10):1397-400.
5. López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Gascón-Lastiri G, Ortiz-Suárez L, Rivera-Márquez H, et al. Prognostic and survival factors among pediatric patients with ependymomas. Gac Med Mex. 2009;145(1):7-13.
6. Biegel JA. Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. Neuro-Oncology. 1999;1(2):139-51.
7. Rickert CH, Sträter R, Kaatsch P, Wassmann H, Jürgens H, Dockhorn-Dworniczak B, et al. Pediatric high-grade astrocytomaas show chromosomal imbalances distinct from adult cases. Am J Pathol. 2001;158(4):1525-32.
8. Shirahata M, Oba S, Iwao-Koizumi K, Saito S, Ueno N, Oda M, et al. Using gene expression profiling to identify a prognostic molecular spectrum in gliomas. Cancer Sci. 2009;100(1):165-172.
9. Neumann E, Kalousek DK, Norman MG, Steinbok P, Cochrane DD, Goddard K. Cytogenetic analysis of 109 pediatric central nervous system tumors. Cancer Genet Cytogenet. 1993;71(1):40-9.
10. Moscatello DK, Holgado-Madruga M, Godwin AK, Ramírez G, Gunn G, Zoltick PW, et al. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors. Cancer Res. 1995; 55(23):5536-9.
11. Ward SJ, Karakoula K, Phipps KP, Harkness W, Hayward R, Thompson D, et al. Cytogenetic analysis of paediatric astrocytoma using comparative genomic hybridisation and fluorescence in-situ hybridisation. J Neurooncol. 2010;98(3):305-18.
12. Pollack IF, Hamilton RL, Finkelstein SD, Campbell JW, Martínez AJ, Sherwin RN, The relationship between TP53 mutations and overexpression of p53 and prognosis in malignant gliomas of childhood. Cancer Res.1993;57(2):304-9.
13. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Citro G, Sauter G, DeVries S, Kerschmann R, et al. Identification of gain and losses of DNA sequences in primary bladder cancer by comparative genomic hybidation. Genes Chromosome Cancer. 1995;12(3):213-9.
14. Holland H, Koschny T, Ahnert P, Meixensberger J, Koschny R. WHO grade-specific comparative genomic hybridization pattern of astrocytoma - a meta-analysis. Pathol Res Pract. 2010;206(10):663-6.
15. Schröck E, Thiel G, Lozanova T, du Manoir S, Meffert MC, Jauch A, et al. Comparative genomic hybridization of human malignant gliomas reveals multiple amplification sites and nonrandom chromosomal gains and losses. Am J Pathol. 1994;144(6):1203-18.
16. Barrow J, Adamowicz-Brice M, Cartmill M, MacArthur D, Lowe J, Robson K. Homozygous loss of ADAM3A revealed by genome-wide analysis of pediatric high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine gliomas. Neuro Oncol. 2011;13(2):212-22.
17. Hirose Y, Aldape KD, Chang S, Lamborn K, Berger MS, Feuerstein BG. Grade II astrocytomas are subgroupedby chromosoma aberratios. Cancer Genet Cytogenet. 2003;142(1):1-7
18. Jin S, Sun C, Yu S, Wang Q, Wu W, Sun Y, Zhao W, An T. Chromosome DNA imbalances in human astrocytic tumors: A comparative genomic hybridization study of 63 Chinese patients. Pathol Res Pract. 2010;206(10):674-81.

La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos

Horacio Márquez-González,[a] Mireya Cleotilde Muñoz-Ramírez,[b] Miguel Ángel Ramírez-García,[c] María Fernanda Pineda-Frutos,[a] Claudia Hernández-Ramírez,[a] Antonio Rafael Villa-Romero,[d] Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola[e]

Hyperglycemia as a risk factor for mortality in critically ill neonates

Background: The sick neonate is susceptible to uncontrolled hyperglycemia by several factors. Our objective was to determine the mortality-predictive role of hyperglycemia in critically ill neonates.
Methods: A cohort study was conducted in neonates admitted during the first hour of life in the intensive care unit. Prenatal and perinatal variables were recorded including ventilatory management, comorbidities, arterial blood gas, blood chemistry and blood count. Serum glucose ≥ 126 mg/dL and ≥ 180 mg/dL was considered consistent with hyperglycemia in neonates born at term and preterm infants, respectively. The children were followed until discharge from the unit. Measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and frequencies for qualitative variables were obtained, as well as Kaplan-Meier curves. Association test using the chi-square test for exposed and non-exposed groups and Cox regression analysis was performed and risk calculation was made using the hazard ratio.
Results: Out of 146 patients, 16 died (10.7 %). Most common causes were respiratory distress syndrome, perinatal asphyxia, meconium aspiration and sepsis. Association was found between hyperglycemia and chest compression, metabolic acidemia, hyperlactatemia, mechanical ventilatory support, intraventricular hemorrhage and death.
Conclusions: Hyperglycemia was an independent risk factor for the prediction of death, with a likelihood of death of 56.8 % when it was present.

Keywords	Palabras clave
Hyperglycemia	Hiperglucemia
Perinatal mortality	Mortalidad perinatal
Intensive care	Cuidados intensivos
Newborn	Recién nacido

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

La hiperglucemia que se instaura en los adultos en estado crítico ha mostrado estar relacionada con el incremento de la morbilidad y la mortalidad.[1] La hiperglucemia también se observa en población pediátrica con trauma, sepsis, quemaduras o sometida a cirugía.[2]

En la etapa neonatal es una complicación común durante la primera semana de vida, frecuentemente relacionada con la corta edad gestacional y el bajo peso al nacimiento. Entre los mecanismos responsables están la infusión alta de glucosa, la nutrición parenteral excesiva y la respuesta metabólica al estrés,[3] probablemente secundaria a baja sensibilidad a la insulina en el hígado o a la inmadurez del páncreas.[4]

Existe discrepancia sobre los parámetros para definir a la hiperglucemia. Por un lado se han tomado valores de corte entre 125 y 150 mg/dL (de 7 a 8.3 mmol/L), parámetro derivado del estudios de neonatos a término.[5] Por otro lado, una definición funcional toma en cuenta la capacidad de mantener el metabolismo cerebral en situaciones de estrés, en cuyo caso los neonatos que presenten glucosuria con diuresis osmótica y deshidratación podrían ser manejados con insulina.[6]

Los riesgos relacionados con la hiperglucemia neonatal incluyen muerte,[7] hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, alteraciones en el sistema nervioso central,[8] displasia broncopulmonar y estancia hospitalaria prolongada. Asimismo, se ha informado un incremento en la prevalencia de retinopatía del prematuro en neonatos con muy bajo peso al nacimiento.[9]

La prevalencia de esta entidad es variable, sin embargo, en una investigación en la que se valoraron 188 neonatos con muy bajo peso al nacimiento se encontró que durante la primera semana de vida 80 % presentó hiperglucemia (> 145 mg/dL en más de 10 % del tiempo) y que 32 % presentaba cifras > 180 mg/dL.[10]

En los últimos tiempos, el estudio de los factores que desempeñan un papel determinante en el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos y en aquellos en etapa neonatal ha sido del interés de la comunidad médica. Por ello, un estudio comparativo que relacione el efecto de la hiperglucemia en neonatos con otros factores de riesgo para mortalidad permitirá al clínico ponderar los posibles efectos de esta complicación y el establecimiento de un tratamiento oportuno. Con el objetivo de determinar el papel de la hiperglucemia como un factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos, se decidió realizar un estudio de cohorte en un hospital de referencia del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal.

[a]Servicio de Hospitalización
[b]Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica
[c]Servicio de Genética
[d]Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México
[e]Dirección de Investigación y Educación en Salud

[a,b,c,e]Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Horacio Márquez-González
Teléfono: (55) 3754 1562
Correo electrónico: horaciomarquez84@hotmail.com

Resumen

Introducción: el neonato enfermo es susceptible al descontrol de la glucosa por varios factores. Nuestro objetivo fue determinar el papel predictor de mortalidad de la hiperglucemia en neonatos críticamente enfermos.
Métodos: se realizó un estudio de cohorte en neonatos que durante la primera hora de vida ingresaron a cuidados intensivos. Se registraron variables prenatales, perinatales, manejo ventilatorio, comorbilidades, gasometría arterial, química sanguínea y biometría hemática. Se consideró que la glucosa sérica ≥ 126 y ≥ 180 mg/dL indicaba hiperglucemia en los neonatos a término y en los pretérmino, respectivamente. Se realizó seguimiento hasta el egreso de la unidad. Se obtuvieron medidas de dispersión y de tendencia central para las variables cuantitativas y frecuencias para las cualitativas, así como curvas de Kaplan-Meier. Se realizó prueba de asociación por χ^2 para los grupos expuestos y no expuestos, análisis de regresión de Cox y cálculo de riesgo por *hazard ratio*.
Resultados: de 146 pacientes, fallecieron 16 (10.7 %). Las principales causas fueron síndrome de dificultad respiratoria, asfixia perinatal, aspiración de meconio y sepsis. Se encontró asociación entre hiperglucemia y compresión torácica, acidemia metabólica, hiperlactatemia, asistencia mecánica ventilatoria, hemorragia intraventricular y muerte.
Conclusiones: la hiperglucemia fue un factor de riesgo independiente para predecir muerte, con probabilidad de muerte de 56.8 % cuando se encontró presente.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte en un hospital general de zona de Distrito Federal que atiende a población materno-infantil. Los criterios de inclusión fueron que el nacimiento ocurriera en el hospital y que el ingreso a la unidad de cuidados intensivos aconteciera durante la primera hora de vida. Se excluyeron los neonatos trasladados a otro hospital, que ingresaron referidos de otras unidades o del área de cunero o a quienes se les administró una carga de glucosa antes del ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Fueron eliminados del estudio los neonatos en quienes no se dispuso de una muestra durante la primera hora de vida o cuya información fuera insuficiente.

El ingreso a la unidad de cuidados intensivos durante los primeros 60 minutos de vida se consideró como el tiempo inicial de la cohorte; el seguimiento concluyó con el fallecimiento o el egreso al cunero patológico o al área de crecimiento y desarrollo.

La logística fue la siguiente: al ingreso a la unidad de tococirugía, la madre fue interrogada para recolectar la información sobre sus datos generales: número de embarazos, vía de nacimiento de los hijos anteriores, presencia de amenaza de aborto o parto pretérmino, infecciones o sangrado durante cada uno de los trimestres, número de consultas prenatales y desarrollo de comorbilidades como diabetes gestacional o preeclampsia.

La información sobre la vía de nacimiento, edad gestacional (estimada por Capurro para mayores de 32 semanas y por Ballard para mayores de 26 semanas), calidad de la reanimación (Apgar, Silverman-Andersen, necesidad de presión positiva con bolsa, compresiones torácicas o uso de aminas vasoactivas) fue obtenida del médico pediatra que recibió al neonato.

Al ingreso a la unidad de cuidados intensivos se obtuvo sangre arterial para la realización de gasometría, biometría hemática y química sanguínea. Se registraron el modo y los parámetros de ventilación.

Médicos adscritos y residentes ajenos a la investigación llevaron a cabo el seguimiento de los pacientes. Se tomaron los egresos de los censos diarios del hospital y los diagnósticos de defunción se obtuvieron del certificado de defunción.

En el grupo expuesto se consideró que los neonatos a término presentaban hiperglucemia si al ingreso a la unidad de cuidados intensivos presentaban cifras ≥ 126 mg/dL y en los neonatos pretérmino si sus cifras eran ≥ 180 mg/dL.

Se consideraron otras variables de riesgo ya identificadas en la literatura como prematurez, aspiración de meconio, Apgar < 6 puntos al minuto 5, prueba de Silverman-Andersen > 3 puntos, requerimiento de presión positiva y de compresiones torácicas durante los primeros minutos de reanimación, acidemia metabólica, lactato sérico > 3 mmol/L, sepsis neonatal temprana e índice de oxigenación < 200 mm Hg.

Para el análisis estadístico se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana y moda), de dispersión (desviación estándar, mínimos y máximos) y de incidencia acumulada (casos incidentes/población libre de muerte al final de seguimiento).

Para comparar las diferencias entre los grupos expuesto y no expuesto se realizó prueba de asociación con χ^2 en las variables cualitativas y con *t* o *U* de Mann-Whitney en las variables cuantitativas, dependiendo de la distribución de la curva. Para determinar

la independencia de las variables como predictoras de mortalidad se realizó análisis de regresión de Cox con método *forward long-rank* y se ajustó el riesgo por *hazard ratio* (HR).

Con las variables dependientes resultantes se aplicó el método de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de supervivencia; su significación se determinó por el método de Breslow-Day.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 15.

Resultados

En el hospital de referencia donde se realizó el estudio, de enero de 2010 a enero de 2011 se atendieron 7300 nacimientos, de los cuales 181 ameritaron manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales. La cohorte quedó integrada por 146 pacientes (10 fallecieron antes de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, ocho fueron referidos de otras unidades, cinco ingresaron después de la primera hora, seis recibieron una carga de glucosa antes de los exámenes de laboratorio y en seis no se dispuso de los datos completos). Se registraron 16 defunciones en el periodo.

De los pacientes incluidos, 88 (60 %) fueron varones, la mediana de la edad gestacional fue de 33 semanas (de 26 a 42) y la talla fue de 43 cm (de 39 a 55).

Durante la reanimación, 88 pacientes (60 %) ameritaron apoyo con bolsa reservorio, 11 (7.5 %) compresión torácica y cuatro (3 %), aminas vasoactivas.

Cuadro I Diferencias entre neonatos críticamente enfermos con hiperglucemia y sin hiperglucemia

	Sin hiperglucemia (*n* = 105)		Con hiperglucemia (*n* = 41)		*p**
	n	%	*n*	%	
Preeclampsia	14	13	8	20	0.2
Amenaza de parto pretérmino	7	6	4	10	0.3
Sexo masculino	62	58	26	65	0.3
Infecciones prenatales	16	15	7	17	0.4
Mala calidad de control prenatal	2	2	2	5	0.9
Prematurez	86	81	29	72	0.1
Reanimación					
Apgar < 6 puntos	10	9	8	20	0.07
Silverman y Andersen > 6 puntos	54	51	24	60	0.2
Presión positiva	59	55	28	70	0.08
Compresiones torácicas	5	5	6	15	0.04
Aminas vasoactivas	2	2	2	5	0.9
Metabólicas y ventilatorias					
Acidemia metabólica	39	36	24	60	0.01
Lactato sérico > 3 mmol/L	29	27	21	52	0.004
Plaquetopenia < 100 000 células/mm^3	9	8.5	6	15	0.1
Índice de oxigenación < 200 mm Hg	85	80	35	87	0.2
CPAP nasal	41	38	19	47	0.2
Ventilación mecánica asistida	53	50	27	68	0.04
Diagnósticos de ingreso					
Síndrome de deficiencia respiratoria	29	27	17	42	0.06
Neumonía intrauterina	9	8.5	7	17	0.1
Sepsis	20	18	12	30	0.1
Enterocolitis	5	5	5	13	0.1
Hemorragia intraventricular	3	3	10	24	0.001
Defunción	6	6	10	25	0.002

*χ^2
CPAP = presión positiva continua en la vía aérea

Los diagnósticos por los que se solicitó el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales fueron síndrome de dificultad respiratoria en 46 neonatos (31 %), asfixia perinatal en 53 (36 %), aspiración de meconio en dos (3 %) y sepsis temprana en 32 (22 %).

Del total, 80 neonatos (60 %) ameritaron apoyo con ventilación mecánica asistida.

La mediana de estancia intrahospitalaria fue de seis días (de 1 a 106). Se registraron 16 defunciones, que correspondieron a una incidencia acumulada de 10.7 muertes por cada 100 pacientes; las principales causas fueron hipertensión pulmonar y membrana hialina (37 %), choque séptico (37 %) y enterocolitis necrosante (26 %).

Al realizar las asociaciones entre el grupo expuesto y el no expuesto se encontró significación estadística en compresión torácica, cinco pacientes (5 %) comparados con seis (15 %), $p = 0.04$; acidemia metabólica, 39 (36 %) comparados con 24 (60 %), $p = 0.01$; hiperlactatemia, 29 (27 %) comparados con 21 (52 %), $p = 0.004$; ventilación mecánica asistida, 53 (50 %) comparados con 27 (68 %), $p = 0.04$; y defunción, seis (6 %) comparados con 10 (25 %), $p = 0.002$ (cuadro I). La mediana de la estancia intrahospitalaria de los pacientes con hiperglucemia fue de seis días (de dos a 40) comparados con cuatro días (de dos a 106) de los pacientes que no la presentaron ($p = 0.2$).

Al relacionar las mismas variables con la mortalidad se identificaron cuatro factores de riesgo independientes: prematurez (HR = 6.9, IC 95 % = 1.2-61), acidemia metabólica (HR = 3.4, IC 95 % = 1.8-18), hiperlactatemia (HR = 22.5, IC 95 % = 5.6-90) e hiperglucemia (HR = 16.2, IC 95 % = 1.4-78).

Respecto a la supervivencia global, los pacientes sin hiperglucemia presentaron una probabilidad libre de muerte de 90 % comparado con 56.8 % de los neonatos que presentaron hiperglucemia al ingreso a la unidad ($p < 0.0001$) (figura 1).

Discusión

La cohorte compuesta por 146 neonatos presentó una mortalidad de 10.7 %, semejante a la informada en otras unidades.[11]

También semejante a la casuística mundial, las principales causas de muerte correspondieron a morbilidades propias de la prematurez como síndrome de deficiencia respiratoria, asfixia perinatal, aspiración de meconio y sepsis temprana.[12]

La hiperglucemia como principal factor de exposición tuvo asociación estadísticamente significativa con la reanimación mediante compresión torácica, hiperlactatemia y acidemia metabólica.

Cuadro II Análisis de factores asociados con mortalidad en neonatos críticamente enfermos con hiperglucemia y sin hiperglucemia

	Vivos (*n* = 130)		Muertos (*n* = 16)		RM (intervalo de confianza de 95 %)	HR (intervalo de confianza de 95 %)
	n	%	*n*	%		
Prematurez	86	81	12	75	1.3 (0.2-1.4)	6.9 (1.2-61)*
Reanimación						
Apgar < 6 puntos	12	9	6	37	5.9 (1.8-19)¶	ns
Presión positiva	72	55	15	98	12 (1.5-94)‡	ns
Compresiones torácicas	7	5	4	25	3.5 (1-12.4)*	ns
Metabólicas y ventilatorias						
Acidemia metabólica	51	39	12	75	4.5 (1.4-15)‡	3.4 (1.8-18)*
Hiperglucemia	30	23	10	62	5.5 (1.8-16)‡	16.2(1.4-78)*
Lactato > 3 mmol/L	35	26	15	93	40 (5.8-319)¶	22.5 (5.6-90)*
Plaquetopenia < 100 000 células/mm^3	10	7	5	31	1.9 (0.6-5.7)†	ns
Índice de oxigenación < 200 mm Hg	104	80	15	94	1.1 (1-1.2)*	ns
CPAP nasal	60	46	1	6	0.8 (0.7-0.9)¶	ns
Ventilación mecánica asistida	64	49	16	100	1.2 (1.1-1.3)¶	ns

*$p < 0.05$, †$p < 0.01$, ‡$p < 0.001$, ¶$p < 0.0001$
RM = razón de momios, HR = hazard ratio, CPAP = presión positiva continua en la vía aérea, ns = no significativo

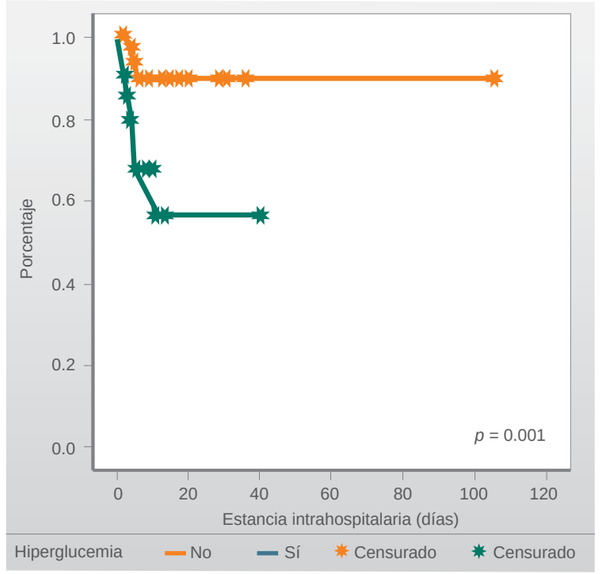


Figura 1 Probabilidad de estar libre de muerte en neonatos con hiperglucemia y críticamente enfermos

Consideramos que estos resultados pueden estar condicionados por la propia situación mórbida de estos recién nacidos que presentan circunstancias que exacerban la hipoxia. Un estado de hipoxemia sostenida estimula la secreción de hormonas contrarreguladoras y, consecuentemente, la elevación de la glucosa sérica.[13] De manera simultánea se llevan a cabo procesos anaerobios para la producción de energía[14] que generan como producto final la elevación del lactato,[15] uno de los principales condicionantes del desarrollo de acidemia metabólica de brecha aniónica elevada.[16]

También identificamos asociación de la hiperglucemia con hemorragia intraventricular, asistencia mecánica ventilatoria y muerte, desenlaces previamente descritos en amplias series de neonatos con características semejantes a los de nuestra cohorte.[17,18] A diferencia de los resultados de otras investigaciones, no encontramos asociación con enterocolitis necrosante,[19] retinopatía del prematuro[20] ni estancia hospitalaria prolongada.

La relación entre hiperglucemia y mortalidad en la edad pediátrica ha cobrado relevancia en los últimos años y es suficientemente clara en pacientes pediátricos, como lo reportan Hirshberg *et al.*[21] en 863 sujetos y Klein *et al.*[22] en 1500 pacientes que fueron atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Al realizar el análisis de regresión de Cox de todos los predictores de mortalidad, encontramos independencia en las variables de prematurez, acidemia metabólica, hiperlactatemia e hiperglucemia.

La prematurez es conocida como una de las principales causas de muerte en los neonatos y en los niños menores de un año de vida.[23] La hiperglucemia, hiperlactatemia y acidemia metabólica son parte de una serie de predictores vinculados con el estrés metabólico al que se ve sometido el neonato, y que de persistir ocasiona disfunción orgánica. Este proceso ha sido ya descrito en pacientes adultos que ingresan a las unidades de urgencias con incremento en estas variables y ha sido relacionado con la muerte.[24]

El fin último de esta evidencia es justificar una intervención temprana que reduzca la mortalidad. Sinclair *et al.*[25] publicaron un metaanálisis acerca de la infusión de insulina en neonatos con peso < 1500 g e hiperglucemia. Concluyeron que es necesaria la realización de estudios con grupos más grandes de pacientes en los que se observen desenlaces a largo plazo en el neurodesarrollo.

Conclusiones

Algunas fortalezas de nuestro estudio fueron la inclusión de neonatos de todas las edades gestacionales y peso > 1500 g, que los criterios de hiperglucemia abarcaron ambos grupos susceptibles (pretérmino y término) y que la hiperglucemia fue un factor riesgo de mortalidad estadísticamente significativo independiente de otros factores asociados (perinatales, bioquímicos y ventilatorios).

Estamos conscientes que nuestro trabajo presenta debilidades como un tamaño pequeño de muestra, considerando todos los factores de riesgo investigados, la probabilidad de sesgo en la clasificación de algunas variables de desenlace, como los diagnósticos de ingreso y defunción, ya que fue realizada por los médicos tratantes al momento de la recepción a la unidad de cuidados intensivos neonatales, así como un sesgo por confusión debido a que la medición de la glucosa sérica se realizó en una sola determinación y no hubo otras subsecuentes para documentar su permanencia.

A manera de síntesis consideramos conveniente puntualizar acerca de algunos de nuestros hallazgos:

- La mortalidad en nuestra cohorte fue de 10.7 %
- Las principales causas de muerte fueron el síndrome de deficiencia respiratoria, la asfixia perinatal, la aspiración de meconio y la sepsis temprana.
- La hiperglucemia se presentó en 72 % de los pacientes.
- Existió asociación significativa entre hiperglucemia y asistencia con compresión torácica durante la reanimación, hiperlactatemia, academia metabólica, asistencia mecánica ventilatoria, hemorragia intraventricular y muerte.
- La hiperglucemia, hiperlactatemia, prematurez y academia metabólica fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad.
- El *hazard ratio* ajustado de la hiperglucemia fue de 16.2 (1.4-78).
- La probabilidad de muerte de los neonatos con hiperglucemia fue de 56.8 %.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc. 2003;78(12):1471-8.
2. Melo JR, Reis RC, Lemos Jr LP, Coelho HM, Almeida CE, Oliveira-Filho J. Hyperglycemia in pediatric head trauma patients: A cross-sectional study. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(3B):804-6.
3. Sunehag AL, Treuth MS, Toffolo G, Butte NF, Cobelli C, Bier DM, et al. Glucose production, gluconeogenesis, and insulin sensitivity in children and adolescents: An evaluation of their reproducibility. Pediatr Res. 2001;50(1):115-23.
4. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: What to know, what to do. Early Hum Dev. 2011;87 Suppl 1:S19-22.
5. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. Pediatrics. 2006;118(5):1811-8.
6. Falcao MC, Ramos JL. Hiperglicemia e glicosuria em recem-nascidos pre-termo recebendo glicose parenteral: influencia do peso, idade gestacional e velocidade de infusao. J Pediatr (Rio J). 1998;74(5):389-96.
7. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. J Perinatol. 2006;26(12):730-6.
8. Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J, Tessma MK, Norman M, Adén U, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. Pediatrics. 2010;125(3):e584-91.
9. Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Biol Neonate. 2006; 89(1):56-9.
10. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: Cohort analyses of the NIRTURE Study. J Pediatr. 2010;157(5):715-9e1-3.
11. Wilkinson DJ, Fitzsimons JJ, Dargaville PA, Campbell NT, Loughnan PM, McDougall PN, et al. Death in the neonatal intensive care unit: Changing patterns of end of life care over two decades. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(4):F268-71.
12. Islas-Domínguez LP, González-Torres P, Cruz-Díaz J, Verduzco-Gutiérrez M. Prematuro tardío: Morbilidad y mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev Med Hosp Gen Mex. 2013; 76(1):29-33.
13. Desai D, March R, Watters JM. Hyperglycemia after trauma increases with age. J Trauma. 1989;29 (6):719-23.
14. Schwarts R, Cowett R. Glucose homeostasis in the neonate and infant. Nestle Nutrition Workshop Series. 1987;2:25-37.
15. Tejerina MH, Castillo DC. Hiperglucemia de estrés en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2003;74(1):31-6.
16. Ratanarat R, Sodapak C, Poompichet A, Toomthong P. Use of different approaches of acid-base derangement to predict mortality in critically ill patients. J Med Assoc Thai. 2013;96 Suppl 2:S216-23.
17. Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10 % dextrose infusion. Am J Dis Child. 1985;139(8):783-6.
18. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360(13):1283-97.
19. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: Urgent need to modify practice. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008;32(2):140-4.
20. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård AL, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-I deficit. Pediatrics. 2006;117(6):1930-8.
21. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(4):361-6.
22. Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit . J Pediatr. 2008;153(3):379-84.
23. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2004;329(7467):675-8.
24. Green JP, Berger T, Garg N, Horeczko T, Suarez A, Radeos MS, et al. Hyperlactatemia affects the association of hyperglycemia with mortality in non-diabetic adults with sepsis. Acad Emerg Med. 2012; 19(11):1268-75.
25. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Intervenciones para la prevención de la hiperglucemia neonatal en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. Biblioteca Cochrane Plus. 2009 Jul 8;(3):CD007615. Texto libre en http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID= 8871956&DocumentID=CD007615

El registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos
Distancia interelectrodos en niños sanos

Jaime Arango-Aguilar,[a] María Inés Fraire-Martínez,[a]
Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola[b]

The record of sensitive nerve action potentials. Interelectrode distance in healthy children

Background: Studies in adults show that with a 3 or 4 cm distance between active and reference electrodes, maximum amplitude and latency values of sensitive nerve action potentials are obtained. The purpose of this study was to identify, in healthy children, the interelectrode distances at which the amplitude and peak latency do not differ significantly from those obtained with the intereletrode distance at which the maximum values are obtained.
Methods: Four reference electrodes were placed at 1, 2, 3 and 4 cm distance from the active electrode. The electrode signal was recorded simultaneously with a physical jumper between the four channels. A sample of 66 median nerves was analyzed in children aged 5 to 9 years. Amplitude and latency maximum values were obtained with an interelectrode distance of 4 cm. Values obtained with 4 cm were compared against those obtained with 1, 2 and 3 cm interelectrode distances.
Results: Amplitude values did not show significant difference with 3 and 4 cm interelectrode distances (p = 0.216). With regard to latency, the values did not indicate significant difference with the 4 and 3 cm interelectrode distances (p = 0.266).
Conclusions: The amplitude increase resulting from interelectrode distance augmentation is not influenced by the peripheral nerve growth process in children. The optimal distance for the record of the nerve potential actions was similar to that seen in adults.

Keywords	Palabras clave
Electrodes	Electrodos
Action potentials	Potenciales de acción
Amplitude	Amplitud

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

Los potenciales de acción nerviosos sensitivos (PANS) son un registro de la actividad eléctrica de un nervio que se obtiene al administrar un estímulo eléctrico sobre el trayecto de un nervio sensitivo. Diversos estudios en adultos han mostrado que con 3 a 5 cm de distancia entre los electrodos se obtienen los valores máximos para la amplitud y la latencia.

En 25 sujetos sanos, Varghese y Rogoff[1] estudiaron PANS ortodrómicos y antidrómicos con 1 y 5 cm de distancia entre los electrodos de registro y referencia. Encontraron que a 5 cm se obtenía el valor máximo para la latencia pico y que la amplitud no se incrementaba después de 3 cm, por lo que recomendaron una distancia ≥ 3 cm entre los electrodos. Dumitru y Walsh[2] demostraron que 4 cm entre los electrodos es la distancia óptima para el registro de los PANS y los potenciales de acción musculares compuestos (PAMC), ya que se registra la amplitud máxima. Wee y Ashley,[3] al evaluar el efecto de la distancia entre los electrodos en el registro de PANS en 15 adultos sanos, encontraron que con ≥ 4 cm de distancia entre los electrodos se alcanzan los valores máximos para latencia y amplitud sin que se observe incremento adicional. Hasegawa *et al*.[4] estudiaron los PANS en 12 nervios medianos sanos con las técnicas ortodrómica y antidrómica, con 1 a 5 cm de distancia entre los electrodos. Encontraron que la amplitud máxima se obtiene con > 3 cm, por lo que concluyeron que es la distancia mínima que debe utilizarse para obtener la mayor amplitud y la mejor definición de los picos.

Van Evanoff y Buschbacher[5] demostraron que con el electrodo de barra de 3 y 4 cm, respectivamente, la variabilidad de los PANS y PAMC es insignificante en cuanto a la latencia y que la amplitud es discretamente mayor con 4 cm de distancia entre los electrodos, aunque dicha diferencia es clínicamente insignificante. Plastaras *et al*.[6] analizaron las diferencias en la medición del potencial sensitivo de acción en el nervio sural en 22 adultos sanos al colocar los electrodos a una distancia de 3 y 4 cm; encontraron que las diferencias en la latencia pico y la amplitud no fueron significativas. Los estudios citados coinciden en que el incremento en la distancia entre los electrodos se correlaciona con el aumento en la latencia y la amplitud.

[a]Departamento de Neurofisiología Clínica
[b]Dirección de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Jaime Arango-Aguilar
Teléfono: (55) 4371 9288
Correo electrónico: dr.jarango@gmail.com

Resumen

Introducción: estudios en adultos muestran que con 3 o 4 cm de distancia entre los electrodos activo y de referencia se obtienen los valores máximos de amplitud y latencia de los potenciales de acción nerviosos sensitivos. El objetivo de este estudio fue identificar en niños sanos, las distancia entre los electrodos con la cual los valores de amplitud y latencia pico no difieren significativamente de los obtenidos con la distancia entre los electrodos a la cual se obtienen los valores máximos.
Métodos: se colocaron cuatro electrodos de referencia a 1, 2, 3 y 4 cm del electrodo activo. La señal del electrodo activo se registró simultáneamente con un puente físico entre los cuatro canales. Se analizó una muestra de 66 nervios medianos en niños de cinco a nueve años. Los valores máximos de amplitud y latencia se obtuvieron con 4 cm entre los electrodos. Se compararon los valores obtenidos con 4 cm entre los electrodos y con 1, 2 y 3 cm.
Resultados: los valores de la amplitud no mostraron diferencia significativa con las distancias de 4 y 3 cm (p = 0.216). En la latencia, los valores tampoco indicaron diferencia significativa con las distancias entre los electrodos de 4 y 3 cm (p = 0.266).
Conclusiones: el aumento en la amplitud producido por el incremento de la distancia entre los electrodos no está influido por el proceso de crecimiento del nervio periférico en el niño. La distancia óptima para el registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos en los niños fue similar a la de los adultos.

Si bien se considera que a la edad de cinco años ha finalizado el proceso de mielinización del sistema nervioso periférico, los valores de la velocidad de la conducción nerviosa, latencia y amplitud son diferentes en niños y adultos. Estas diferencias se atribuyen a las diferencias de la talla, así como al proceso de crecimiento de las fibras nerviosas, las cuales alcanzan su diámetro, densidad y distancia internodal máximos después de los 10 años de edad. Dado que el diámetro de las fibras y la distancia internodal son menores, se esperaría que los valores de la latencia sean mayores en los niños y que los de la amplitud sean menores en comparación con los identificados en los adultos.[7,8] A pesar de ello, para colocar los electrodos en los niños se utilizan las mismas distancias que para los adultos.[9,10]

El propósito de este estudio fue determinar en niños sanos de cinco a nueve años de edad, la distancia óptima entre los electrodos para el registro de PANS, es decir, con la cual los valores de la amplitud y la latencia pico no difieren significativamente de los obtenidos con la distancia entre los electrodos a la cual se obtienen los valores máximos.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental transversal prolectivo analítico, no aleatorizado, con muestreo consecutivo. El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se incluyeron niños sanos de cinco a nueve años de edad, de uno y otro sexo, con exploración neurológica normal, neurodesarrollo normal y sin antecedentes de enfermedad o lesión en el sistema nervioso central ni en el periférico. Se excluyeron los niños con antecedente familiar de neuropatías hereditarias, enfermedades neuromusculares y enfermedades neurodegenerativas.

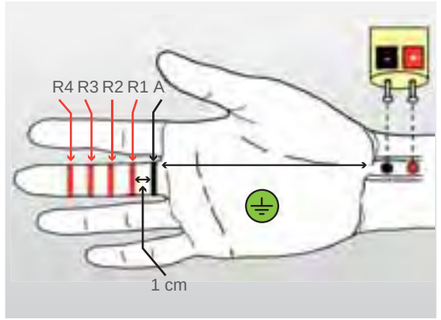


Figura 1 Técnica antidrómica modificada para el registro simultáneo de los potenciales de acción nerviosos sensitivos en cuatro canales

Se eliminaron del estudio los pacientes que presentaron resultados compatibles con neuropatía (un caso) y los que no fueron llevados a la medición (tres casos).

Para el registro se utilizó un equipo Nicolet Viking Quest®. Se colocaron electrodos de anillo en el dedo medio de ambas manos, el activo en la base y los de referencia a 1, 2, 3 y 4 cm del activo, conectados a los canales 1, 2, 3 y 4, respectivamente (figura 1). Se colocaron puentes físicos en los conectores del electrodo activo entre los canales 1, 2, 3 y 4, lo cual permitió ingresar simultáneamente el valor del electrodo activo en los cuatro canales para compararlo con los obtenidos con cada uno de los electrodos de

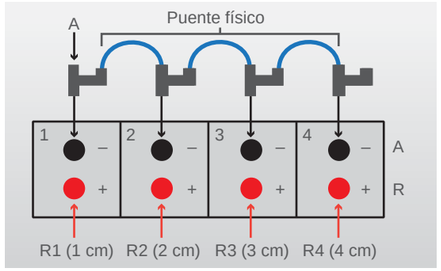
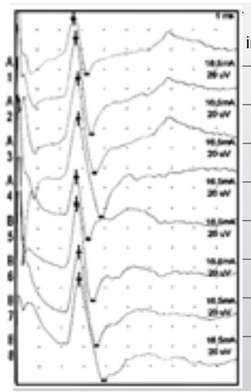


Figura 2 Montaje sobre el amplificador para el registro simultáneo de potenciales de acción nerviosos sensitivos en cuatro canales



Distancia interelectrodo	Latencia pico (ms)	Amplitud (µV)	Velocidad de conducción (m/s)
A1: 1 cm	2.6	58	42
A2: 2 cm	2.7	98	41
A3: 3 cm	2.8	96	39
A4: 4 cm	2.8	99	39
B1: 1 cm	2.7	62	41
B2: 2 cm	2.7	99	41
B3: 3 cm	2.8	96	39
B4: 4 cm	2.8	105	39

Figura 3 Conjunto de potenciales obtenidos. Los canales 1 a 4 representan las mediciones en el nervio mediano izquierdo y del 5 al 8, en el derecho

referencia (figura 2). La plantilla con la se obtuvieron los potenciales se muestra en la figura 3.

El sitio de estimulación se ubicó a 11 cm del electrodo activo sobre el trayecto del nervio mediano, se utilizaron filtros bajos de 2 Hz y altos de 3000 Hz, con velocidad de barrido de 1 ms/división y sensibilidad de 20 µV/división; el estímulo administrado fue antidrómico, con ancho de pulso de 100 ms e intensidad superior a 10 mA, la cual se aumentó progresivamente hasta obtener los PANS con la mayor amplitud posible.

Se denominó *distancia entre los electrodos* a la distancia en centímetros entre el electrodo activo y el electrodo de referencia. Se definió como *distancia máxima* entre los electrodos a aquella con la cual se obtuvieron los valores máximos de la amplitud y de la latencia pico. La *distancia óptima entre los electrodos* se definió como aquella con la cual los valores de amplitud y latencia no variaban de manera significativa al compararlos con los obtenidos con la distancia máxima entre los electrodos.

Con Anova se compararon las medias de la amplitud entre los cuatro grupos; con la prueba T3 de Dunnet se ponderó la diferencia de medias de la distancia entre los electrodos observada con 4 cm al compararla con 1, 2 y 3 cm.

Para el análisis de la latencia pico entre los cuatro grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para determinar la diferencia de la mediana con 4 cm de distancia entre los electrodos al compararla con la mediana obtenida con 1, 2 y 3 cm de distancia entre los electrodos se aplicó la prueba de Wilcoxon. Las pruebas fueron seleccionadas de acuerdo con el tipo de distribución, para lo cual se empleó la prueba de Smirnov-Kolmogorov.

Cuadro I Datos demográficos de niños en quienes se determinaron potenciales de acción nerviosos sensitivos

Edad en años	Mujeres		Hombres		Total	
	n	%	*n*	%	*n*	%
5	3	9.1	3	9.1	6	18.2
6	1	3.0	2	6.1	3	9.1
7	4	12.1	6	18.2	10	30.3
8	3	9.1	5	15.2	8	24.2
9	4	12.1	2	6.1	6	18.2
Total	15	45	18	55	33	100

Resultados

Se integró una muestra de 66 nervios medianos procedentes de 33 pacientes, de los cuales 15 eran mujeres (45.5 %) y 18 eran hombres (54.5 %); la edad fue de 7.15 años ± 1.35 (cuadro I). Los valores máximos de amplitud y latencia pico se obtuvieron con 4 cm de distancia entre los electrodos.

Con Anova se encontró una diferencia significativa entre las medias de la amplitud en los cuatro grupos de distancia entre los electrodos ($p < 0.0000$). La prueba T3 de Dunnet mostró diferencia estadísticamente significativa entre las medias obtenidas con 1 y 2 cm de distancia entre los electrodos y la obtenida con 4 cm ($p < 0.000$ y 0.029, respectivamente). No hubo diferencia significativa de las medias entre 3 y 4 cm ($p = 0.216$).

La prueba de Kruskal-Wallis mostró una diferencia significativa de las medianas de la latencia pico entre los cuatro grupos según la distancia entre los electrodos ($p = 0.000$). La prueba de Wilcoxon mostró una diferencia significativa entre las medianas de 1 y 2 cm de distancia entre los electrodos comparadas con la obtenida con 4 cm ($p = 0.000$ y 0.013, respectivamente). No se identificó diferencia significativa entre 3 y 4 cm ($p = 0.266$). Los resultados se describen en el cuadro II.

Discusión

La obtención simultánea de los potenciales para cada distancia entre los electrodos eliminó la variabilidad que se observa en los PANS cuando se aplican estímulos repetidos, ya que la morfología de estos tiende a ser inestable. El tamaño de la muestra no permitió realizar un análisis estratificado para determinar diferencias entre hombres y mujeres, ni entre los diferentes grupos de edad.

No existió diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos en la latencia pico con 3

Cuadro II Análisis de distancia entre los electrodos por cada variable en niños en quienes se determinaron potenciales de acción nerviosos sensitivos*

	Distancia entre los electrodos (cm)					
	1	2	3	4	Estadístico	*Pos hoc*
Amplitud† (mV)	40.9 ± 14.9	73.7 ± 21.9	76.8 ± 22.2	85.2 ± 24.2	56.295 (0.000)	4 = 3 (0.216), 4 > 2 (0.029), 4 > 1 (0.000)
Latencia pico (ms)‡	2.7	2.7	2.8	2.8	16.775 (0.001)	4 = 3 (0.266), 4 > 2 (0.013), 4 > 1 (0.000)

*66 nervios medianos, †Media ± 1 DE/F de Anova y prueba T3 de Dunett, ‡Mediana/Kruskal-Wallis y prueba de Wilcoxon

y 4 cm ($p > 0.266$), sin embargo la diferencia en las medianas al comparar 2 y 3 cm con 4 cm de distancia fue de solo 0.1 ms. Los resultados son similares a los informados por otros autores que mencionan que las diferencias de latencia atribuibles a la distancia entre los electrodos no tienen impacto clínico significativo.[3-6] Dada que las variaciones fueron muy pequeñas, la distancia óptima debe basarse en las diferencias observadas en la amplitud. Podemos considerar que la latencia pico es una variable en la que la distancia entre los electrodos no tiene efecto significativo.

Como ya ha sido descrito, el incremento en amplitud estuvo directamente relacionado con el incremento en la distancia entre los electrodos. Por su parte, Dumitru y Walsh[2] y Hasegawa *et al.*[4] coinciden en que el registro óptimo de la amplitud requiere una distancia entre los electrodos de 4 cm; otros autores señalan que la distancia óptima es de 3 cm.[1,4-6] Nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura y sugieren que en los niños, 3 y 4 cm constituyen las distancias óptimas entre los electrodos, ya que las medias obtenidas no difieren significativamente una de la otra. Aun cuando los valores registrados con 2 y 3 cm fueron similares, los valores con 2 cm fueron significativamente diferentes al compararlos con los obtenidos con 4 cm. Quedó claro que es inapropiada una distancia de 1 cm, ya que los valores de amplitud pueden ser hasta 50 % menores que los observados con la distancia óptima entre los electrodos. En el área clínica esto se traduciría en resultados falsos positivos para daño axonal.

Nuestros hallazgos sugieren que el aumento en la amplitud producido por el incremento de la distancia entre los electrodos no está influido por el proceso de crecimiento del nervio periférico en el niño; al parecer, los campos eléctricos generados en niños y adultos tienen propiedades similares. Por ello, concluimos que la distancia óptima entre los electrodos para el registro de PANS en niños sanos de cinco a nueve años de edad es de 3 y 4 cm, similar a la indicada en adultos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Varghese G, Rogoff JB. Influence of inter-electrode distance on antidromic sensory potentials. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1983;23(4):297-301.
2. Dumitru D, Walsh NE. Practical instrumentation and common sources of error. Am J Phys Med Rehabil. 1988;67(2):55-65.
3. Wee AS, Ashley RA. Effect of interelectrode recording distance on morphology of the antidromic sensory action potentials at the finger. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1990;30(2):93-6.
4. Hasegawa O, Iino M, Matsumoto S, Yoshii T, Shimamura M. Effects of interelectrode separation in sensory nerve conduction studies. No To Shinkei. 1999;51(8):699-702.
5. Van Evanoff Jr, MD, Ralph M. Buschbacher: Optimal interelectrode distance in sensory and mixed compound nerve action potentials: 3-versus 4-centimeter bar electrodes. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85(3):405-8.
6. Plastaras CT, Marciniak CM, Sipple DP, D'Amore KG, Garvan C, Zaman SM. Effect of interelectrode distance on sural nerve action potential parameters. Am J Phys Med Rehabil. 2008;87(3):183-8.
7. Toghi H, Tsukagoshi H, Toyokura Y. Quantitative changes in sural nerve with age in normal sural nerve. Acta Neurophat (Berl). 1977;38:213-20.
8. García-García A, Calleja-Fernández J. Neurofisiología del desarrollo y la maduración del sistema nervioso. Rev Neurol. 2004;38(1):79-83.
9. Dumitru D, Amato A, Machiel Z. Electrodiagnostic medicine. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. p. 182-3.
10. Eduardo E, Burke D. The optimal recording electrode configuration for compound sensory action potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:684-7.

Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia

Juana Serret-Montoya,[a] Miguel Ángel Villasís-Keever,[b] Sandra Ríos-Zúñiga,[c] Gerardo Sánchez-Vaca,[c] Jessie Nalley Zurita-Cruz,[a] Abigail Hernández-Cabezza[a]

Menstrual pattern characteristics in female adolescents with epilepsy

Background: There are multiple adverse effects from anti-epileptic drugs, including menstrual irregularities such as amenorrhea, oligomenorrhea, gynecomastia, galactorrhea and polycystic ovary syndrome. In view of the paucity of information, the purpose of this study was to determine the frequency of menstrual disorders in female adolescents with epilepsy in a tertiary care pediatric hospital.
Methods: Female adolescents with epilepsy, older than 9 years and with more than 1 year with epilepsy were included. Initially, pubertal stage was identified. During 6 months, menstrual patterns were assessed. Among those with detected menstrual disorders, a hormonal profile and gynecological ultrasound were performed. Statistical analysis was descriptive.
Results: 24 patients with a median of 13 years of age; 40 % with overweight or obesity. Most received more than two anti-epileptic drugs. Sixteen patients (66.6 %) had one or more menstrual disorders: 10 had menorrhagia, 6 polymenorrhea, 6 dysmenorrhea, 4 opsomenorrhea; 4 had primary amenorrhea and 1 secondary amenorrhea. There were four patients with hyperprolactinemia and three with hypothyroidism. Evolution time and treatment of epilepsy, as well as the number of anti-epileptic drugs were higher among those with menstrual disorders.
Conclusions: The high frequency of menstrual disorders in female adolescents with epilepsy should be taken into account as part of the comprehensive treatment of these patients.

Keywords	Palabras clave
Menstruation disturbances	Trastornos menstruales
Epilepsy	Epilepsia
Adolescent	Adolescente

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

La Organización Mundial de la Salud y la Liga Internacional contra la Epilepsia definen a la epilepsia como una afección neurológica crónica, recurrente y repetitiva de fenómenos paroxísticos ocasionados por descargas desordenadas y excesivas de las neuronas cerebrales, que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial relacionadas con trastornos paraclínicos (anormalidades electroencefalográficas) y de expresión espontánea.[1-3] La prevalencia estimada de la epilepsia es de 6.8 casos por 1000 habitantes; en México se considera que más de un millón de personas padece epilepsia. Esta enfermedad afecta particularmente a la población infantil, de tal forma que alrededor de 75 % de los pacientes con epilepsia inicia con las manifestaciones antes de la adolescencia.[1,2] La mayoría de los pacientes (70 %) se controla satisfactoriamente con un fármaco antiepiléptico clásico como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y el ácido valproico; sin embargo, el resto requiere de dos a cinco.[4,5]

Existen múltiples efectos adversos de los fármacos antiepilépticos, entre ellos las irregularidades menstruales: amenorrea, oligomenorrea, ginecomastia, galactorrea y síndrome de ovarios poliquísticos.[6,7] En general, el valproato y la carbamazepina han sido los más relacionados con los trastornos menstruales. Con ambos se ha observado disminución de los niveles séricos de las hormonas sexuales, así como alteraciones de la función tiroidea.[7,8]

Por otro lado, conviene mencionar que aproximadamente 50 % de las mujeres epilépticas muestra incremento de sus crisis cuando ocurre la menstruación. Esta condición ha sido denominada *epilepsia catamenial*; el criterio más usado para definirla es la ocurrencia de al menos 75 % de las crisis epilépticas entre cuatro días antes y seis días después del comienzo de la menstruación.[9-11] La influencia hormonal dada por la variación en la secreción de hormonas sexuales durante el ciclo menstrual se considera uno de los mecanismos generadores.[12] Por electroencefalografía se ha identificado aumento de la actividad eléctrica cerebral epileptiforme ya que los estrógenos disminuyen el umbral electroconvulsivo, agravando o prolongando las crisis epilépticas.[13]

[a]Clínica de Ginecología Pediátrica
[b]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
[c]Servicio de Neurología Pediátrica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasís-Keever
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22501
Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: existen múltiples efectos adversos de los fármacos antiepilépticos, uno de ellos son las irregularidades menstruales como amenorrea, oligomenorrea, ginecomastia, galactorrea y síndrome de ovarios poliquísticos. Ante la poca información, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones menstruales en adolescentes con epilepsia en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.
Métodos: se incluyó a adolescentes con epilepsia, mayores de nueve años de edad y con más de un año con epilepsia. Inicialmente se definió el estadio puberal. Durante seis meses se evaluó el patrón menstrual. Entre quienes se detectó alguna alteración se evaluó perfil hormonal y se realizó ultrasonido ginecológico. El análisis fue descriptivo.
Resultados: 24 pacientes con una mediana de 13 años; 40 % con sobrepeso u obesidad. La mayoría recibía más de dos fármacos antiepilépticos; 16 pacientes (66.6 %) tuvieron uno o más trastornos menstruales: 10 hipermenorrea, seis polimenorrea, seis dismenorrea, cuatro opsomenorrea; dos tuvieron amenorrea primaria y una amenorrea secundaria; cuatro presentaron hiperprolactinemia y tres, hipotiroidismo. El tiempo de evolución y de tratamiento de la epilepsia, así como el número de fármacos antiepilépticos fueron mayores entre quienes tenían trastornos menstruales.
Conclusiones: la alta frecuencia de trastornos menstruales en adolescentes con epilepsia debe tomarse en cuenta como parte del tratamiento integral de estas pacientes.

Si bien las características de los ciclos menstruales son diferentes en cada mujer, se considera normal cuando la periodicidad entre un ciclo y otro oscila entre 21 y 35 días, que la duración sea de tres a siete días y que la cantidad de sangre perdida sea de aproximadamente 30 a 40 mL (máximo 80 mL), lo que equivale de tres y seis toallas sanitarias.[14] Se acepta que en los dos a tres años posteriores a la menarca, los ciclos ovulatorios son irregulares, pero esta situación cambia conforme la edad avanza, por lo que si después de esta etapa persiste la irregularidad se concluye que los ciclos menstruales son anormales o existen alteraciones menstruales.[14,15] Respecto a lo que ocurre en las pacientes con epilepsia, se conoce que las alteraciones menstruales son hasta 20 % más frecuentes que en la población general.[6,7,16] Además, dichas alteraciones están en buena medida relacionadas con los fármacos antiepilépticos; en un metaanálisis de 11 estudios se determinó que la incidencia del síndrome de ovarios poliquísticos fue mayor en las mujeres que usaban valproato en comparación a quienes no lo recibían (RM = 3.04, IC 95 % = 2.09, 4.43).[17] También se ha determinado que la carbamazepina y la oxcarbacepina tienen diferentes efectos en la función endocrina reproductiva y se han observado alteraciones menstruales hasta en 40 % de las pacientes que las utilizan.[18]

A pesar del conocimiento acerca de las alteraciones menstruales en mujeres con epilepsia, los estudios publicados se refieren a población predominante adulta, por lo que no existe un conocimiento claro sobre la frecuencia de las alteraciones menstruales en las adolescentes con epilepsia. Aunado a lo anterior, en los últimos años se han incluido nuevos medicamentos antiepilépticos como lamotrigina, levetiracetam o pregabalina, cuyo potencial de ocasionar alteraciones menstruales se conoce muy poco.[19]

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de las alteraciones menstruales en adolescentes con epilepsia atendidas en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención, así como establecer las características de las pacientes y de su enfermedad relacionadas con las alteraciones menstruales.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional y prospectivo en la Clínica de Ginecología Pediátrica y en el Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud; para la participación de las pacientes, los padres firmaron carta de consentimiento informado.

Se incluyeron las pacientes de nueve a 16 años y 11 meses de edad con diagnóstico de epilepsia de más de seis meses de evolución, que estaban bajo tratamiento antiepiléptico y que aceptaron participar en el estudio. No se incluyeron aquellas que además tuvieran cáncer, lupus eritematoso sistémico o insuficiencia renal. La selección fue a partir del grupo que acudía a consulta externa del Servicio de Neurología, entre julio y diciembre de 2011. Una vez que los padres firmaron la carta de consentimiento informado, a cada una se le realizó somatometría, evaluación del estadio puberal (mediante escala de Tanner y Marshall) y detección de hiperandrogenismo (hirsutismo y acné)

A las pacientes que ya tenían ciclos menstruales se les interrogó sobre su historia ginecológica: edad a la menarca, frecuencia, periodicidad y cantidad de sangrado menstrual. Posteriormente, a fin de establecer su patrón menstrual y sus posibles anormalidades, a las pacientes se les proporcionó un calendario en el que debían registrar (ellas, sus madres o ambas) durante seis meses las características de su ciclo menstrual, en cuanto a duración, intervalo y cantidad. Con el objetivo de verificar el correcto llenado del calendario, las pacientes fueron citadas mensualmente en la consulta

Cuadro I Características generales de 24 adolescentes con epilepsia

		n	%
Estado nutricional	Normal	11	45.8
	Desnutrición	4	16.6
	Sobrepeso	6	25
	Obesidad	3	12.5
Tipo de epilepsia	Epilepsia parcial compleja	11	45.4
	Epilepsia tónico-clónico generalizada	7	30.3
	Síndrome de Lennox-Gastaut	5	18.8
	Epilepsia parcial motora	1	6
Número de antiepilépticos	1	4	18.1
	2	10	42.4
	3	5	15.5
	4	4	18.1
	5	1	6
Tipo de antiepiléptico	Valproato	13	54.5
	Topiramato	10	42.4
	Carbamazepina	7	30.3
	Levetiracetam	7	30.3
	Clonazepam	6	25.0
	Risperidona	3	15.1
	Clobazam	3	12.1
	Fenitoína	2	9.0
	Lamotrigina	2	9.0
	Oxcarbazepina	1	6.0
	Vigabatrina	1	6.0
Presencia de menarca		22	91.6
Estadio de Tanner	I	2	8.3
	III	1	4.1
	IV	7	29.1
	V	14	58.3
Edad en años (mín., máx.)	13 (9, 16)		

externa o se les llamó por teléfono. Al término de los seis meses, de acuerdo con las anotaciones en el calendario menstrual, cada paciente se catalogó con o sin alteraciones menstruales. A las pacientes en quienes se detectaron alteraciones menstruales se les tomó una muestra sanguínea para determinar los niveles séricos de la hormona estimulante del folículo, hormona luteinizante, estradiol, prolactina y perfil tiroideo (hormona estimulante de la tiroides, triodotironina y tiroxina). Asimismo, se solicitó ultrasonido pélvico para descartar la presencia de poliquistosis ovárica, aumento del volumen ovárico y alteraciones estructurales uterinas.[14]

Por otro lado, del expediente clínico se extrajo la información sobre el tipo de epilepsia, tiempo de evolución, así como tipo y número de fármacos antiepilépticos recibidos hasta el momento de la evaluación.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva; las variables cuantitativas se presentan como mediana y valores mínimo y máximo, mientras que las variables cualitativas como valores absolutos, proporciones y porcentajes. La información se capturó en una base de datos y se analizó con el programa estadístico SPSS, versión 11.5.

Resultados

Durante el periodo de estudio se identificaron 24 pacientes femeninas con epilepsia que cumplieron con los criterios de selección: 22 ya habían presentado menstruación y dos tenían retraso puberal y amenorrea primaria debido a que en el momento de la evaluación ya tenían más de 15 años de edad y no presentaban desarrollo puberal (estadio de Tanner I).

Los diagnósticos de la enfermedad de base más frecuentes fueron epilepsia parcial compleja (45.4 %) y epilepsia tónico-clónica generalizada (30.3 %). La mediana de la edad de inicio fue de cuatro años, incluso algunas pacientes empezaron en la etapa neonatal y otras a los 15 años. En relación con el tratamiento antiepiléptico, la menor proporción recibía monoterapia (18.1 %) y la mayoría (42.4 %) utilizaba dos fármacos. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 10 años, con un mínimo de un año y un máximo de 16 años.

Respecto a los antecedentes ginecológicos, en las 22 pacientes que ya habían presentando menstruación, la mediana de la menarca fue a los 11 años de edad (mínima 10, máxima 13). Ninguna tenía antecedentes de inicio de vida sexual activa o de uso de anticonceptivos. Conforme los hallazgos de la exploración física se determinó que el desarrollo sexual de la mayoría (87.4 % tenía un estadio de Tanner IV o V) era prácticamente completo. Asimismo, es conveniente mencionar que no se detectaron pacientes con hirsutismo ni acantosis *nigricans*, aun cuando nueve pacientes (37.5 %) tenían sobrepeso u obesidad (cuadro I).

De acuerdo con el registro del calendario menstrual, ocho pacientes con antecedentes de menstruaciones tuvieron un patrón menstrual normal (duración de tres a siete días, frecuencia de 28 ± 7 días, uso de tres a cinco toallas por día). En seis pacientes (27.2 %) se documentó que las crisis convulsivas se incrementaban durante el periodo menstrual, por lo que se estableció que tenían epilepsia catamenial.

Dieciséis pacientes (66.6 %) tuvieron uno o más trastornos menstruales. Por el tipo de alteración menstrual, la más frecuente fue hipermenorrea (n = 10), seguida de polimenorrea (n = 6), dismenorrea (n = 6), opsomenorrea (n = 4) y amenorrea (n = 3) (cuadro II).

Entre las adolescentes con trastornos menstruales, mediante ultrasonografía pélvica se detectaron tres con poliquistosis ovárica bilateral. Conforme los resultados de los estudios hormonales se detectaron cuatro pacientes con hiperprolactinemia (niveles séricos de prolactina ≥ 30 ng/mL), pero una de ellas presentaba niveles de prolactina > 100 ng/mL, lo cual se relacionó con el uso de risperidona ya que los valores se normalizaron tras suspender el medicamento. Por otro lado, también se identificaron tres pacientes con hipotiroidismo. Al analizar los valores y la relación de la hormona estimulante del folículo/hormona luteinizante, en ninguna de las pacientes con trastornos menstruales se determinó anormalidad, incluyendo la presencia de síndrome de ovarios poliquísticos.

Por último, en el cuadro III se comparan las pacientes con y sin trastornos menstruales. Los grupos fueron similares, sin embargo, el tiempo de evolución y de tratamiento de la epilepsia, así como el número de fármacos antiepilépticos, fue mayor en quienes se determinó que tenían trastornos menstruales.

Discusión

En general, las adolescentes con enfermedades crónicas presentan múltiples alteraciones fisiológicas. En las pacientes con epilepsia, la exposición crónica a fármacos y la propia condición que causa la epilepsia pueden provocar alteraciones, como los trastornos menstruales. Si bien, ya existen publicaciones previas en las que se ha documentado que las mujeres epilépticas tienen mayor frecuencia de trastornos menstruales que la población general, el objetivo principal del presente estudio fue identificar la existencia de trastornos menstruales entre las adolescentes con epilepsia, debido a la poca información en este grupo de edad. En los resultados obtenidos se pudo determinar que

Cuadro II Características de 16 adolescentes con epilepsia que tenían trastornos menstruales

Número	Trastorno menstrual	Tipo de epilepsia	Tipo de antiepilépticos	Resultado de estudios hormonales
1	Amenorrea primaria	Síndrome de Lennox-Gastaut	TPM, LVT, LTG	Normal
2	Hipermenorrea	Parcial compleja	VPA,TPM	Normal
3	Opsomenorrea, hipermenorrea, dismenorrea	Parcial motora	LVT CBZ	Normal
4	Polimenorrea, dismenorrea	Parcial compleja	VPA, OXC LVT, CZP, risperidona	Hiperprolactinemia
5	Polimenorrea, hipermenorrea, dismenorrea	Tónico-clónica generalizada	VPA, PFH	Normal
6	Polimenorrea, hipermenorrea, dismenorrea	Tónico-clónica generalizada	TPM, LVT CBZ	Normal
7	Opsomenorrea, hipermenorrea, dismenorrea	Parcial compleja	VPA, TPM CZP	Normal
8	Hipermenorrea, dismenorrea	Tónico-clónica generalizada	TPM, CBZ	Normal
9	Opsomenorrea, hipermenorrea	Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA, LTG	Hiperprolactinemia
10	Opsomenorrea, hipermenorrea	Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA, CBZ, CZP	Normal
11	Amenorrea secundaria	Síndrome de Lennox-Gastaut	TPM, CBZ, CZP	Normal
12	Polimenorrea, hipermenorrea	Parcial compleja	VPA TPM	Normal
13	Polimenorrea	Tónico-clónica generalizada	VPA TPM	Hiperprolactinemia
14	Amenorrea primaria	Lennox-Gastaut	PFH	Hiperprolactinemia Hipotiroidismo
15	Opsomenorrea, hipermenorrea, dismenorrea	Parcial compleja	CBZ, VGB	Hipotiroidismo
16	Polimenorrea, hipermenorrea	Tónico-clónica generalizada	VPA, PFH, LVT,CZP	Hipotiroidismo

CBZ = carbamazepina, CLB = clobazam, CZP = clonazepam, PFH = fenitoína, GBP = gabapentina, LTG = lamotrigina, LVT = levetiracetam, OXC = oxcarbazepina, TPM = topiramato, VGB = vigabatrina, VPA = valproato de magnesio

Cuadro III Comparación de las adolescentes con epilepsia, con y sin trastornos menstruales

	Trastornos			
	Con (n = 16)		Sin (n = 8)	
	Mediana (mín.-máx.)		Mediana (mín.-máx.)	
Tiempo de evolución de la epilepsia (años)	7 (1, 16)		5 (1,12)	
Tiempo del tratamiento (años)	5 (1, 13)		4 (1,15)	
Edad ginecológica (años)	3 (1, 7)		3 (1, 5)	
Número de antiepilépticos	3 (2, 5)		2 (1, 4)	
Tratamiento actual	*n*	%	*n*	%
Valproato	9	56.2	4	50
Topiramato	8	50.0	2	25.5
Carbamazepina	6	37.5	1	12.5
Levetiracetam	5	31.2	2	25
Clonazepam	5	37.5	1	12.5
Lamotrigina	2	12.5	–	–
Fenitoína	2	12.5	–	–
Oxcarbazepina	1	6.2	–	–
Risperidona	1	6.2	2	25
Vigabatrina	1	6.2	–	–

más de 60 % de las adolescentes con epilepsia tenía algún trastorno menstrual. Esta proporción fue superior a la descrita en estudios en mujeres adultas con epilepsia, en los cuales la frecuencia de trastornos menstruales ha sido aproximadamente de 40 %.[6,16]

Respecto al tipo de trastorno menstrual, la mayoría tenía sangrado abundante (n = 10), seguido por periodo intermenstrual corto (n = 6), lo cual difiere de los hallazgos de investigaciones previas, como la realizada por Murialdo *et al*.[20] en 101 pacientes entre 16 y 50 años de edad con epilepsia parcial y generalizada, tratadas principalmente con valproato, en quienes se encontró que las alteraciones más frecuentes fueron la oligomenorrea, la polimenorrea y la amenorrea. Un aspecto por considerar es el relacionado con la edad: si bien la mayoría de las adolescentes con alteraciones tenía más de tres años de haber iniciado sus ciclos menstruales, no se puede descartar que las alteraciones en algunas estuvieran relacionadas con la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.[14,15]

Otro aspecto importante es que más de la mitad de las pacientes con alteraciones menstruales recibía valproato, el cual ha sido relacionado con disfunción ovárica y el desarrollo de síndrome de ovarios poliquísticos.[17,18] Este último no se encontró en nuestra población probablemente debido a su baja frecuencia (aproximadamente 10 % en la población femenina general) o a que es necesario mayor tiempo de exposición para que se pueda documentar.[7,21]

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de las alteraciones menstruales son diversos. En vista de que los esteroides gonadales se metabolizan activamente en el hígado y su producción depende principalmente del citocromo P-450, esto puede sugerir que los medicamentos que estimulan el metabolismo hepático (como los fármacos antiepilépticos) podrían afectar las concentraciones séricas de los esteroides sexuales. Las enzimas hepáticas pueden acelerar el metabolismo de las hormonas sexuales, y a su vez, los esteroides sexuales pueden modificar la tasa de depuración que modifica los niveles séricos de algunos fármacos.[7,21] Con el uso de valproato y carbamazepina se ha observado disminución en los niveles de las hormonas sexuales y alteraciones en la función tiroidea, lo cual disminuye los niveles séricos de tiroxina y su fracción libre, que probablemente se relaciona con la inducción de las enzimas hepáticas y produce alteraciones menstruales, principalmente oligomenorrea.[7,21]

No obstante, la dinámica del proceso y los cambios durante el ciclo menstrual permanecen desconocidos. Se han descrito ciclos anovulatorios en mujeres con epilepsia que reciben anticonvulsivantes, lo que parece ser el epifenómeno de una influencia central que no solo se caracteriza por la alteración del metabolismo de los esteroides gonadales. Específicamente con valproato se han reportado efectos endocrinológicos que provocan alteraciones en la insulina, por la disminución de la autofosforilación de la tirosina en el receptor de la insulina, lo que aumenta la fosforilación en serina. La resistencia a la insulina, que se observa en 50 a 75 % de los casos, condiciona hiperinsulinemia, que incrementa los niveles de la hormona luteinizante, por disociación de esta sobre la hormona estimulante del folículo, estimulando la producción de androstenediona y testosterona. Lo anterior puede provocar ciclos anovulatorios, amenorrea y síndrome de ovarios poliquisticos.[17,21]

Por otro lado, algunos antiepilépticos pueden producir alteraciones en las hormonas tiroideas, como se observó en tres pacientes que se describen en el presente estudio. En una investigación de casos y controles realizada en la India, se evaluó el efecto de la terapia con valproato (n = 34) y carbamazepina (n = 30) sobre las hormonas tiroideas en niños epilépticos. La edad varió de dos a 12 años y los pacientes estaban recibiendo tratamiento por más de seis meses. Al medir los niveles de triyodotironina, tiroxina libre y hormona estimulante de la tiroides se encontró que los niveles de esta última eran más elevados que los valores normales.[22]

En el hipotiroidismo, la anovulación obedece a retroalimentación inapropiada en la que hay disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales, por lo cual se incrementa la tasa de depuración

metabólica de la testosterona, pero disminuye la de los andrógenos y estrógenos. Asimismo, la conversión de andrógenos a testosterona está aumentada.[7,21]

A pesar de los resultados de este estudio, es necesario destacar que los hallazgos probablemente no puedan ser extrapolados a todas las pacientes adolescentes con epilepsia, ya que el estudio se circunscribió a quienes se atienden en un tercer nivel. Por esta razón, en un futuro se deberían realizar estudios en pacientes que se encuentran en vigilancia en un primer o segundo nivel de atención, a fin de disponer de un panorama más amplio sobre el tema. Además, se requieren investigaciones en las cuales se siga a las pacientes por varios años para determinar con mayor exactitud si los trastornos menstruales persisten en aquellas en quienes por su edad ginecológica (muy cercana a la menarca) son esperables las alteraciones menstruales.

Por otro lado, los resultados de este estudio deben alertar sobre la posibilidad de descontrol de las crisis convulsivas en adolescentes que ya tienen periodos menstruales. Como se documentó, en aproximadamente 20 % de las adolescentes evaluadas se determinó que las crisis convulsivas se incrementaban durante la menstruación. Por esta razón, en las adolescentes en descontrol importante de las crisis epilépticas, los médicos deben estar informados sobre la posible influencia hormonal, un mecanismo generador de la epilepsia catamenial.[12,23]

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia. 2008; 49(Suppl 1):8-12.
2. Adelöw C, Andell E, Amark P, Andersson T, Hellebro E, Ahlbom A, et al. Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE). Epilepsia. 2009;50(5):1094-101.
3. Wiebe S, Camfield P, Jetté N, Burneo JG. Epidemiology of epilepsy: Prevalence, impact, comorbidity and disparities. Can J Neurol Sci. 2009;36(Suppl 2):S7-16.
4. David P. Impacto de los nuevos fármacos antiepilépticos en la epilepsia. Rev Chil Epilepsia. 2010;10(1):41-6.
5. Sánchez-Álvarez JC, Galán-Barranco JM, Camino-León R, Pita-Calandre E, Ramos-Lizana J, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005 II. Terapéutica antiepiléptica crónica en adulto y en el niño. Rev Neurol. 2005; 0(10):619-26.
6. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. Neurology. 2006;66(6 Suppl 3):S23-8.
7. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008;17(2):101-10.
8. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in woman with epilepsy. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):2950-6.
9. Martínez-Ferri M. Atención integrada a la mujer epiléptica. Rev Neurol. 2002;34(5):471-5.
10. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: Pathophysiology, diagnosis, and management. Neurology. 2003;61(6 Suppl 2):S2-15.
11. Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. Neurology. 2006;66(6 Suppl 3):S37-45.
12. Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. Epilepsy Res. 2009;85(1):1-30.
13. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. Horm Behav. 2013;63(2):254-66.
14. Serret-Montoya J, Hernández-Cabezza A, Mendoza-Rojas O, Cárdenas-Navarrete R, Villasis-Keever MA. Alteraciones menstruales en adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(1):63-76.
15. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence investigation and management. Hum Reprod. 2003;9(5):493-503.
16. Svalheim S, Tauboll E, Bjornenak T, Roste LS, Morland T, Saetre ER, et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? Seizure. 2003;12(8):529-33.
17. Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. Epilepsy Res. 2011; 97(1-2):73-82.
18. Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojärvi JI. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. Epilepsia. 2006;47(9):1441-6.
19. Verotti A, Laus M, Coppola E, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Catamenial epilepsy: Hormonal aspects. Ginecol Endocrinol. 2010;26(11):783-90.
20. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli MV, et al. Menstrual cycle and ovary alterations, in women with epilepsy on antiepileptic therapy. J Endocrinol Invest 1997;20(9):519-26.
21. Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U, Pakarinen A, Koivunen R, Myllyla VV, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. Epilepsy Behav. 2007; 10(1):77-83.
22. Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. Pediatr Neurol. 2011;45(3):159-62.
23. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence, pathophysiology and treatment. Seizure. 2008; 17(2):151-9.

Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a *revista.medica@imss.gob.mx*. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

Carátula

- Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- Numeración consecutiva de cada página.
- Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.
  Título corto en español. Máximo seis palabras.
- Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- Dirección electrónica del autor responsable de la correspon-
- dencia, así como número telefónico.

Resúmenes

- En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- Organizados en forma estructurada.

Palabras clave

- En español e inglés, correspondientes al *Medical Subject Headings del Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)*. Mínimo tres, máximo cinco.

Texto

- En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

Cuadros

- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

Figuras

- Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Tienen títulos y explicaciones.
- Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

Referencias

- De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español *http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf)*

Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. Rev Med IMSS. 1995;33(5):501-4.

Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. Educating the library user. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:
http://revistamedica.imss.gob.mx/