



---

# ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

---



Vol.11No.3

JULIO

SEPTIEMBRE

2019



---

ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

---

**DIRECTORA GENERAL** *Dra. María Soledad Millán Lizarraga*

**EDITOR EN JEFE** *Dr. Mauricio Pierdant Pérez*

**ASISTENTE EDITORIAL** *Mtra. María Isabel Patiño López*

**EDITORES EMÉRITOS** *Dr. Víctor De La Rosa Morales*  
*Dr. Javier Mancilla Ramírez*

**CONSEJO EDITORIAL** *Dr. Víctor De La Rosa Morales*  
*Dr. Manuel A. Baeza Bacab*  
*Dr. Onofre Muñoz Hernández*  
*Dr. Javier Mancilla Ramírez*  
*Dr. Ernesto Antonio Jiménez Balderas*  
*Dr. Alfredo Larrosa Haro*

**COMITÉ EDITORIAL** *Dra. Leticia Belmont Martínez*  
*Dr. Mauro De La O Vizcarra*  
*Dra. Victoria Lima Rogel*  
*Dra. Nora Ernestina Martínez Aguilar*  
*Dr. José Honold*  
*Dr. Giordano Pérez Gaxiola*  
*Dr. Enrique Romero Velarde*  
*Dr. Octavio Martínez Natera*

**COMITÉ DIRECTIVO**

<b>Presidente</b>	<i>Dra. María Soledad Millán Lizarraga</i>
<b>Vicepresidente-electo</b>	<i>Dr. Jesús Gerardo Guajardo Treviño</i>
<b>Primer Secretario Propietario</b>	<i>Dr. Román González Rubio</i>
<b>Segundo Secretario Propietario</b>	<i>Dr. José Joaquín Loaiza Guzmán</i>
<b>Primer Secretario Suplente</b>	<i>Dr. Sergio Almonte Ayala</i>
<b>Segundo Secretario Suplente</b>	<i>Dra. C. Zitlalic García Salas</i>
<b>Tesorero</b>	<i>Dra. Ana Beatriz Rosas Sumano</i>
<b>Sub Tesorero</b>	<i>Dr. José Ignacio Barreras Salcedo</i>
<b>Primer Vocal</b>	<i>Dr. Jesús Monge Martínez</i>
<b>Segundo vocal</b>	<i>Dr. Juan Márquez Jimenez</i>



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

# ÍNDICE

## EDITORIAL

**Las capacidades científicas del médico pediatra ¿ Investigar o hacer uso de la investigación?, ¿qué es mejor para la atención primaria ?**

Mauricio Pierdant Pérez

Págs. 2-3

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### Fiebre periódica en pediatría

Candelas-Delgado Edith, Alonso-Pérez Nancy Carmencita, Soria-Saavedra Francisco Matias, Ramírez-Sandoval Patricia Lourdes, Reyes-Hernández Manuel Ulises, Vargas-Mosso Maria Elena, Cano-González Gregorio Edmundo, Anzures-Gutierrez Socorro Azarel, Reyes-Hernández Katy Lizeth, Reyes-Gómez Ulises.

págs. 4-16

### Síndrome de intestino ultracorto con adaptación intestinal, presentación de un caso y revisión de la literatura.

Villegas- Álvarez Carolina, Ojeda- Valdés Miguel Ángel, Mejía- Elizondo Ana Ruth, Aguilera-Martínez Israel, San Román- Flores Adolfo, Pierdant- Pérez Mauricio.

págs. 17-20

### Hacia un control efectivo de la tos ferina: Reflexiones del comportamiento epidemiológico en México y recomendaciones para la vacunación.

Ismael Francisco Herrera Benavente, Rodrigo Romero Feregrino, Andreu Comas García, Uciel René Ochoa Pérez, Abiel Homero Mascareñas de los Santos, Iván Castillo Bejarano, Raúl Romero Feregrino, Raúl Romero Cabello, Ricaurte Crespo Simons, Enrique Rodríguez Barragán, Manuel Ybarra Muñiz, Benjamín Madrigal Alonso.

págs. 21-35

## CASO CLÍNICO

### Síndrome de Rendú-Osler-Weber, diagnóstico en atención primaria.

Luna-Silva Nuria Citlalli, Gómez-Pardo José Alexis, Castañeda-Ávila Victoria Isabel, Castrejón-Vázquez María Isabel, Alonso-Bello César Daniel.

págs. 36-42

### Guía para autores

págs. 43

### Información para autores

págs. 44

### Presentación y estructura de los trabajos

págs. 45-47



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

## Las capacidades científicas del médico pediatra, ¿ investigar o hacer uso de la investigación?, ¿qué es mejor para la atención primaria ?

Todos los procesos que se llevan a cabo en la acción de diagnosticar, curar o tratar a los pacientes pediátricos, deberían estar sustentados en investigaciones rigurosamente diseñadas y ejecutadas. Esta premisa debería también ser cierta para realizar o para evaluar estas investigaciones, sin embargo, nos encontramos con una realidad muy diferente en nuestra atención pediátrica, esto es, muchos pediatras colegas no recurren a investigaciones para la toma de decisiones, y si lo hacen, carecen de herramientas fundamentales para evaluar la información científica. Por otra parte los investigadores pediátricos, no tienen las herramientas para realizar investigaciones rigurosamente diseñadas y ejecutadas.



Nos encontramos ante un dilema difícil de resolver y que involucra el entrenamiento desde las escuelas de Medicina. ¿Nos enfocamos en enseñarles cómo hacer investigación y que la hagan ? o por el contrario, nos enfocamos en que aprendan herramientas que les permitan buscar, evaluar y criticar positivamente la información científica producto del trabajo de investigadores de diferente nivel de preparación.

El escenario ideal es que deberíamos separar estos dos haberes para poder “profesionalizar”ambos. Por un lado el que quiera dedicarse a realizar investigación debería de prepararse metodológicamente en diseños, estadística, cómo realizar investigaciones de calidad y que puedan aportar significativamente a los clínicos en las “trincheras”. Por otro lado deberíamos de enfocar los esfuerzos en las Facultades de Medicina a proveer a estos futuros clínicos en herramientas metodológicas para comprender el funcionamiento de las investigaciones, su calidad y lo que significan sus resultados a la luz de una práctica clínica basada en la mejor evidencia.

Si ésto no se realiza, entonces los futuros médicos que ingresan a las residencias de Pediatría de todo el país, tendrán una preparación deficiente en métodos de epidemiología clínica, en cómo evaluar conceptualmente la estadística en los reportes y en cómo incluir esta información en la toma de decisiones basada en la mejor evidencia. Los programas de Pediatría deberían de acompañar la preparación del residente de Pediatría para la asistencia directa adiestrándolo para que tenga un trasfondo científico y pueda mejorar las condiciones de salud de los pequeños pacientes a través de la aplicación de la investigación científica en su quehacer cotidiano.

Es decir, en el transcurso del programa de Pediatría el residente debería de implementar un entrenamiento vigoroso en cómo hacerse las preguntas clínicas correctas, cómo realizar búsquedas de información científica actualizadas, cómo comprender la calidad de la información localizada y cómo pudiera, en conjunto con su pericia clínica, tomar una decisión científica en un problema pediátrico.

Parecería que quisiéramos que los residentes concluyan su entrenamiento como Pediatras con una investigación, de la cual rara vez tienen asesoría o comprenden cabalmente y que la mayoría de ellas terminan en un estante sin ser publicadas.

La pregunta en todo caso sería: *¿deberíamos hacer un esfuerzo para que todos los residentes supieran investigar ó deberíamos de hacer esfuerzos lógicos y ordenados para que los programas de residencia incorporen habilidades sumativas para la inclusión de los productos científicos de calidad en la práctica pediátrica?* Si la segunda es la pregunta apropiada, nos falta mucho, y una propuesta desde este foro es el de no condicionar la titulación de los Jóvenes Pediatras con investigaciones incompletas o sin sustento científico y permitir el adiestramiento en las habilidades antes descritas.

### **¿Como se podría entonces probar que los residentes estan listos para la incorporación de habilidades científicas ?**

El entrenamiento en la realización de revisiones sistemáticas a partir de preguntas clínicas que resulten de su entrenamiento asistencial. De esta manera, realizarían una búsqueda exhaustiva de la información científica, la diseminan, clasificarían y podrían mostrar para que estos argumentos científicos estén disponibles para su consulta y catalogación en las diferentes fuentes de información pediátricos. Si logran este entrenamiento y lo demuestran al finalizar su residencia pediátrica, estaremos seguros de que se pueden enfrentar a las interrogantes clínicas que les preparó la práctica de la atención pediátrica.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Medina ML, Medina MaG. Diagnóstico situacional para el ejercicio de medicina basada en evidencias en residentes de pediatría de un hospital escuela. *Investigación en Educación Médica*. 2017;7(8):64–74.
2. Medina ML, Zaloff Dakoff AM. Conocimientos sobre metodología de la investigación, estadística y epidemiología en residentes de un hospital pediátrico. *Investigación en Educación Médica*. 2020;9(33):18–25.

**Dr. Mauricio Pierdant Pérez**

**Editor en jefe**

**Archivos de Investigación Pediátrica de México**



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

Candelas-Delgado Edith<sup>1</sup>,  
Alonso-Pérez Nancy  
Carmencita<sup>1</sup>,  
Soria-Saavedra Francisco  
Matias<sup>1</sup>, Ramírez-Sandoval  
Patricia Lourdes<sup>1</sup>,  
Reyes-Hernández Manuel  
Ulises<sup>2</sup>, Vargas-Mosso Maria  
Elena<sup>1</sup>,  
Cano-González Gregorio  
Edmundo<sup>1</sup>, Anzures-Gutierrez  
Socorro Azarel<sup>1</sup>,  
Reyes-Hernández Katy Lizeth<sup>2</sup>,  
Reyes-Gómez Ulises<sup>2</sup>.

Corresponding author:

Dr. Ulises Reyes Gómez, Unidad de  
Investigación en Pediatría, Instituto  
San Rafael Anahuac 460, Col.  
Tequisquiapan San Luis Potosí. Tel.  
9515472165.

E. mail. reyes\_gu@yahoo.com

Conflicto de Interes: Ninguno  
Financimiento: Ninguno

# Fiebre periódica en Pediatría.

Periodic Fever in Pediatrics.

## RESUMEN

La fiebre es un síntoma común de muchas entidades, en su mayoría de origen banal, autolimitado y de corta duración. En otras ocasiones serán la expresión de una infección bacteriana grave y en una pequeña proporción estarán relacionadas con otras etiologías. Para los médicos de primer contacto, es de suma importancia detectar cualquier signo de alarma que obligue a descartar otras patologías menos frecuentes, como infecciones recurrentes o crónicas, inmunodeficiencias primarias clásicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias y neoplasias. Se define fiebre periódica cuando existen episodios de fiebre de duración variable, que se repiten con un intervalo de tiempo fijo. Durante los periodos de apirexia el niño se encuentra asintomático, esta no está causada por enfermedades infecciosas o autoinmunes. Dentro las Inmunodeficiencias primarias; la neutropenia cíclica, por su característica manifestación como un cuadro de fiebre periódica, presentan una disminución periódica del número de neutrófilos siendo esta un trastorno poco frecuente, caracterizado por episodios habituales de fiebre. Los Síndromes autoinflamatorios comprenden un grupo creciente de desórdenes inflamatorios de carácter episódico, de baja prevalencia en general, cuya causa no se relaciona con procesos infecciosos, ni con anticuerpos o linfocitos T (LT) autorreactivos. Se manifiestan generalmente por episodios de fiebre periódica asociados a compromiso de piel, sistema músculo-esquelético y aparato gastrointestinal. El presente es un revisión reciente de estas y otras enfermedades inmunológicas sintomáticas que cursan con fiebre periódica.

PALABRAS CLAVE: Fiebre periodica, neutropenia ciclica, niños, síndromes autoinflamatorios

## ABSTRACT

Fever is a common symptom of many entities, mostly of banal, self-limited and shortlived origin. On other occasions they will be the expression of a bacterial infection and in a small proportion they will be related to other etiologies. For first contact physicians, it is very important to detect any alarm sign that forces other less frequent pathologies to be ruled out, such as recurrent or chronic infections, classic primary immunodeficiencies, autoimmune diseases, autoinflammatory diseases and neoplasms. Periodic fever is defined when there are episodes of fever of variable duration, which are repeated with a fixed time interval. During the afebrile periods, the child is asymptomatic, it is not caused by infectious or autoimmune diseases. Inside the primary immunodeficiencies; Cyclic neutropenia, due to its characteristic manifestation as a periodic fever, has a periodic decrease in the number of neutrophils, this being a rare disorder, characterized by habitual episodes of fever. Autoinflammatory syndromes comprise a growing group of episodic inflammatory disorders, of low prevalence in general, whose cause is not related to infectious processes, nor to autoreactive antibodies or T lymphocytes (T). They are usually manifested by episodes of periodic fever associated with skin involvement, musculoskeletal system and gastrointestinal tract.

This is a recent review of these and other symptomatic immunological diseases that occur with periodic fever.

KEYWORDS: periodic fever, cyclic neutropenia, children, auto-inflammatory syndromes

1. Grupo de Investigación Clínica. Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica
2. Unidad de Investigación Pediátrica, Instituto San Rafael San Luis Potosí

## INTRODUCCIÓN

Los episodios repetidos de fiebre durante la infancia son comunes, sobre todo en los primeros años de vida, con especial énfasis en los que acuden a áreas de cuidado infantil. La fiebre es un síntoma común de muchas entidades, en su mayoría de origen banal, autolimitado y de corta duración. En otras ocasiones serán la expresión de una infección bacteriana y en una pequeña proporción estarán relacionadas con otras etiologías<sup>1-2</sup>.

Para quienes se encuentran en atención primaria de salud, es de suma importancia detectar cualquier signo de alarma que obligue a descartar otras patologías menos frecuentes, como infecciones recurrentes o crónicas, inmunodeficiencias primarias clásicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias y neoplasias<sup>2</sup>.

Se entiende por fiebre recurrente a la presencia de fiebre en episodios de duración variable que se repiten en el tiempo con o sin periodicidad, durante más de 6 meses. Esta suele ser de presentación frecuente durante la edad pediátrica y en su mayoría corresponde a cuadros infecciosos leves, de predominio origen vírico, pero existen diversas situaciones que deben ser descartadas. Entre las infecciones bacterianas que pueden acusar fiebre recurrente se encuentra borreliosis, brucelosis, infecciones por yersinia; todas estas son entidades poco frecuentes.

Se define fiebre periódica cuando existen episodios de fiebre de duración variable, que se repiten con un intervalo de tiempo fijo. Durante los periodos de apirexia el niño se encuentra asintomático, esta no está causada por enfermedades infecciosas o autoinmunes<sup>2</sup>.

En esta revisión se aborda el diagnóstico diferencial de las patologías más significativas que se manifiestan con fiebre recurrente o periódica, entre las que des-tacan

las enfermedades autoinflamatorias (EA) que han sido incluidas en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP). Por este motivo, y para evitar confusiones, es importante, por una parte, definir inmunodeficiencia en un sentido amplio con una alteración de los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica (por lo que se incluirán las EA), y por otra, diferenciar a los pacientes afectados de IDP susceptibles de padecer infecciones de aquellos que tienen una EA y desarrollan episodios de inflamación sistémica y fiebre sin una etiología infecciosa, tumoral o autoinmune conocida. Así, mientras que las IDP son producidas por un “defecto” inmunológico, las enfermedades autoinflamatorias y las enfermedades autoinmunes se deben a una “mala regulación” o disregulación de la inmunidad adquirida respectivamente.

Así de una manera práctica y sencilla, cuando un niño se presente a la consulta de atención primaria relatando procesos repetidos de fiebre, deberá ser evaluado de manera global, intentando descartar las diferentes posibilidades diagnósticas. De primera intención y como causa frecuente, se deben descartar procesos virales autolimitados de repetición. Es por tanto importante conocer la normalidad y la frecuencia de los procesos infecciosos en la infancia<sup>1</sup>. Una vez descartada esta posibilidad, un porcentaje pequeño de estos niños tendrá como procesos más frecuentes una enfermedad autoinmune, una neoplasia o una IDP o secundaria. Por último, hay que tener presente la posibilidad de que sufran una enfermedad autoinflamatoria<sup>3</sup>.

### NEUTROPENIA CICLICA

De entre las IDP, la neutropenia cíclica, por su característica manifestación como un cuadro de fiebre periódica merece una especial consideración en este capítulo 3. Los pacientes con neutropenia cíclica

**Tabla 1 Signos de alarma para sospechar inmunodeficiencia primaria (IDP)**

<b>&gt;6-8 otitis media aguda en un año</b>	Fenómenos autoinmunes frecuentes
<b>&gt;2 neumonías en un año</b>	Candidiasis cutánea en paciente > de un año
<b>&gt;2 sinusitis en un año</b>	Fiebre recurrente o persistente
<b>&gt;2 meningitis y otras infecciones graves</b>	Bronquiectasias sin causa aparente
<b>&gt;2 infecciones de tejidos profundos en un año o de localización no habitual</b>	Retraso de más de 4 semanas en la caída del cordón umbilical
<b>Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales</b>	Historia familiar de inmunodeficiencias o infecciones recurrentes
<b>Necesidad frecuente de usar antibioterapia intravenosa para curar infecciones</b>	Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes
<b>Infecciones por microorganismos no habituales u oportunistas</b>	Infecciones postvacunales tras vacunas de virus vivos
<b>IgE &gt;2,000 UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes)</b>	Microorganismos comunes producen clínica grave o infecciones recurrentes o complicaciones poco habituales
<b>Retraso en el desarrollo y crecimiento</b>	

presentan una disminución periódica del número de neutrófilos siendo esto un trastorno poco frecuente, caracterizado por episodios habituales de fiebre.

La neutropenia cíclica ocurre porque los niveles de producción celular por parte de las células madre de la médula ósea fluctúan, es decir, cambian durante el ciclo. Aunque el número es recurrentemente bajo, su función es normal. Los neutrófilos son granulocitos polimorfonucleares, miden de 8 a 12 micrómetros aproximadamente, es el leucocito más abundante en sangre y vive 72 horas después de haber salido de la médula ósea, siendo así una célula fagocítica, móvil, de consistencia gelatinosa; puede atravesar fácilmente los vasos sanguíneos y responder a estímulos de infección e inflamación a las 5 horas de haber iniciado estos procesos<sup>4</sup>.

Fue descrita por primera vez por Leale en 1910, suele heredarse de forma autosómica dominante, asociándose a la mutación del gen ELANE (elastase neutrophil expresed, antiguamente ELA2). Esta mutación en el gen ELANE se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 que codifica la elastasa neutrofílica que ocasiona la interrupción periódica de la producción celular mieloide en la médula ósea. En cuanto a su incidencia se presentan 2 casos por un millón de habitantes.

El cuadro clínico típico se caracteriza por episodios de fiebre recurrente con una duración de 5 a 7 días, cada 3 semanas (4 semanas en un 5% de los casos; hasta 8 semanas), úlceras orales e inflamación orofaríngea, desde el primer año de vida. Puede cursar con celulitis, especialmente perianal. La bacteriemia es rara (bacilos Gram negativos o anareobios); pero puede cursar como neumonías, abscesos dentarios, gingivitis, amigdalitis, e incluso peritonitis o necrosis intestinal. Estos cuadros suelen acompañarse de neutropenia  $<200/\mu\text{l}$  de 3 a 5 días de duración. Entre los episodios, los individuos se encuentran asintomáticos, las cifras de neutrófilos se normalizan y el desarrollo es normal.

El diagnóstico se obtiene cuando se demuestran episodios de menos de  $<200/\mu\text{l}$ , con hemogramas seriados al menos tres veces por semana, durante 6 a 8 semanas, para confirmar el patrón cíclico. Si realizamos un estudio de médula ósea en fase neutropénica no observaremos neutrófilos maduros, siendo normal en fases de no neutropenia.

El tratamiento es la administración de factor estimulante

de colonias de granulocitos (G-CSF), cuya función, como su nombre lo indica estimula la producción de neutrófilos y acorta la duración de la neutropenia, lo cual lleva a una reducción de los síntomas. Conforme pasan a la etapa de la adolescencia, los pacientes presentan una disminución de los síntomas y los ciclos son menos notorios y no está asociado a riesgo de malignidad<sup>3,4</sup>.

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Se trata de un nuevo grupo de enfermedades que se han descrito hace un poco más de una década, conocidos como: Síndromes autoinflamatorios. Estos comprenden un grupo creciente de desórdenes inflamatorios de carácter episódico, de baja prevalencia en general, cuya causa no se relaciona con procesos infecciosos, ni con anticuerpos o linfocitos T (LT) autorreactivos. Se manifiestan generalmente por episodios de fiebre recurrente asociados a compromiso de piel, sistema músculoesquelético y aparato gastrointestinal. En la gran mayoría de ellos se ha podido establecer una alteración que involucra la respuesta inmune innata y muchas veces hereditaria, que conlleva a una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflammasoma<sup>5</sup>.

Existen varias clasificaciones de estas enfermedades autoinflamatorias, una de las más usadas es en función de si existe una base genética o no, de acuerdo a esta se pueden clasificar en:

### Síndromes no hereditarios de fiebre periódica:

- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
- Síndrome PFAPA

### Síndromes hereditarios de fiebre recurrente:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)
- Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
- Síndromes periódicos asociados a Criopirina (CAPS):
  - Síndrome autoinflamatorio familiar (FCAS)
  - Síndrome de Muckle-Wells (SMW)
  - Síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA)
- Granulomatosis sistémicas:
  - Síndrome de Blau (sarcoidosis de inicio precoz).
  - Síndrome PAPA (artritis piogénica estéril,



pioderma gangrenoso y acné).

De los cuales solo se abordaran los que cursan con fiebre recurrente o periódica como uno de los síntomas cardinales<sup>6</sup>.

### ETIOPATOGENIA

El inflammasoma es un complejo multiproteico de localización citosólica, no delimitado por ninguna membrana, y dinámico en la medida en que sus componentes se ensamblan y desensamblan en función de la presencia o ausencia de determinados estímulos. El objetivo final del inflammasoma es la generación de la forma activa de caspasa 1, que dará lugar a la síntesis de las formas activas de diferentes citoquinas inflamatorias, incluyendo la interleucina (IL)-1 $\beta$ , la IL-18 y la IL-33.

Las EA son producidas por una mala regulación de la respuesta inmunitaria innata secundaria a mutaciones genéticas que activan el inflammasoma, lo que da lugar, en último término a un aumento de la producción de determinadas citocinas, entre ellas la IL-1  $\beta$ . En los últimos años se ha demostrado que la gran mayoría de proteínas involucradas en la fisiopatología de las EA bien son componentes constitutivos del inflammasoma (por ejemplo, criopirina), o bien son reguladores, directos o indirectos, del mismo (pirina, PSTPIP1, mevalonato quinasa).

La IL-1  $\beta$  actúa como un potente mediador soluble de inflamación aguda induciendo fiebre y produciendo un aumento de otras citocinas como la IL-6, que a su vez estimula la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, favoreciendo leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis.

En la inmunidad innata, a diferencia de la inmunidad adquirida responsable de las enfermedades autoinmunes, participan como células patogénicas los granulocitos, los monocitos, los macrófagos o las células NK y no intervienen los linfocitos T o B, el mecanismo responsable de su puesta en marcha es la organización del sensor de activación que se ha denominado inflammasoma y no un fallo de tolerancia a los autoantígenos, no aparecen autoanticuerpos, células T autoreactivas (Th1/Th2) ni asociación con los antígenos HLA de clase II.

Por tanto, en las EA existen datos clínicos y analíticos de inflamación aguda, sin que sea posible demostrar la presencia de agentes infecciosos o autoanticuerpos. Finalmente, y no menos importante, es que en general todas ellas tienen una excelente respuesta a los fármacos

que bloquean la IL-1, lo que apoya la fisiopatología de estas entidades<sup>7</sup>.

### SÍNDROME PFAPA: FIEBRE PERIÓDICA DE BASE GENÉTICA NO CONOCIDA.

Este síndrome fue descrito por Marshall y cols en 1987 a partir de sus observaciones en doce niños en dos centros de referencia diferentes<sup>8</sup> y denominado como tal en 1989. Es el cuadro más frecuente de fiebre periódica<sup>6</sup>. Su nombre es un acrónimo de sus síntomas más frecuentes (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngoamigdalitis, adenitis). Aunque se sospecha que podría tener una base genética responsable, si bien, se ha detectado una elevación de interferón (IFN), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) durante los episodios febriles<sup>1</sup>.

El cuadro se caracteriza por episodios periódicos de fiebre elevada, de 3 a 6 días de duración, que se repiten con regularidad cada 3-8 semanas. Comienza antes de los cinco años de edad y se acompaña de estomatitis aftosa, faringitis o adenitis cervical<sup>8</sup>.

La fiebre se caracteriza por ser elevada (39-41°C) de inicio brusco y acompañada, de escalofríos, que dura de 3 a 6 días y posteriormente presenta un descenso brusco. Hasta un 62% de los pacientes refieren síntomas prodrómicos como astenia, cefalea, dolor abdominal o irritabilidad. Los episodios de fiebre aparecen con una periodicidad aproximada de 28 días (intervalo de tres a ocho semanas), resultando en un 11-12 episodios al año. De entre todos los síndromes de fiebre periódica, el PFAPA es el que muestra una periodicidad de los brotes más regular (definida por los autores como una frecuencia "de reloj")<sup>9</sup>. Los síntomas acompañantes más frecuentes son las adenopatías cervicales que aparecen en dos tercios de los casos, seguidas de estomatitis aftosa y faringitis. Al menos uno de estos tres síntomas cardinales deben aparecer en todos los casos. Además pueden acompañarse de náuseas, vómitos, tos y dolor abdominal, diarrea y exantema. Excepcionalmente se ha descrito encefalitis aséptica recurrente<sup>3</sup>.

Suele cursar con leucocitosis, neutrofilia y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG). En ocasiones puede aparecer también una moderada elevación de la IgD (muy por debajo de la presente en el síndrome de Hirschman)<sup>6</sup>.

El diagnóstico es clínico y se basa en criterios definidos en 1989 por Marshall y modificados en 1999 por Thomas

et al<sup>9</sup> Tabla 2.

El tratamiento de elección son los corticoesteroides orales. Generalmente una o dos dosis de prednisona oral (1mg/kg o incluso inferiores) son suficientes para conseguir la finalización del brote, apoyando el diagnóstico del síndrome. En caso de recurrencia de la fiebre a las 48-72 horas se podría valorar dar alguna dosis más de entre 0.5/1mg/kg<sup>10</sup>. Como han demostrado algunos estudios aleatorizados la amigdalectomía podría ser un tratamiento eficaz, que se propone cuando los esteroides no son capaces de controlar los síntomas o si se acortan excesivamente los intervalos libres de síntomas<sup>11</sup>.

El pronóstico a largo plazo, los pacientes evolucionan favorablemente, permaneciendo asintomáticos entre los episodios y con un desarrollo ponderoestatural normal. Estos episodios se repiten durante 4 o 5 años, haciéndose cada vez más infrecuentes hasta desaparecer<sup>3,9</sup>.

genética. Es debida a mutaciones en el gen MEFV (MEditerranean FeVer) que se expresa en células mieloides (neutrófilos y monocitos) y que codifica la proteína pirina o marenostina implicada en el funcionamiento del inflammasoma. Existen más de 80 mutaciones de este gen<sup>1</sup>, hasta el momento, entre ellas las más frecuentes son: M694V, M694I, V726A, M680I y E148Q. Éstas representan 75% de las mutaciones en casos típicos de pacientes árabes, turcos, judíos y armenios. Entre estas mutaciones, M694V se asocia con una forma más severa de enfermedad y es la más frecuente, mientras que E148Q se asocia con una forma más leve<sup>12</sup>.

La clínica de FMF aparece en el 80% de los casos antes de los 20 años, el 60% lo presentara antes de los 10 años, pero en un 5% debuta en mayores de 30 años. La mayoría de los pacientes se presentan con crisis febriles con una duración de 1 a 3 días, cada 4 a 5 semanas y dolor secundario a la inflamación de las serosas (peri-

**Tabla 2. Criterios diagnósticos para el Síndrome de PFAPA**

<b>1.-Fiebre periódica de comienzo precoz (habitualmente antes de los 5 años)</b>
<b>2.-Síntomas y signos acompañantes, en ausencia de infección de la vía aérea superior con al menos uno de los siguientes signos:</b> a) Estomatitis aftosa o aftas orales b) Adenitis cervical c) Faringitis con o sin amigdalitis exudativa (cultivo negativo para <i>Streptococo β-hemolítico</i> )
<b>3.-Exclusión de neutropenia cíclica</b>
<b>4.-Completamente asintomático entre los episodios</b>
<b>5.-Crecimiento y desarrollo normales.</b>

## SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA

Los síndromes hereditarios de fiebre periódica con base genética son el subgrupo mejor conocido de los síndromes autoinflamatorios. Se caracterizan por episodios repetidos de fiebre de duración variable (desde unos pocos días a 2 a 3 semanas), separados por intervalos libres o casi libres de síntomas.

### FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR (FMF)

Es el síndrome de fiebre periódica hereditario más frecuente. Se ha descrito en todo el mundo, mas tiene una alta incidencia en las poblaciones de la cuenca mediterránea (judíos, árabes, armenios y turcos). La enfermedad se trasmite de forma autosómica recesiva, sin embargo, en algunas ocasiones puede comportarse como autosómica dominante por la gran variedad

toneo, pleura, pericardio, sinovial, túnica vaginal)<sup>6</sup>.

En términos clínicos la fiebre mediterránea familiar se divide en dos fenotipos: el tipo 1 se caracteriza por fiebres recurrentes superiores a 38°C (95% de los casos), poliserositis (peritonitis estéril, pleuritis, pericarditis y sinovitis) y lesiones cutáneas similares a erisipela. La mitad de los pacientes tienen síntomas prodrómicos. El tipo 2 tiene como manifestación inicial y única la amiloidosis<sup>13</sup>. En los estudios de laboratorio puede encontrarse elevación de los reactantes de fase aguda, como: proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico (SAA) y fibrinógeno, también puede existir leucocitosis con neutrofilia. La principal y más letal complicación es la amiloidosis secundaria. Ésta resulta del depósito de amiloide en los tejidos, producto proteolítico del amiloide A sérico. La sobreproducción de éste tiene

como consecuencia la acumulación de proteína fibrilar y la aparición de amiloidosis. Antes de la aparición de la colchicina la amiloidosis ocurría en 60 a 75% de los pacientes mayores de 40 años. Hoy día la amiloidosis es casi completamente prevenible en pacientes con buen apego al tratamiento con colchicina<sup>12</sup>.

El diagnóstico de fiebre mediterránea familiar es clínico, tabla 3<sup>3</sup> se apoya con la etnia del paciente y sus antecedentes familiares. Los estudios genéticos sirven para confirmar el diagnóstico y para dar orientación a los familiares. La colchicina ha sido el principal tratamiento de la fiebre mediterránea familiar desde hace más de 40 años, previene completamente los ataques en 60 a 65% de los pacientes e induce remisión parcial en 30 a 35%. La colchicina por vía oral a dosis de 0,5 mg/día para los niños menores de 5 años, 1 mg/día entre 5 y 10 años y 1,5 mg/día para los mayores de 10 años, aunque para controlar los síntomas se puede aumentar hasta 2 mg/día. Su administración regular elimina el riesgo de amiloidosis a largo plazo. A pesar del apego adecuado al

otros tratamientos alternativos como IFN, colchicina iv, agentes biológicos bloqueantes de los inhibidores del TNF como infliximab, etanercept o adalimumab<sup>14</sup>.

Partiendo de estos criterios clásicos, se han seleccionado en niños los siguientes 5 criterios. La presencia de dos o más de ellos diagnostica la FMF con una sensibilidad del 86.5% y una especificidad del 93.6%<sup>15</sup>, tabla 4.

El pronóstico a largo plazo de la enfermedad lo marca la aparición de amiloidosis secundaria que es la principal complicación. Ocurre en <5% de los pacientes (desde el uso de la colchicina), a partir de la tercera o cuarta década de la vida y se debe al depósito de amiloide en diferentes órganos y tejidos. Clónicamente se manifiesta como enfermedad renal en forma de síndrome nefrótico y es consecuencia de la persistencia en el tiempo de numerosos brotes inflamatorios no bien controlados (el amiloide depositado procede de la degradación de la proteína SAA1 que es un reactante de fase aguda originado en los brotes)<sup>3</sup>.

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar (FMF)**

<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios de apoyo</b>
<b>Crisis típicas*</b>	1. Antecedente familiar de fiebre mediterránea familiar
1. <i>Peritonitis (generalizada)</i>	2. Etnia sugerente
2. <i>Pleuritis (unilateral) o pericarditis</i>	3. Edad menor a 20 años al inicio de la enfermedad
3. <i>Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo)</i>	<b>Características de los ataques</b>
4. <i>Fiebre aislada</i>	4. Severos, se requiere reposo en cama
<b>Criterios menores</b>	5. Remisión espontánea
1-3 crisis incompletas involucrando 1 o más de las siguientes*:	6. Intervalos libres de síntomas
1. <i>Abdomen</i>	7. Reactantes de fase aguda transitorios con uno más resultados elevados de: leucocitos, VSG, amiloide sérico A y/o fibrinógeno
2. <i>Tórax</i>	8. Hematuria o proteinuria episódica
3. <i>Articulaciones</i>	9. Laparotomía negativa o extirpación de apéndice normal
4. <i>Dolor de piernas con el esfuerzo</i>	10. Consanguinidad de padres
5. <i>Respuesta favorable a colchicina</i>	

\* Los ataques típicos muestran todas las siguientes características: dolor, recurrencia de ataques ( $\geq 3$  del mismo tipo), fiebre en la mayor parte de los ataques (temperatura rectal  $\geq 38^\circ\text{C}$ ), duración corta (12 horas-3 días).

\*\* Los ataques incompletos son ataques dolorosos y recurrentes que no cumplen con todas las características de los ataques típicos.

Diagnóstico:  $\geq 1$  criterios mayores,  $\geq 2$  criterios menores, 1 criterio menor + 5 criterios de apoyo, o 1 criterio menor +  $\geq 4$  de los primeros 5 criterios de apoyo.

tratamiento con colchicina a la máxima dosis tolerada, 5 a 10% de los pacientes siguen padeciendo ataques. Los pacientes con mutaciones M694V/M694V requieren dosis más altas, reportan más efectos adversos y mayor número de ataques. Incluso 10% de estos pacientes no refiere alivio de los síntomas al tomar colchicina. Los antagonistas de IL-1 se han propuesto como tratamiento para los pacientes con fiebre mediterránea familiar resistente a colchicina. Los que han sido probados en ensayos clínicos son anakinra, canakinumab y riloncept,

## SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D (HIDS)

Los primeros casos de esta enfermedad se reportaron en Holanda, por lo que solía conocerse como fiebre holandesa. Sin embargo, después se describió en Francia, Inglaterra, Alemania, Italia, República Checa, Turquía, Estados Unidos y Japón. Los pacientes afectados tienen una mutación en el gen de la mevalonato quinasa (MVK). Esta enzima se expresa en múltiples tejidos y cataliza la fosforilación de ácido mevalónico a 5

**Tabla 4. Criterio Descripción**

<b>Fiebre</b>	Temperatura axilar >38°C 6-72 h de duración y >3 episodios
<b>Dolor abdominal</b>	6-72 h de duración y >3 episodios
<b>Dolor torácico</b>	6-72 h de duración y >3 episodios
<b>Artritis</b>	6-72 h de duración y >3 episodios y oligoartritis
<b>Historia familiar de FMF</b>	

fosfomevalonato, un paso esencial en la vía del colesterol y biosíntesis de isoprenoides, compuestos importantes en muchos procesos celulares. Hasta la fecha se conocen 204 variantes de la secuencia de este gen. La mutación más frecuente es V377I, seguida por I268T. Las mutaciones en este gen llevan a la disminución en la actividad o cantidad de MVK, lo que resulta en la acumulación de ácido mevalónico y disminución en la producción de isoprenoides antiinflamatorios, promoviendo un estado proinflamatorio. Tiene herencia autosómica recesiva.

La deficiencia de mevalonato quinasa puede manifestarse clínicamente como síndrome de hiperinmunoglobulinemia D o aciduria mevalónica, que es menos común y más severa. Se caracteriza por ataques de fiebre recurrentes, que por lo general exceden los 40°C (la fiebre es mayor en aciduria mevalónica que en síndrome de hiperinmunoglobulinemia D), duran cuatro a seis días y se manifiestan de manera irregular cada dos a ocho semanas. Los ataques febriles pueden acompañarse de linfadenopatía (principalmente cervical), esplenomegalia, artralgias, mialgias, malestar gastrointestinal (diarrea y vómito), dermatosis (maculopapular eritematosa), aftas, faringitis, cefalea, fatiga y malestar general. La mayoría de los pacientes padece el primer ataque antes del año de edad; sin embargo, puede variar desde la primera semana de vida hasta la edad de 20 años, la edad promedio de diagnóstico es de 8 a 10 años. Estos ataques pueden ser precipitados por inmunizaciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas o estrés. Además, los pacientes con aciduria mevalónica pueden padecer retraso en el crecimiento intrauterino, defectos congénitos (cataratas, dismorfias craneofaciales y acortamiento de extremidades), falla de medro, retraso psicomotor, ataxia cerebelar progresiva e hipotonía. Las principales complicaciones a largo plazo que se han observado son amiloidosis, contracturas articulares y adherencias abdominales<sup>12</sup>.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, durante la

fase aguda se puede encontrar leucocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG). Además, durante los episodios inflamatorios podemos encontrar en orina elevación de la excreción de ácido mevalónico (disponible solo en laboratorios especializados), lo cual diferencia esta entidad de otros síndromes de fiebre periódica. Hay que tener en cuenta que en los intervalos intercrisis no se detecta dicha alteración. Otro dato analítico característico, pero no patognomónico, es la elevación policlonal de IgD, por encima de 100 U/ml o 14 mg/dl, en dos determinaciones separadas por un periodo mínimo de 1 mes. Puede aparecer en otros síndromes de fiebre periódica y su ausencia no descarta la enfermedad, considerándose un epifenómeno, a pesar de haber dado nombre a la enfermedad. Suele llevar acompañado una elevación de IgA (> 260 mg/dl) en el 80% de los casos. El colesterol suele estar en niveles bajos<sup>3</sup>.

El diagnóstico de síndrome de hiperinmunoglobulinemia D es clínico, debe sospecharse cuando un paciente padece síntomas sugerentes de la enfermedad. Posteriormente deben medirse las concentraciones séricas de IgD e IgA. La elevación de IgD con o sin elevación de IgA es suficiente para confirmar el diagnóstico. Si el resultado es negativo puede solicitarse una prueba genética para un diagnóstico definitivo y valorar el riesgo en familiares. Al diagnóstico se puede llegar mediante la secuenciación del gen MVK o bien demostrando el déficit enzimático que suele tener una actividad entre el 1-7%.

La primera línea de tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), porque éstos disminuyen la intensidad y duración de la fiebre y alivian los síntomas acompañantes. En caso de que no exista una respuesta adecuada con AINEs el siguiente paso es el tratamiento con esteroides. Otras opciones que se han prescrito son los antagonistas del receptor de IL-1 ya sea por razón necesaria o en dosis continuas. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad contra IL-1β, también ha mostrado resultados prometedores en estudios retrospectivos. Los inhibidores de TNF-α (etanercept y adalimumab) pueden considerarse biológicos de primera línea junto con los inhibidores del receptor de IL-1. Otros agentes que se han estudiado son tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6), tipifarnib y lonafarnib (inhibidores de farnesiltransferasa) y el alendronato. La colchicina, estatinas, antibióticos, talidomida y ciclosporina se han

probado sin demostrar eficacia. En casos resistentes, como última opción puede hacerse un trasplante de hígado o trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>12</sup>. El pronóstico a largo plazo es generalmente bueno, con disminución o desaparición de los episodios, siendo muy infrecuente la aparición de complicaciones del tipo de amiloidosis secundaria<sup>3</sup>.

### **SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TRAPS)**

Esta afección se conocía previamente como fiebre hiberniana familiar, debido a que los primeros casos se describieron en Irlanda (Hibernia en latín). El nombre ha caído en desuso porque se ha visto que afecta a todas las etnias. Demuestra una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. El gen afectado (TNFRSF1A) se encuentra en el cromosoma 12p13 y codifica al receptor del factor de necrosis tumoral (TNFr).

Los síntomas suelen iniciar durante la infancia (edad media de 4.3 años), aunque 22% de los pacientes inician después de los 18 años de edad<sup>12</sup>. Se caracteriza por fiebre recurrente, dolor abdominal, mialgias migratorias, artralgias/artritis, pleuritis, rash, conjuntivitis o edema periorbitario. Las lesiones de piel pueden ser tipo placas urticariales, centrífugas y sensibles. Las mialgias son muy sugerentes de TRAPS y se deben probablemente a una fasciitis monocítica. Las crisis febriles suelen ser prolongadas y se presentan con una frecuencia de entre 2 a 6 veces al año<sup>5</sup>.

La principal complicación es la amiloidosis por depósito de amiloide A sérico, que afecta a 10% de los pacientes a una edad promedio de 43 años (intervalo: 20-77). Las mutaciones con disrupción de residuos de cisteína y la mutación T50M se han asociado con mayor penetrancia, agresividad de la enfermedad y riesgo de amiloidosis. Asimismo, la mutación R92Q se relaciona con menos agregación familiar, más cefaleas, menos manifestaciones cutáneas u oculares, tendencia a mejorar con la edad o iniciar en la edad adulta y nunca se ha asociado con amiloidosis<sup>12</sup>.

El laboratorio muestra al igual que en otros síndromes periódicos, aparece leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, cierto grado de anemia y elevación de los reactantes de fase aguda, PCR, VSG y proteína

SAA13. Estas alteraciones también pueden objetivarse en períodos intercrisis. Existen propuestas de criterios diagnósticos, pero no han demostrado gran especificidad. Así, el hallazgo más discriminatorio es una baja concentración del TNFR p55 soluble (< 1 ng/ml) en períodos intercrisis. Por el momento debe realizarse un estudio genético que compruebe mutaciones en el gen TNFRSF1A 5.

El tratamiento de la enfermedad está encaminado a controlar los síntomas, prevenir recurrencias y disminuir el riesgo de amiloidosis. Se prescriben AINEs o con más frecuencia esteroides para abortar agudizaciones. El etanercept puede disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y es de especial beneficio en pacientes con mutaciones de alto riesgo de padecer amiloidosis. Paradójicamente, el infliximab (otro medicamento anti-TNF) suele agudizar la enfermedad, lo que puede ser una importante pista diagnóstica. Aunque por esta razón la administración de infliximab no se recomienda, un paciente obtuvo buena respuesta tras fracasar el tratamiento con etanercept.

Sin embargo, los casos resistentes al tratamiento con etanercept suelen ser tratados con medicamentos anti-IL-1, como anakinra o canakimumab. Hace poco también se describió la administración exitosa de medicamentos anti-IL-6, como tocilizumab<sup>12</sup>.

El pronóstico a largo plazo lo marca su principal complicación, la amiloidosis secundaria que conduce a insuficiencia renal hasta en el 25% de los casos<sup>3</sup>.

### **SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINA (CAPS) O CRIOPIRINOPATÍAS**

Clásicamente se describieron tres síndromes, que representaban fenotipos cada vez más agresivos de un mismo espectro fisiopatológico: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal, también conocida como síndrome articular cutáneoneurológico infantil crónico. Muestran un patrón hereditario autosómico dominante. La tendencia actual es referirse a un síndrome periódico asociado con criopirina porque los pacientes a menudo padecen cuadros mixtos difíciles de categorizar por la superposición de características provenientes de estos síndromes. Sin embargo, es de utilidad estar familiarizado con los cuadros clásicos:

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) es el fenotipo más leve: la mayoría de los casos inicia antes de los seis meses de edad. Se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre, urticaria, artralgias y conjuntivitis. Estos ataques ocurren una a dos horas tras exponerse a un ambiente frío y suelen durar 12 a 24 horas. Otros síntomas menos frecuentes son náusea, mareo, polidipsia, diaforesis, cefalea y fatiga. Menos de 2% de los pacientes padecen amiloidosis o secuelas neurológicas.

Síndrome de Muckle-Wells (MWS) es el fenotipo intermedio: la edad de inicio es variable, pero suele ser antes del año de vida. Sigue un curso que tiende a la cronicidad con agudizaciones caracterizadas por urticaria, fiebre, somnolencia, artralgias, cefalea y conjuntivitis, que suelen durar uno a tres días. También puede haber otras manifestaciones oculares, como uveítis, epiescleritis, papiledema o ceguera. Se han descrito varios desencadenantes, entre ellos fatiga, ejercicio, estrés y frío. Hasta 85% de los pacientes padece sordera neurosensorial bilateral, con algunos de los casos más tempranos alrededor de 10 años de edad. Cerca de 25% de los pacientes padece amiloidosis.

Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal/síndrome articular cutáneo neurológico infantil crónico (CINCA/NOMID) es el fenotipo más agresivo: suelen iniciar durante el periodo neonatal con la triada de urticaria crónica, afectación musculoesquelética y daño del sistema nervioso central. La mayor parte de las mutaciones suele aparecer de novo. La afección del sistema nervioso puede incluir: meningitis aséptica, hipertensión intracraneal, déficit cognitivo, cefaleas, convulsiones, eventos vasculares cerebrales, papiledema y sordera o ceguera progresivas (o ambas). La afección musculoesquelética incluye deformidades osteoarticulares (principalmente en grandes articulaciones como la rodilla), dedos en palillo de tambor, protuberancia frontal, nariz en silla de montar, hipoplasia mediofacial y talla baja. A pesar de que la amiloidosis es poco frecuente, estos pacientes tienen mayor mortalidad comparada con los otros dos fenotipos debido a su afección neurológica.

Estas enfermedades surgen por mutaciones de la criopirina (del griego κρύο “helado” y πυρ “fuego”), que es codificada por el gen NLRP3 en el cromosoma 1q44. La criopirina es una proteína que forma parte del

inflammasoma NALP3. Al ser estimulada la criopirina causa que el inflammasoma desencadene una serie de reacciones que culminan en la activación y liberación de la citocina proinflamatoria IL-1 $\beta$ . La mayor parte de las mutaciones patogénicas causan “ganancia de función”, que resulta en una criopirina hiperactiva y, en consecuencia, en hipersecreción de IL-1 $\beta$ <sup>12</sup>.

El laboratorio muestra elevación de reactantes de fase aguda, especialmente en el cuadro más severo (CINCA). Sin embargo es necesario el estudio genético para corroborar el diagnóstico, aun cuando sólo el 60% de los pacientes con CINCA tiene mutaciones específicas del NLRP3. De hecho, SEN el 2008 se describió otra entidad muy similar en clínica con FCAS (fiebre recurrente, síntomas articulares y rash gatillado por frío) que tiene una mutación en el NLRP12. Este gen está involucrado en el reconocimiento de moléculas microbiológicas y tiene también un rol en la activación del inflammasoma<sup>5</sup>. Existen tres medicamentos principales para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados con criopirina: anakinra, canakimumab y rilonacept. Todos actúan inhibiendo IL-1 y disminuyendo el estado inflamatorio (lo que puede vigilarse con las concentraciones séricas de PCR y amiloide A sérico), con alivio o estabilización de complicaciones secundarias y mejoría en la calidad de vida. El tratamiento está indicado en pacientes con síntomas activos e inflamación persistente<sup>12</sup>.

#### ENFOQUE DIAGNÓSTICO A LA FIEBRE PERIÓDICA

En un paciente con fiebre periódica, se debe descartar una infección adquirida de naturaleza crónica y periódica. Depende de la epidemiología de las enfermedades infecciosas, de cada entidad donde se aborden<sup>16</sup>. El diagnóstico de fiebre periódica recurrente constituye un desafío. Como siempre, debe hacerse hincapié en una buena historia clínica, antecedentes familiares y étnicos, registro de los episodios, y examen físico. Varias condiciones clínicas pueden aparecer inicialmente como enfermedades autoinflamatorias: infecciones ocultas o recurrentes, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes atípicas o enfermedades malignas<sup>5</sup>. En países endémicos, la brucelosis, la malaria, la mononucleosis infecciosa y la borelliosis deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los trastornos periódicos de la fiebre, especialmente con fiebre y manifestaciones artríticas. La malaria y la borrelliosis pueden descartarse mediante la evaluación del frotis de sangre periférica;

la brucelosis, y la enfermedad de Lyme puede excluirse mediante estudios serológicos o hemocultivos.

En los niños, la infección del tracto urinario puede presentarse como un trastorno periódico, por lo que el análisis de orina y cultivos son obligatorios en un niño con síntomas periódicos. Algunas neoplasias malignas como la leucemia y las lesiones tumorales deben excluirse en pacientes con síndromes periódicos y pérdida de peso en cualquier edad y trastorno de ganancia de peso o malestar en los niños. Por esta razón, se recomienda la ecografía abdominal y la radiografía de tórax y se recomienda la aspiración de médula ósea en pacientes seleccionados.

La Tabla 5 muestra la evaluación paraclínica en pacientes sospechosos con síndromes periódicos de fiebre.

Después de descartar infección y malignidades, se deben considerar los trastornos autoinflamatorios. Sin embargo, el médico necesita reevaluar a cada paciente con un trastorno periódico para los síndromes no inflamatorios.

En el algoritmo 1 y 2 se muestra el enfoque clínico de la fiebre periódica en pacientes pediátricos<sup>16</sup>.

**Tabla 5. Pruebas de laboratorio para pacientes con fiebre periódica**

Estudio	Indicación	Tiempo
BHC, VSG, PCR	Todos los pacientes	En 2 ocasiones en periodo febril y afebril.
Rx tórax	Todos los pacientes	En periodo febril
USG abdominal	Todos los pacientes	En periodo febril
Igs séricas	Todos los pacientes	No hay diferencia del periodo
Rosa de bengala, 2-mercapto-etano	En regiones endémicas	Al menos una vez en periodo febril
Serología VEB	Todos los pacientes con dolor de garganta y linfadenopatía	En periodo febril
Frotis de sangre periférica	En regiones endémicas	Al menos una vez en periodo febril
Hemocultivo	Todos los pacientes	Al menos una vez en periodo febril
Cultivo exudado faríngeo	Todos los pacientes con dolor de garganta	En periodo febril
EGO y Urocultivo	Todos los niños	Al menos una vez en periodo febril
Examen de heces	Todos los niños	Al menos una vez, no hay diferencia del periodo
Aspirado de médula ósea	En pacientes selectos, con citopenia, dolor óseo, pérdida de peso, adenopatía abdominal y/o mediastino	No hay diferencia del periodo
PFH	Todos los pacientes	Al menos una vez en periodo febril
ANA	Todos los niños	Al menos una vez en periodo febril

\*BHC: biometría hemática completa, VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C-reactiva, Rx: radiografía, USG: Ultrasonido, Igs: Inmunoglobulinas, VEB: virus Epstein Bar, EGO: examen general de orina, PFH: pruebas de función hepática, ANA: anticuerpos antinucleares.

## CONCLUSIÓN

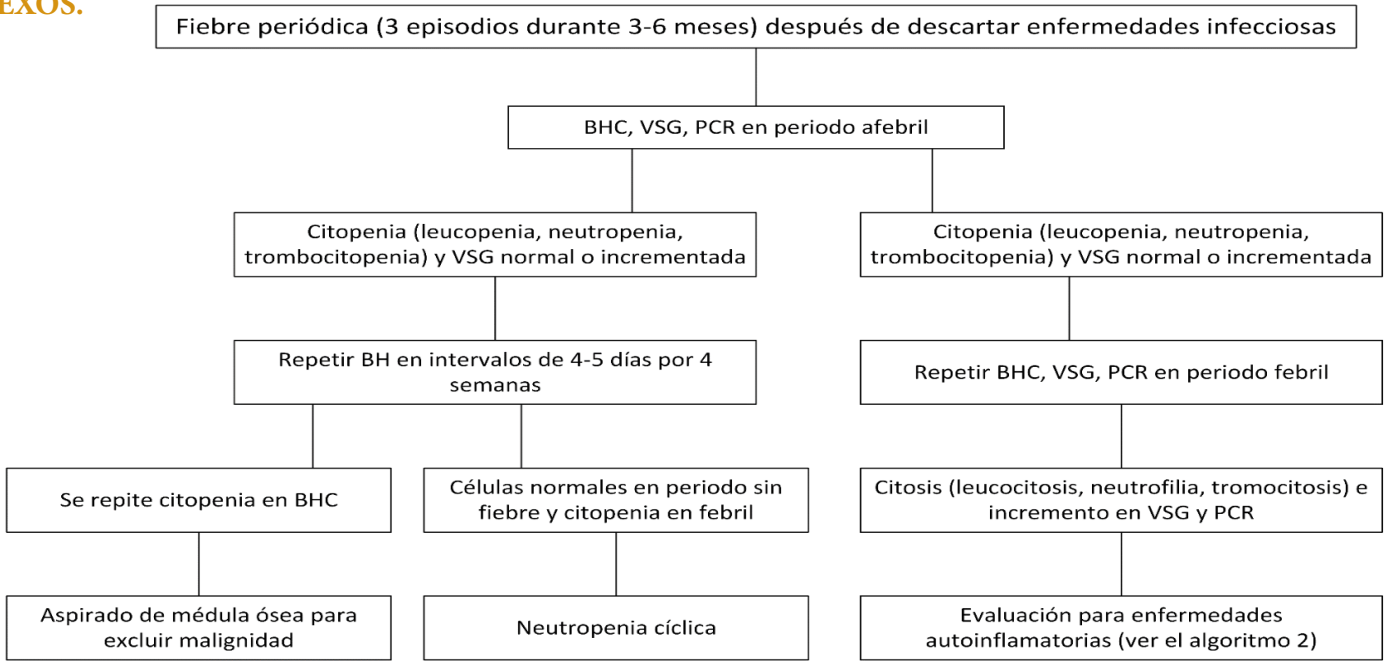
Síndromes autoinflamatorios comprenden un grupo creciente de desórdenes inflamatorios de carácter episódico, de baja prevalencia en general, cuya causa no se relaciona con procesos infecciosos, ni con anticuerpos o linfocitos T (LT) autorreactivos. Se manifiestan generalmente por episodios de fiebre recurrente asociados a compromiso de piel, sistema músculo-esquelético y aparato gastrointestinal. El estudio de las bases moleculares de estas enfermedades supone un avance en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la inflamación y de la apoptosis, base para el diseño de nuevos fármacos antiinflamatorios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Rey CC. Fiebre recurrente y prolongada. Síndromes autoinflamatorios. En: AEPap (ed). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones; 2018.p.125-33.
- 2.Pintado MM, Carbajo FA, París LB. Síndrome PFAPA: diagnóstico y trata-miento en Atención Primaria. En: AEPap (Ed). From Act Pediatr Aten Prim. 2015; 8(2): 64-71.
- 3.Rey CC, Palacín SP, Merino MR, Saavedra LJ, Antón LJ, Aróstegui JI, Y cols. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la So-ciedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. Asociación Española de Pedia-tría. Elsevier España. *Pediatr (Barc)*. 2011; 74(3): 1-16
- 4.Olvera KO, Magaña BV, Frago RR, Cuairán RV. Neutropenia Cíclica. Re-porte de un caso. *Rev Odontol Mex* 2015; 9(4): 246-52
- 5.Pamela HS. Enfermedades Auto Inflamatorias (EAI) en Pediatría. *Rev. Med. Clin. Condes-* 2012; 23(4): 473-83
- 6.Seoane RM. Fiebre recurrente o prolongada: síndromes autoinflamatorios. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Edicio-nes; 2017. p.127-31.
- 7.Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010; 140: 784-90.
- 8.Martínez MP. et al. Fiebre periódica aftosa faringo-amigdalár. Presentación de un caso clínico desde una consulta de Atención Primaria, *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004; 6: 573-7
- 9.Ricart CS. Síndrome PFAPA. *Protoc Diagn Terap Pediatr*. 2014; 1: 219-24. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/) ISSN 2171-8172
- 10.Tasher D, Smooch E, Dalal I. PFAPA síndrome: new clinical aspects disclod. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 981-4.
- 11.Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009; 155: 250-3.
- 12.Salado BJC, Eskenazi BR, Halabe CJ, Fiebres recurrentes, *Med Int Méx*, 2017; 33(5): 634-47. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1559>
- 13.Rabah M. Shawky N, Gaboon EA, Hereditary periodic fever syndromes, *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2011; 12: 117-25
- 14.Teresa RM, Terreri MB, Arnaldo LC, et. al. Guideline for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever, *Revista Brasileira de reumatología*, 2016; 56(1): 37-43.
- 15.Yalc, IF, Ozen S, Ozc, ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of cri-teria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 395-8.
- 16.Zahra A, Sedigeh M, Vahid Z, Neda A, Yahya A, Nima P, Mohammad HM. Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients - Part I, *Iran J Pediatr* 2014; 24 (1):1-13



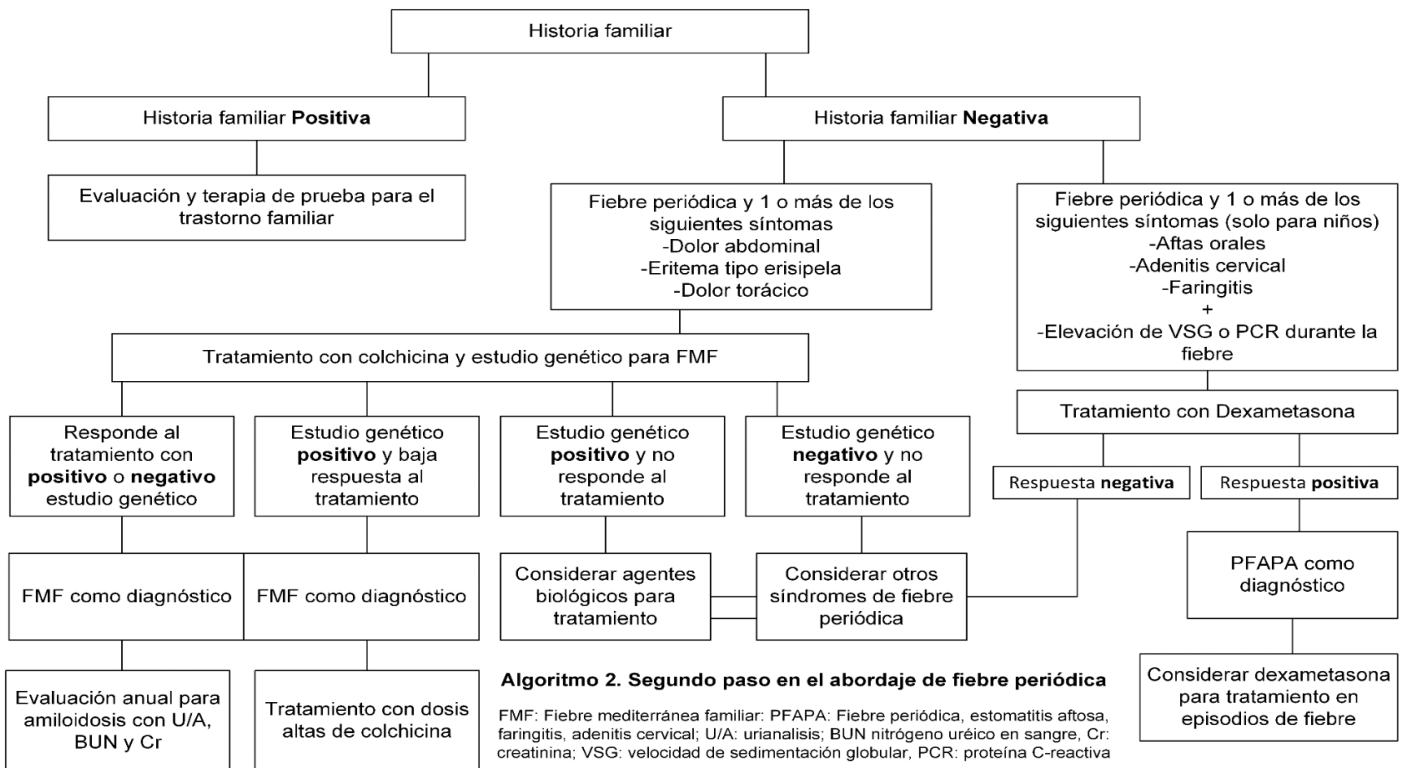
ANEXOS.



**Algoritmo 1. Primer paso en el abordaje de fiebre periódica**

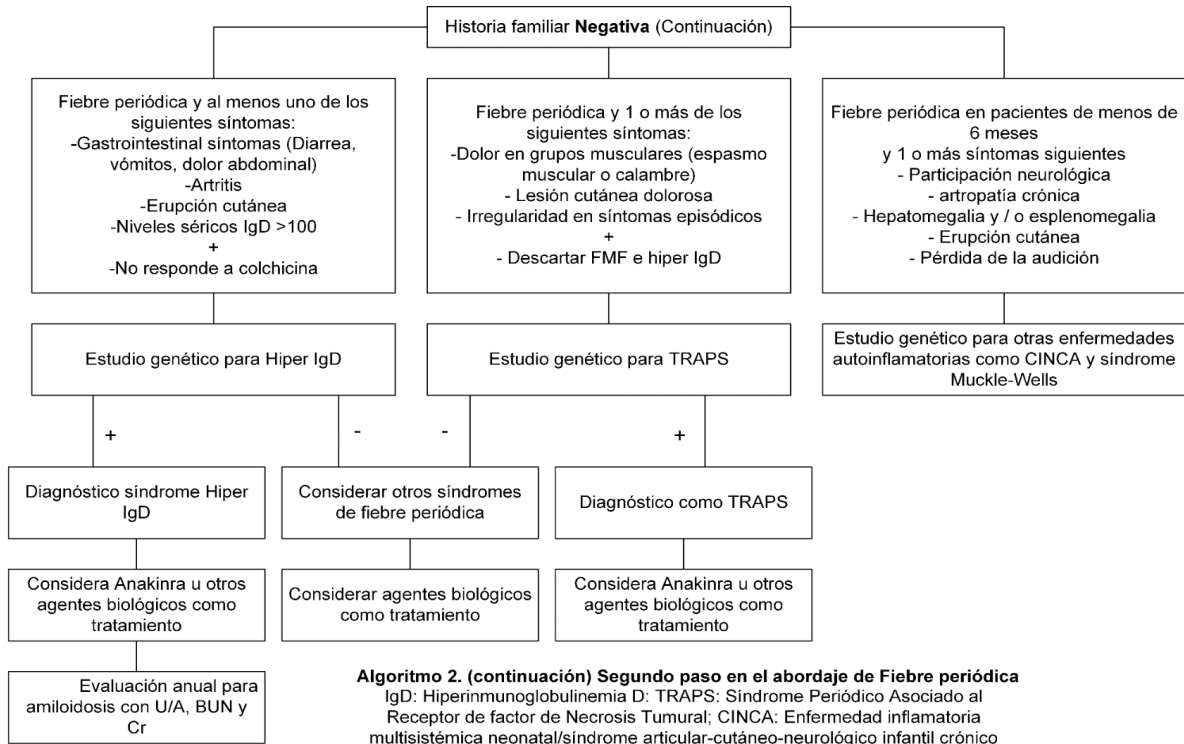
BHC: biometría hemática completa, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C-reactiva

Fiebre periódica (3 episodios durante 3-6 meses): después de descartar enfermedades infecciosas y neutropenia cíclica



**Algoritmo 2. Segundo paso en el abordaje de fiebre periódica**

FMF: Fiebre mediterránea familiar; PFAPA: Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis cervical; U/A: urianalisis; BUN nitrógeno uréico en sangre, Cr: creatinina; VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C-reactiva



Características asociadas a los síndromes hereditarios de fiebre periódica, neutropenia cíclica y el PFAPA								
	Neutropenia	PFAPA	FMF	HIDS	TRAPS	PCAS	MWS	CINCA/NOMI
<b>Gen</b>	ELANE	¿?	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS/NLRP3	CIAS/NLRP3	CIAS/NLRP3
<b>Herencia</b>	AD/de Novo	¿?	Pseudo-AD	AR	AD/de Novo	AD	AD	De Novo
<b>Edad de inicio</b>	≤ 1año	2-5 años	≤ 20 AÑOS	≤ 1año	≤ 10 años	Neonatal	Escolar	Neonatal
<b>Duración</b>	3 días	3 a 6 días	1 a 3 días	3 a 7 días	De semanas a persistente	1 a 2 días	De 2 a 3 días a persistente	Persistente
<b>Periodicidad</b>	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-
<b>Frecuencia</b>	18-24 días	2-8 semanas	Variable	Variable	Variable	Según exposición al frío	Continua	Continua
<b>Cutáneo</b>	-	-	Rash erisipeloide	Variable	Rash maculopapuloso	Pseudourticaria	Pseudourticaria	Pseudourticaria
<b>Articular</b>	-	-	Artritis, Mialgias	Artralgias	Mialgias, Artralgias	Artralgias	Artralgias	Artropatía
<b>Ocular</b>	-	-	-	-	Edema periorbitario	Conjuntivitis	Conjuntivitis	Uveítis
<b>Neurológico</b>	-	-	-	-	Meningitis aséptica	-	Sordera	Meningitis aséptica
<b>ORL</b>	Aftas	Faringitis/aftas	-	Aftas	-	-	-	-
<b>Abdominal</b>	-	-	Serositis	Dolor abdominal Vómitos/diarrea	Serositis, mialgias	-	-	-
<b>Esplenomegalia</b>	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-
<b>Pleural</b>	-	-	Serositis	-	-	-	-	-
<b>Adenopatías</b>	Cervicales	Cervicales	-	Cervicales	-	-	-	-
<b>Laboratorio en las crisis o persistente</b>	Neutropenia ≤200c/mm	Elevación de VSG, PCR	Elevación de VSG, PCR	Elevación de VSG, PCR, IgD, ácido mevalónico	Elevación de VSG, PCR	Elevación de VSG, PCR	Elevación de VSG, PCR	Elevación de VSG, PCR
<b>Tratamiento</b>	G-CSF	Corticoides	Colchicina	Anti IL-1	Corticoides Etanercept/ Anti-IL1	Evitar frío Anti IL-1	Anti IL-1	Anti IL-1

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; CINCA: síndrome crónico infantil, neurológico y cutáneo; FCAS: síndrome autoinflamatorio inducido por frío, familiar; FMF: fiebre mediterránea familiar; G-CSF: factor estimulador de crecimiento de colonias de granulocitos; HIDS: síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; IL: interleucina; MWS: síndrome de Muckle Wel; NOMID: enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; PFAPA: fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

Villegas- Álvarez Carolina<sup>1</sup>,  
Ojeda- Valdés Miguel Ángel<sup>2</sup>,  
Mejía- Elizondo Ana Ruth<sup>1</sup>,  
Aguilera-Martínez Israel<sup>1</sup>,  
San Román- Flores Adolfo<sup>3</sup>,  
Pierdant- Pérez Mauricio<sup>3</sup>.

Corresponding author:

Pierdant-Pérez Mauricio, Av.  
Venustiano Carranza 2405, Col Los  
Filtros, C.P. 78210, Tel. (444) 8262300  
Email: mpierdant@hotmail.com,

# Síndrome de intestino ultracorto con adaptación intestinal, presentación de un caso y revisión de la literatura.

Ultra-short bowel syndrome with intestinal adaptation, case report and literature review.

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de intestino ultracorto se define como la pérdida de intestino durante el periodo neonatal y que este alcance una longitud  $< 10$  cm o  $< 10\%$  de la longitud esperada para la edad, provocando insuficiencia intestinal. Es una forma extrema del síndrome de intestino corto y su principal causa es el vólvulos. El mayor determinante en el pronóstico es la autonomía enteral.

**Caso clínico:** Recién nacido masculino de término, que al tercer día de vida presenta vomito de contenido gastrobiliar y melena de un día de evolución, irritable con facies de dolor, tinte icterico, deshidratado, distensión abdominal y ausencia de ruidos peristálticos. Radiografía de abdomen con obstrucción intestinal probable malrotación intestinal. Pasa a laparotomía exploratoria, se reportó oclusión intestinal por vólvulos secundario a mal rotación intestinal del 98% del intestino delgado, se realizó resección del intestino necrótico. En postoperatorio con nutrición parenteral intermitente, al mes inició estimulación enteral. Al año y medio de edad es egrasado con alimentación en infusión por sonda orogástrica. Se le dio seguimiento hasta los 2 años 2 meses de edad, alimentación mediante succión, 2 a 3 evacuaciones al día, facies de desnutrición, abdomen plano depresible, matidez hepática normal y movimientos peristálticos normales. Sin complicaciones. Laboratorios de función hepática normales. Radiografía abdominal de control con crecimiento del intestino.

**Conclusión:** El síndrome de intestino ultracorto es una patología rara, su manejo debe ser multidisciplinario para lograr la autonomía enteral, con la finalidad de mejorar la sobrevida y disminuir las complicaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de intestino ultracorto, síndrome de intestino corto, insuficiencia intestinal

## ABSTRACT

**Introduction:** The ultra-short bowel syndrome (USBS) is defined as the loss of the intestine during the neonatal period and that it reaches a length  $< 10$  cm or  $< 10\%$  of the length expected for age, causing intestinal insufficiency. It is an extreme form of short bowel syndrome (SBS) and its main cause is volvulus. The most important determinant in the prognosis is enteral autonomy.

**Clinical case:** Newborn male term, who on the third day of life presents vomiting of gastrobil and mane stool of a day of evolution, irritable with facies of pain, icteric dye, dehydrated, abdominal distension and absence of peristaltic noises. X-ray of the abdomen with intestinal obstruction likely intestinal malrotation. It goes on to exploratory laparotomy, where intestinal occlusion due to volvulus secondary to intestinal malrotation of 98% of the small intestine was reported, necrotic bowel resection was performed. In the postoperative period with intermittent parenteral nutrition, enteral stimulation began monthly. At one and a half years of age, it is greased with feeding in infusion by orogastric tube. He was followed up to 2 years 2 months of age, feeding by suction, 2 to 3 bowel movements per day, malnutrition facies, depressible flat abdomen, normal hepatic dullness and normal peristaltic movements. Without complications. Normal liver function laboratories. Control abdominal radiograph with bowel growth.

**Conclusion:** Ultra-short bowel syndrome is a rare pathology, its management must be multidisciplinary to achieve enteral autonomy, in order to improve survival and reduce complications.

**KEYWORDS:** periodic fever, cyclic neutropenia, children, auto-inflammatory syndromes

1. Departamento de Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", S.L.P., S.L.P., México.
2. Departamento de Cirugía del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", S.L.P., S.L.P., México.
3. Facultad de Medicina de la UASLP, S.L.P., S.L.P., México.

## CASO CLÍNICO:

Recién nacido masculino de término, eutócico, con peso de 3 620 g (percentil normal), APGAR 8-9, que es dado de alta del servicio de pediatría aparentemente sano. Al tercer día de su egreso es llevado al servicio de urgencias pediátricas por presentar vomito de contenido gastrobiliar y melena de un día de evolución. A la exploración física irritable con facies de dolor, tinte icterico, deshidratado, distensión abdominal y ausencia de ruidos peristálticos. Se tomó radiografía de abdomen que presenta datos de obstrucción intestinal probable malrotación intestinal, por lo que se le coloca catéter venocentral y pasa a laparotomía exploratoria, donde se reportó oclusión intestinal por vólvulos secundario a mal rotación intestinal del 98% del intestino delgado, con necrosis de las porciones del yeyuno e íleon del 97%, se realizó resección del intestino necrótico (Imagen 1), y anastomosis termino-terminal yeyunoileal de 11 cm, se conservó la válvula ileocecal. Posteriormente es llevado a la unidad de cuidados intensivos neonatales con ventilación mecánica y signos vitales inestable, cifras de presión arterial >95 percentil y oligúrico por lo que se iniciaron aminas, anticonvulsivantes, sedantes y antibióticos. Se tomó radiografía de abdomen donde se observó intestino acortado y dilatado (Imagen 2A). A los 10 días de estancia hospitalaria drena material biliar por Penrose, este es retirado y la fístula cierra espontáneamente a los 5 días, presenta evacuaciones. Patología reporta segmento intestinal de 132 cm, enteritis aguda, isquemia con necrosis transmural que

involucra la totalidad del segmento secundario a vólvulos intestinal y bordes de sección quirúrgica con isquemia. Es mantenido con nutrición parenteral intermitente, al mes inició estimulación enteral, posteriormente Neocate MR a 1ml/ 3hrs con incremento de 1ml por toma por día, infusión enteral con Alfare a 150ml/kg y Loperamida por abundante gasto fecal. A los 10 meses de edad desarrolla deficiencia de vitamina D. Cumplido 1 año de edad tolera la alimentación con infusión de Alfare a 208 ml/kg y peso de 4 320 g. Una vez cumplido el año y medio de edad es egrasado a su domicilio con alimentación en infusión por sonda orogástrica a 46 ml/h. Se le dio seguimiento hasta los 2 años 2 meses de edad, con peso de 4 800 g (percentil 0), altura de 71.5 cm (percentil 0), alimentación con 3 o 4 onzas de Alfare o Nan confort mediante succión, consumo de verduras cocidas 1 vez al día. Presenta 2 a 3 evacuaciones al día pastosas, en ocasiones líquidas. En cuanto a desarrollo psicomotor se voltea, sostiene la cabeza, niega con la cabeza y aun no se sienta por su cuenta. A la exploración física con facies de desnutrición, abdomen plano depresible, matidez hepática en límites normales y movimientos peristálticos con frecuencia e intensidad normal. No ha presentado cuadro clínico de complicaciones como falla intestinal asociada a enfermedad hepática. Últimos laboratorios de función hepática en valores normales. Se tomó radiografía abdominal de control donde se observa crecimiento del intestino en comparación a la radiografía postoperatoria, dilatación de asas intestinales y adelgazamiento de sus paredes.



Imagen 1. Intestino delgado porción yeyunoileal necrosada.

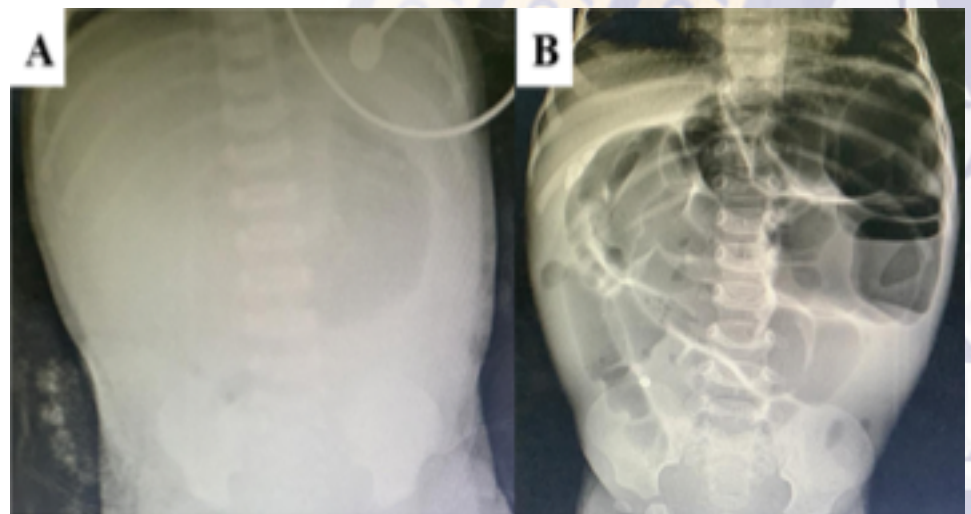


Imagen 2. A. Radiografía de abdomen postoperatoria donde se observa el intestino acortado y dilatado. B. Radiografía de abdomen a los 2 años 2 meses de edad con crecimiento intestinal y dilatación de sus asas.

## INTRODUCCIÓN Y DISCUSIÓN:

### Definición:

El síndrome de intestino ultracorto (SIUC) se define como la pérdida de intestino durante el periodo neonatal y que este alcance una longitud menor a 10 cm o menos del 10% de la longitud esperada para la edad <sup>1</sup>, existe literatura que lo consideran a partir de <20 cm de largo <sup>2,3</sup>. Es una forma extrema del síndrome de intestino corto (SIC) que consiste en la pérdida de más del 50% de la longitud del intestino con alteración de su capacidad funcional, y es la principal causa de insuficiencia intestinal<sup>2,4-5</sup>.

### Epidemiología:

Es una patología rara, su incidencia es desconocida y depende de los criterios de inclusión de las grandes series prospectivas. Hong et. al. incluyó a 23 pacientes durante 8 años que terminaron con 9% del intestino delgado para su edad, Dore et al. con un estudio retrospectivo de 15 años incluyó a 30 pacientes con <10 cm de longitud, Diamanti et. al. con 11 pacientes durante 14 años usó el criterio de SIUC a partir de <10 cm de intestino, Infantino et. al. incluyó a 28 pacientes durante 11 años que cumplieran con el criterio de <20 cm de intestino delgado <sup>2,6-11</sup>.

### Etiología:

La pérdida extensa del intestino delgado tiene diferentes causas, como la gastrosquisis, atresia yeyunoileal, enteritis necrozante, trombosis aguda de la arteria mesentérica superior o por resección quirúrgica de intestino delgado secundaria a vólvulos por mal rotación intestinal, lo que constituye la principal causa reportada, en la serie de Hong et al. es la única causa presentada <sup>1,6,7</sup>.

### Tratamiento:

El objetivo principal del tratamiento es lograr la autonomía enteral o adaptación intestinal, esto se logra mediante la nutrición parenteral (NP), lactancia materna y régimen de alimentación continua por vía oral <sup>1,12</sup>. La adaptación intestinal es una respuesta compensatoria inmediata con cambios morfológicos y funcionales que aumenta el área de superficie de absorción, lo que ocurre principalmente dentro de los primeros 2 años posteriores a iniciada la enfermedad <sup>13,14</sup>. La duración de la NP se relaciona directamente con el IMC para la altura según la edad <sup>3</sup>. Otra medida para la autonomía enteral es el trasplante intestinal, donde se logra al mes en el 70% de los pacientes<sup>7</sup>. Actualmente nuestro paciente no

cumple con los criterios propuestos por Burghardt et. al. para trasplante de intestino, además que se ha logrado la adaptación intestinal desde el año de edad.

### Pronóstico:

La rehabilitación de la función del intestino así como la nutrición parenteral y el manejo interdisciplinario son determinantes para la sobrevida, la cual es del 90% a 5 años (2, 6, 8, 9). En presencia de insuficiencia intestinal irreversible, los pacientes sometidos tempranamente a un trasplante de intestino les permite una supervivencia a 9 años del 83% <sup>7</sup>.

La autonomía intestinal sin trasplante se logra en el 40% de los casos a los 2 años de enfermedad, los factores de buen pronóstico son la preservación del segmento colónico y de la válvula ileocecal, los de mal pronóstico son la gastrosquisis como etiología o complicación <sup>2,6</sup>. Cuestiones que favorecieron la adaptación intestinal de nuestro paciente.

El peso para la edad en pacientes sin NP se encuentra por debajo del promedio (-0.21 Z), la altura para la edad también se afecta (-0.76 Z)<sup>6</sup>. Actualmente nuestro paciente presenta peso y talla inferior al promedio de niños sanos para la misma edad, complicación esperada por su patología.

Las complicaciones reportadas durante el seguimiento de estos pacientes son la falla intestinal asociada a enfermedad hepática (FIAEH) principal complicación y causa de muerte, sepsis asociada a línea central donde se administra la NP, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, acidosis láctica, diarrea osmótica y deficiencia de vitamina D con mineralización ósea deficiente. La implementación de omega 3 de aceite de pescado es un método preventivo contra FIAEH <sup>1,2,7</sup>. Un factor protector contra el sobrecrecimiento bacteriano y la acidosis láctica es la presencia de válvula ileocecal <sup>6</sup>. La deficiencia de vitamina D, complicación que presentó nuestro paciente antes de su egreso hospitalario puede ser prevenida con su suplementación <sup>3</sup>.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de intestino ultracorto es una patología rara, la cual puede presentarse en el recién nacido con vólvulos. Su compresion y tratamiento se ha derivado de estudios de Programas para Falla Intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto .

Su manejo debe ser multidisciplinario e integral para lograr la autonomía enteral del paciente, con la finalidad de mejorar la supervivencia y disminuir la posibilidad de complicaciones como la falla intestinal asociada a enfermedad hepática y sepsis.

1. Debemos respetar las indicaciones del médico tratante de la mamá que amamanta
2. Analizaremos el fármaco administrado y sus efectos secundarios en el bebé en detalle y si es seguro, puede ser administrado, si es inseguro buscaremos un fármaco alternativo seguro
3. Existen bases de datos que nos darán información sobre cada fármaco.
4. En el caso de que un fármaco se considere inseguro y no hay alternativa, deberá suspenderse la administración de LM en el bebé.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batra A, Keys SC, Johnson MJ, Wheeler RA, Beattie RM. Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2017; 102: 551–556.
2. Infantino BJ, Mercer DF, Hobson MD, Fischer RT, Gerhardt BK, Grant WJ, Langnas AN, Quiros-Tejeira RE. Successful Rehabilitation in Pediatric Ultrashort Small Bowel Syndrome. *J Pediatr*. 2013; 163: 1361- 1366.
3. Olszewska K, Ksiazek J, Kozłowski D, Pajdowska M, Janusz M, Jaworski M. Nutritional therapy complications in children with ultra-short bowel syndrome include growth deficiency but not cholestasis. *Acta Paediatrica*. 2018; 107: 1088-1093.
4. Galiano- Segovia MJ, Moreno- Villares JM, López- Bermejo A, Encinas- Goenechea A, López- Manzanares. Adaptación intestinal en el síndrome de intestino corto y ultracorto. Soporte nutricional. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 605-608.
5. Mutanen A, Kosola S, Merras- Salmio L, Kolho KL, Pakarinen MP. Long- term health- related quality of life of patients with pediatric onset intestinal failure.
6. Hong CR, Han SM, Staffa SJ, Carey AN, Modi BP, Jaksic T. Long-term outcomes of ultrashort bowel syndrome due to malrotation with midgut volvulus managed at an interdisciplinary pediatric intestinal rehabilitation center. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(5): 964-967.
7. Dore M, Triana- Junco P, Andres- Moreno A, Nuñez Cerezo V, Romo- Muñoz M, Sánchez- Galán A, Vilanova- Sánchez A, Prieto G, Ramos E, Hernandez F, Martínez- Martínez L, Lopez Santamaria M. Ultrashort Bowel Syndrome Outcome in Children Treated in a Multidisciplinary Intestinal Rehabilitation Unit. *Eur J Pediatr Surg*. 2017; 27(01): 116-120.
8. Diamanti A, Conforti A, Panetta F, Torre G, Candusso M, Bagolan P, Papa, RE, Grimaldi C, Fusaro F, Capriati T, Elia D, De Ville de Goyet J. Long- Term Outcome of Home Parenteral nutrition in Patients With Ultra-Short Bowel Syndrome. 2015. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 58 (4): 438-442.
9. Sanchez SE, Javid PJ, Healey PJ, Reyes J, Horslen SP. Ultrashort Bowel Syndrome in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 36-39.
10. Burghardt KM, Wales PW, de Silva N, Stephens D, Yap J, Grant D, Avitzur Y. Pediatric Intestinal Transplant Listing Criteria – A Call for a Change in the New Era of Intestinal Failure Outcomes. *Am. J. Transplant*. 2015; 15: 1674–1681.
11. Devesa JM, Botella- Carretero JI, López- Hervás P, Rey A, Die J, Calero A. Ultrashort Bowel Syndrome: surgical management and long-term results of an exceptional case. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008; 43: 5–9.
12. Colomb V, Dabbas- Tayan M, Taupin P, Talbotec C, Révillon Y, Jan D, De Potter S, Gorski- Kolin AM, Lamor M, Herremán K, Corriol O, Landais P, Ricour C, Goulet O. Long- Term Outcome of Children Receiving Home Parenteral Nutrition: A 20- year Single- center Experience in 302 Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44(3): 347–353.
13. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol*. 2018; 11 (2): 103-112.
14. Rossi L, Kadamba P, Hugosson C, De Vol EB, Habib Z, Al-Nassar S. Pediatric Short Bowel Syndrome: Adaptation After Massive Small Bowel Resection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006. 45:213–221.



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

Ismael Francisco Herrera Benavente<sup>1,2,3</sup>, Rodrigo Romero Feregrino<sup>1,3,4,5</sup>, Andreu Comas García<sup>1,2,6</sup>, Uciel René Ochoa Pérez<sup>1,2,3</sup>, Abiel Homero Mascareñas de los Santos<sup>1,3,7</sup>, Iván Castillo Bejarano<sup>3,7</sup>, Raúl Romero Feregrino<sup>1,3,4,5</sup>, Raúl Romero Cabello<sup>1,3,5,8</sup>, Ricaurte Crespo Simons<sup>1,9</sup>, Enrique Rodríguez Barragán<sup>1,3,10</sup>, Manuel Ybarra Muñoz<sup>1,3,11,12</sup>, Benjamín Madrigal Alonso<sup>1,3</sup>.

Correspondencia:  
Email: [directiva@amv.org.mx](mailto:directiva@amv.org.mx)

# Hacia un control efectivo de la tos ferina: Reflexiones del comportamiento epidemiológico en México y recomendaciones para la vacunación

## RESUMEN

La Asociación Mexicana de Vacunología (AMV) con el compromiso de generar y difundir el conocimiento científico, presenta este consenso como la postura oficial de la AMV sobre la prevención de la tos ferina en México. Abarca 9 tópicos relevantes, se realizó con el modelo de consenso académico, con el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible, y se complementó con la opinión de expertos. La importancia de este consenso es dar respuestas al resurgimiento y la epidemiología cambiante de la tos ferina en los países de altos ingresos, de la alta mortalidad infantil en los países de bajos ingresos y la morbilidad creciente en todos los grupos de edad en todo el mundo, ya que se requiere de un mejor entendimiento en las estrategias preventivas actuales y futuras contra la tos ferina.

**PALABRAS CLAVE:** tosferina, vacunación, recomendaciones, grupos de riesgo, México.

## ABSTRACT

The Vaccinology Mexican Association (AMV) with the commitment to generate and disseminate scientific knowledge, presents this consensus as the official position of the AMV on the prevention of whooping cough in Mexico. It covers 9 relevant topics, was carried out with the model of academic consensus, with the analysis and discussion of the available scientific literature and was complemented with the opinion of experts. The importance of this consensus is to respond to the resurgence and changing epidemiology of whooping cough in high-income countries, high infant mortality in low-income countries and increasing morbidity in all age groups worldwide, since a better understanding of current and future preventive strategies against pertussis is required.

**KEYWORDS:** pertussis, vaccination, recommendations, risk groups, Mexico.

- 1 Asociación Mexicana de Vacunología
- 2 Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la UASLP
- 3 Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica
- 4 St. Luke Escuela de Medicina
- 5 Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud
- 6 Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina de la UASLP
- 7 Hospital Universitario "José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León
- 8 Hospital General de México, Secretaría de Salud
- 9 Universidad de Monterrey
- 10 Hospital Ángeles, Ciudad Juárez
- 11 Instituto Mexicano del Seguro Social
- 12 Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

## INTRODUCCIÓN

La tosferina es una enfermedad respiratoria aguda causada por *Bordetella pertussis* (Bp). Continúa siendo un problema de salud pública a pesar de los 70 años de vacunación universal, y en la actualidad, plantea nuevas interrogantes para su control. Desde la década 40's, las vacunas de células enteras (wP) contra la tos ferina han sido la piedra angular de los programas de vacunación. La gran mayoría de los países de bajos ingresos y algunos de medianos ingresos utilizan las vacunas wP; con su uso generalizado, la incidencia, las tasas de mortalidad y hospitalización han disminuido en todo el mundo. Por la frecuencia de los efectos adversos locales y sistémicos con las vacunas wP, se desarrollaron las vacunas acelulares (aP) con un perfil de reactogenicidad más favorable, reemplazaron a las vacunas wP desde los años noventa, y son utilizadas en los países de altos ingresos y en muchos países de medianos ingresos<sup>1-2</sup>.

La tos ferina es una causa importante de mortalidad en niños que viven en países de bajos ingresos, principalmente en lactantes que están en riesgo de desarrollar enfermedad severa, además está asociada con una elevada morbilidad en todos los grupos de edad.<sup>3</sup> En los últimos 20 años, en varias regiones del mundo que cuentan con altas coberturas de vacunación, la incidencia de la enfermedad ha ido progresivamente aumentando<sup>3-5</sup>. Este incremento es evidente en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. Hay evidencia que está relacionado con la disminución de la inmunidad<sup>6-10</sup>. La incidencia ha aumentado en lactantes que aún no han sido vacunados<sup>11,12</sup>. Aunque la efectividad de las vacunas actuales contra la tos ferina en los lactantes está bien establecida, existe la necesidad de investigar otras causas que puedan contribuir al resurgimiento de la enfermedad. Es importante profundizar en las diferencias entre las vacunas wP y aP en la generación de protección a largo plazo.

Uno de los compromisos de la AMV es el de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad médica. El objetivo del presente documento es dar respuestas científicas al resurgimiento y epidemiología cambiante de la tos ferina en los países de altos ingresos, a la alta mortalidad infantil en los países de bajos

ingresos y a la morbilidad creciente en todos los grupos de edad en todo el mundo, ya que se requiere de un mejor entendimiento en las estrategias preventivas actuales y futuras contra la tos ferina. Las recomendaciones vertidas en el presente documento representan la postura oficial de la AMV sobre la vacunación contra la tos ferina en México.

## METODOLOGÍA

Para la elaboración del presente documento se siguieron las recomendaciones de la guía Lineamientos para la elaboración de consensos<sup>13</sup>. El grupo de médicos que participaron en la preparación del presente manuscrito son miembros de la AMV (pediatras infectólogos, microbiólogos, médicos del sector público y del sector privado con experiencia probada en vacunación infantil, así como, médicos con maestría en enfermedades infecciosas y maestría en Vacunología). Con el grupo conformado se hizo un análisis situacional actual de la tos ferina. Se nombró a un coordinador del grupo.

Primeramente, se realizó una búsqueda selectiva en la que se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: pertussis, whooping cough, pertussis vaccine, acellular pertussis vaccine, *Bordetella pertussis*, whole-cell pertussis vaccine, pertussis prevention; se eligieron aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2000 a octubre de 2019. Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los buscadores PubMed, Scopus, EMBASE y Cochrane. Se buscaron artículos originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas y revisiones seleccionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas ascendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento a largo plazo. Posteriormente se hizo un análisis y discusión de la bibliografía científica disponible.

Se definió el alcance de los temas a analizar, así mismo, se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir. Todo se realizó a distancia utilizando las



tecnologías digitales. Terminado la fase de revisión crítica de la literatura, se emitieron los temas que dieran respuesta al objetivo propuesto para la realización del presente escrito. Cada tópico sugerido, fue tratado por un colaborador del grupo conformado y elegido de acuerdo con su experiencia. El escrito individual específico desarrollado por cada colaborador fue enviado al coordinador. Se conjuntaron todos los escritos para la emisión de un primer manuscrito, el cual fue enviado y revisado en su totalidad por cada colaborador. Cada miembro del grupo emitió recomendaciones para una mayor solidez científica para formar el documento final.

## RESULTADOS

Se plantearon 9 tópicos relevantes en relación con la tos ferina y su vacunación (Cuadro I).

Cuadro I. Tópicos para tratar

1. Definición de Síndrome coqueluchoide y tos ferina
2. ¿Cuál es la situación actual de tos ferina en México y Latinoamérica?
3. Causas de resurgimiento de tos ferina
4. Diagnóstico molecular de tos ferina y su impacto en la epidemiología
5. Tipos de vacunas disponibles en México
6. Inmunidad que se genera posterior a la infección natural y a la administración de las vacunas wP y aP
7. Esquemas de vacunación recomendados para la prevención de tos ferina
8. ¿Cuáles son los perfiles de seguridad de las vacunas?

### 1. Definición de Síndrome coqueluchoide y tos ferina

El síndrome coqueluchoide es un término que se emplea para denotar los signos y síntomas indistinguibles de la tos ferina cuando no se puede demostrar la presencia de Bordetella pertussis. También se ha conceptualizado como una enfermedad clínicamente similar a la tos ferina y que es producida por alguno de los siguientes agentes etiológicos: Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, virus sincicial respiratorio, metapneumovirus humano, parainfluenza virus 1 a 4 y adenovirus<sup>14</sup>.

La tos ferina es una enfermedad causada por Bp. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se debe sospechar tos ferina<sup>14,15</sup> en ausencia de otro diagnóstico, por la presencia de tos por más de dos semanas, con al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Tos en accesos (paroxismos),
- Estridor inspiratorio,
- Tos emetizante,
- Apnea (con o sin cianosis)

Criterios de laboratorio para el diagnóstico:

- Aislamiento de Bp.
- PCR positiva para Bp.

En México<sup>16</sup>, con el objetivo de identificar correcta y oportunamente los casos de síndrome coqueluchoide y tos ferina es necesario el empleo de las siguientes definiciones operacionales de caso apoyadas en el criterio médico que se describen en los siguientes párrafos:

- Caso de síndrome coqueluchoide: Toda persona con tos paroxística o en accesos, sin importar la duración.
- Caso probable de tos ferina: Toda persona con tos paroxística con siete o más días de evolución con al menos uno o más de los siguientes signos o síntomas: tos en accesos, cianosante, emetizante, apnea o estridor laríngeo inspiratorio. En menores de 6 meses los únicos signos pueden ser apnea o cianosis, sin importar los días de evolución.
- Caso confirmado por laboratorio de tos ferina: Caso probable en quien se identifique la presencia de Bp mediante técnicas de laboratorio reconocidas por el InDRE o, con asociación epidemiológica a otro caso confirmado por laboratorio, o a contacto conviviente positivo a Bp (portador).
- Caso confirmado por clínica de tos ferina: Caso probable sin resultado de laboratorio o negativo a cultivo para Bp y con aumento en la cuenta leucocitaria con predominio de linfocitos ( $\geq 25,000$  leucocitos/ $\mu\text{l}$ , con  $\geq 60\%$  de linfocitos).
- Caso descartado de tos ferina: Caso probable en quien no se demuestre la presencia de Bp mediante pruebas reconocidas por el InDRE y/o sin elevación de la cuenta leucocitaria con predominio de linfocitos y/o sin asociación epidemiológica a otro caso o contacto confirmado a Bp.

### 2. ¿Cuál es la situación actual de tos ferina en México y Latinoamérica?

En la actualidad, la epidemiología de la tos ferina no se comprende completamente, y es probable, que muchos factores contribuyan al resurgimiento. Con una mayor conciencia de la enfermedad y con la disponibilidad del diagnóstico molecular (PCR), se ha incrementado la identificación de casos de tos ferina y de esta manera su reporte.<sup>17</sup> Desafortunadamente, las comparaciones entre países son complicadas por las diferencias en los sistemas de vigilancia, los programas de vacunación, la composición de la vacuna y el uso de diagnósticos moleculares en los sistemas de atención de salud.

En México contamos con datos públicos de la vigilancia epidemiológica de tos ferina desde 1984 hasta la fecha (Figura 1).<sup>18</sup> Epidemiológicamente se pueden observar tres épocas de la tos ferina, la primera va de 1984 a 1993, la segunda de 1994 al 2009 y la tercera del 2010 hasta la fecha.

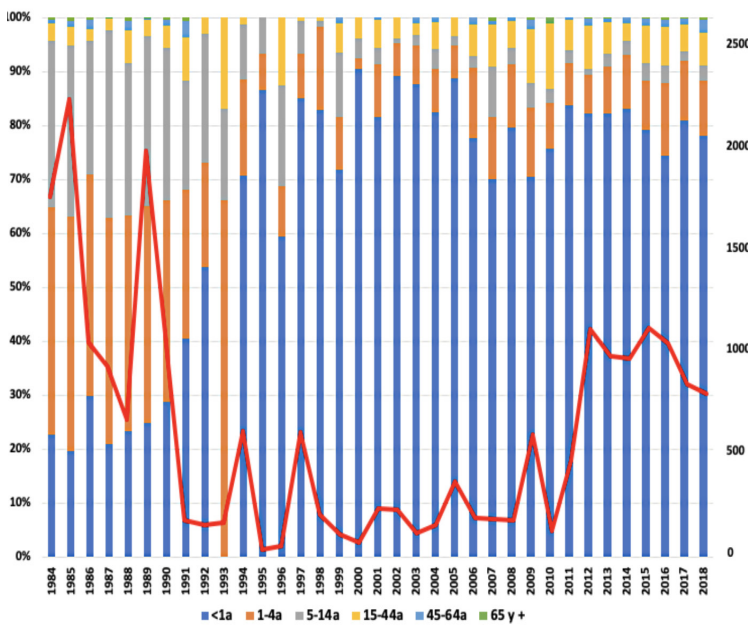


Figura 1. En columnas apiladas se muestra el porcentaje de casos de tos ferina por grupo de edad reportados en México entre 1984-2018. En línea roja se muestra que número de casos totales confirmados en México.

Durante el periodo 1984-1993, la mediana de la tasa de incidencia de tos ferina fue de 1.10 casos/100,000 habitantes. En esta primera parte, los grupos de edad donde predominó la infección por tos ferina fueron los niños de 1-4 años (39.0%), los de 5 a 14 años (27.5%) y los menores de 1 año (23.7%).

Entre 1994 y el 2009, la mediana de la tasa de incidencia de tos ferina fue 0.16 casos/100,000 habitantes, es decir un 85% menos que entre 1984-1993. En esta segunda época el grupo donde predominó la tos ferina fueron los menores de 1 año (80.6%), seguido por los de 1-4 años (9.5%) y por el grupo de 15-44 años (4.4%).

Desde 2010 se ha presentado un claro repunte en los casos de tos ferina. Durante este último periodo la tasa de incidencia es de 0.8 casos/100,000 habitante, es decir un 400% más que entre 1994-2009, pero un 27% menos que entre 1983-1993. Al igual que el periodo anterior, el grupo con mayor número de casos son los menores de 1 años (81.0%), seguido por los de 1-4 años (9.1%) y los de 15-44 años (6.3%).

Antes de 1994, los principales grupos afectados eran los niños de 1-4 años (39.0%), seguido por los de 5-14 años (27.5%), los menores de 1 año (23.7%) y por los de 15-44 años (3.4%). A partir de 1994 se la mayoría de los casos de tos ferina se presentan en niños menores de 1 año con tos ferina (81%), en segundo lugar, están los niños de 1-4 años (9.4%), en tercer lugar, el grupo de 15-44 años (5.1%) y en cuarto lugar el grupo de 5-14 años (3.1%) (Figura 2). Hasta la semana epidemiológica 39 del 2019 se habían reportado en el Boletín Epidemiológico de la Dirección General de Epidemiología 666 casos de tos ferina, es decir, un 29% más casos que para la misma semana del 2018 <sup>19</sup>.

El comportamiento de tos ferina en el Continente Americano es muy similar a la tendencia que ha tenido México (Figura 3). Entre 1980 y 1987 se observó una drástica disminución en los casos de tos ferina. Posteriormente entre 1989 y el 2009 los casos de tos ferina se mantuvieron en un mínimo histórico, para repuntar a partir del 2010 <sup>20</sup>.

A pesar del repunte de tos ferina observado entre 2011-2017, la incidencia de tos ferina en América Latina ha disminuido considerablemente. La incidencia entre 1980-1999 fue de 17.8 casos/100,000 habitantes (2.9-29.7) y entre el 2000-2015 fue de 2.5 casos/100,000 habitantes (1.8-3.2), es decir, los casos de tos ferina se han reducido en un 85.6%.

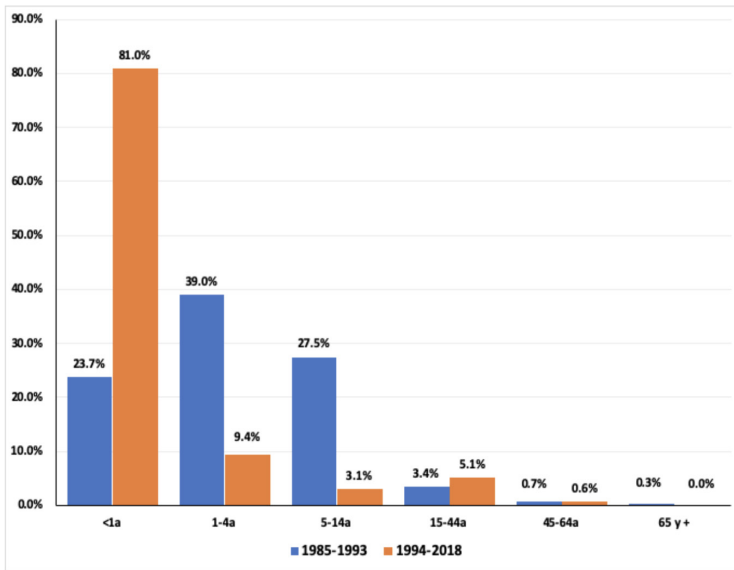


Figura 2. En azul se grafica el porcentaje de casos entre 1985-1993 por grupo de edad, y en naranja el porcentaje de casos por grupos de edad de tos ferina entre 1994-2018.

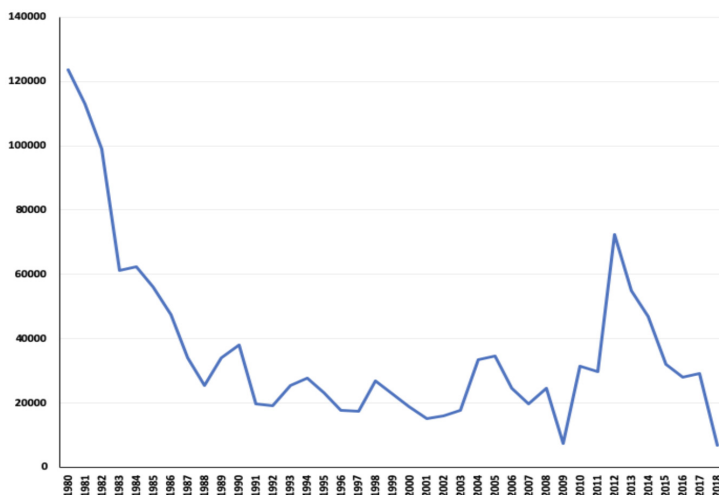


Figura 3. En línea azul se muestra el número de casos totales confirmados de tos ferina en el Continente Americano reportados a la Organización Mundial de la Salud entre 1980-2018.

Al comparar a México con el resto del continente, la incidencia de tos ferina es un 68% menor<sup>21</sup>.

### 3. Causas de resurgimiento de tos ferina

Actualmente la tos ferina se mantiene como una causa importante de mortalidad de hasta 4% en países en desarrollo<sup>22</sup>. Aunque la vacunación contra Bp tuvo un impacto positivo en la disminución de casos de tos ferina, durante los últimos 20 años el resurgimiento se ha

observado en países con una alta cobertura de vacunación como Estados Unidos de América (EUA), Reino Unido, Bélgica o Japón<sup>22</sup>. Aunque las comparaciones entre países son complicadas por las diferencias en los sistemas de vigilancia, los programas de vacunación, la composición de la vacuna y el uso de diagnósticos moleculares en los sistemas de atención de salud.

En la actualidad, se ha evidenciado que múltiples factores han favorecido al resurgimiento de la tos ferina, como son: 1. Caída rápida de anticuerpos protectores cuando se utilizan en los esquemas a las vacunas acelulares; 2. Evolución de Bp para escapar (mutaciones genéticas) de la acción inmune mediada por las vacunas; 3. Aumento de la frecuencia de portadores; 4. Transmisión asintomática de individuos vacunados con vacunas aP; 5. Mejor vigilancia epidemiológica; 6. Mayor detección de casos mediante el uso técnicas moleculares; y/o, 7. A una mayor conciencia de la enfermedad.

Disminución de la inmunidad. Se estima que la duración de la inmunidad luego de una infección natural tiene un rango de 7 a 20 años<sup>23-25</sup>, aunque hay reportes de periodos cortos de hasta 3.5 años<sup>26,27</sup>. Los datos epidemiológicos han arrojado evidencia de una protección más persistente después de la vacunación primaria con las vacunas wP que con las vacunas aP;6,7 lo que sugiere que la inmunidad ofrecida por estas últimas vacunas se va debilitando a través del tiempo, lo que contribuye al resurgimiento de la tos ferina en algunos países con el uso generalizado de la vacuna aP. En los casos con protección a través de la vacuna de células enteras, se estima una disminución de la efectividad del 50% luego de 7 años de aplicada la vacuna. En contraste con la aplicación de la vacuna acelular, donde la duración de la protección es menor. En un estudio realizado por Vickers y cols<sup>28</sup>, se estableció que el riesgo de infección por B. pertussis inicia a los 4 años de aplicada la vacuna acelular en comparación con los individuos vacunados con la vacuna de células enteras quienes requieren de 5 a 9 años para tener riesgo de infección. En otro estudio, se reportó un riesgo de infección en individuos con esquema de vacunación acelular cinco veces mayor en comparación con los individuos vacunados con vacuna de células enteras (OR 5.63, 95% IC 2.55-12.46)<sup>29</sup>.

De acuerdo con los resultados de un meta-análisis la efectividad de la vacuna acelular luego de completar un esquema de cinco dosis es de 91% (95% IC 87-95%) y tiene una disminución de efectividad del 9.6% por año. Al aplicar un refuerzo en la adolescencia la efectividad de la vacuna se estimó en un 70% (95% IC 54-86%); sin embargo, se observó una disminución de la efectividad de 45.3% por año. Resultados similares se observaron en el esquema de seis dosis con una efectividad de 85% (95% IC 54-86%) luego del primer año de completar la serie y una disminución de la efectividad 11.7% por año (95% IC 11.1 – 12.3%). A los 18 años la protección fue del 28.2% (95% IC 27-29%)<sup>30</sup>.

Cambios genéticos en *B. pertussis*. Otra de las causas que se ha asociado a un incremento de los casos de tos ferina son cambios genéticos de *Bp*. Los cambios más importantes que se han descrito son en la toxina pertussis (TP), pertactina (PRN) y las fimbrias (FIM).<sup>31-33</sup> La TP se compone de cinco subunidades. La subunidad con mayor toxicidad es la ptxA. Dentro de la subunidad ptxA, las subunidades ptxA2 y ptxA4 son componentes de la vacuna acelular<sup>31</sup>. En Europa de acuerdo con un estudio realizado durante el periodo de 1998 a 2012 reportó al alelo ptxA1 como el más prevalente del continente.<sup>32</sup> Además, se han descrito mutaciones en el promotor de la toxina, donde actualmente el más asociado en el 90% de las cepas es ptxP3 sustituyendo a ptxP1 que circulaba previamente<sup>32</sup>. Esta mutación del promotor de la toxina pertussis se ha asociado a una producción de toxina 1.6 veces mayor.

Se han identificado 13 variantes de la proteína PRN, de las cuales 3 (PRN1, PRN2 y PRN3) predominan en el mundo; sin embargo, en un estudio reciente realizado por Laconsole y cols<sup>34</sup> en Italia entre 2014 y 2016, donde se analizaron 70 cepas de *Bp*, el 8.6% no contaba con la proteína PRN. Además, se identificó que la variante hipervirulenta ptxA1-ptxP3-PRN2 circulaba en otros países europeos que utilizan la vacuna acelular. En contraste con Polonia, la cepa que circula es ptxA1-ptxP1-PRN1 y es la que se aplica con la vacuna de células enteras.<sup>34</sup> Estos hallazgos sugieren que hay una selección de cepas de acuerdo con el tipo de vacuna aplicada en cada país. Las cepas deficientes del gen PRN se han reportado en países como Francia, Japón y EUA, con una prevalencia de 13%, 32% y 53% respectivamente<sup>32</sup>. El

cambio del tipo de vacuna de células enteras a la vacuna acelular en los esquemas nacionales de vacunación, tiene una relación directa con el aumento de la prevalencia de estas cepas<sup>32</sup>. Se ha asociado que el cambio de vacuna puede afectar la producción de PRN para lograr una mayor expansión en estas cepas, aunque son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

Las fimbrias FIM2 y FIM3 se encuentran expresadas con poca variación genética; sin embargo, en 1994 se describió la aparición de un alelo conocido como FIM3B, la cual, se ha asociado con el incremento del número de casos de tos ferina. Además, durante un brote en Washington en 2012 se reportó la reemergencia de la fimbria FIM3A<sup>31</sup>.

Diversidad clonal. En Paraná, Brasil, los casos de tos ferina se incrementaron de 16 en 2010 a 447 casos en 2013. Al analizar las cepas del periodo de 2007 a 2013, se observó un predominio de los grupos G1 y G2. Aunque la clona más frecuente fue G1:P4, los patrones G1:P2, P3, P4 y P5 circularon a lo largo del periodo analizado. Las diferentes clonas circulantes pueden ser diferentes a las que se reportaban previo al inicio de la vacunación, por lo que la efectividad de la vacuna puede estar alterada<sup>35</sup>.

También se ha sugerido que la transmisión asintomática en las poblaciones vacunadas puede contribuir al resurgimiento de la tos ferina.<sup>36,37</sup> Hay estudios que apoyan la hipótesis de que existe una circulación significativa de tos ferina y que gran parte de ella no se detecta.<sup>38</sup> El resurgimiento de la tos ferina no es universal y su incidencia ha aumentado en algunos países antes del cambio a las vacunas aP.2<sup>39</sup>,

#### 4. Diagnóstico molecular de tos ferina y su impacto en la epidemiología

Uno de los métodos tradicionales utilizados para la identificación específica de *Bp* es el cultivo (medio de Bordet-Gengou). En el pasado, el uso exclusivo de cultivo para confirmar la infección contribuyó a que no se identificaran y reportaran muchos casos, ya que tiene una especificidad del 100% pero una sensibilidad muy baja<sup>40</sup>; ya que es un proceso respiratorio agudo prolongado hace que se abuse de antibióticos lo que hace más difícil el aislamiento y de esta manera su diagnóstico.

En años recientes, con la disponibilidad de las técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), ha permitido un diagnóstico rápido. Este método ha aumentado significativamente el número total de casos reportados<sup>17,41</sup>. Posteriormente a las 3 semanas de la enfermedad, periodo en que el cultivo y la RT-PCR son de gran ayuda, los métodos serológicos que detectan la IgG contra la toxina pertussis en suero y saliva, se convierten en las pruebas diagnósticas<sup>42</sup>.

#### 5. Tipos de vacunas disponibles en México

Dos tipos de vacunas contra la tos ferina están disponibles: 1. Vacunas de células completas (wP) basadas en organismos muertos de *B. pertussis* y, 2. Vacunas acelulares (aP) basadas en uno o más antígenos altamente purificados de *B. pertussis*.

Las vacunas wP se producen a partir de cultivos seleccionados de cepas de Bp, para someterlas posteriormente a calentamiento o tratamiento con formalina para producir su muerte. Cada lote de la vacuna se somete a pruebas exhaustivas para evaluar la potencia, toxicidad, esterilidad y concentración bacteriana. Todas las vacunas wP se combinan con el toxoide diftérico y el toxoide tetánico (DTwP). Algunas vacunas wP También se combinan con otras vacunas que se administran habitualmente durante la infancia, como *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y hepatitis B (HepB).

La primera vacuna aP se desarrolló en Japón en 1981. En forma paulatina se han convertido en las vacunas utilizadas en los países de altos ingresos y muchos países de medianos ingresos. Estas vacunas contienen uno o más de los siguientes antígenos purificados: TP, FHA (hemaglutinina filamentosa), PRN y FIM tipos 2 y 3. Las vacunas difieren no solo en el número (1 [solo TP], 2 [TP y FHA], 3 [TP, FHA y PRN] o 5 [tipos de TP, FHA, PRN y FIM 2 y 3] componentes) y concentración del componente del antígeno, sino también con respecto al clon bacteriano utilizado en la producción, métodos de purificación y desintoxicación (glutaraldehído, formaldehído, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o genéticos), adyuvantes y el uso de conservadores, tales como tiomersal y fenoxietanol. Las cantidades de antígeno pertussis, de difteria y tétanos, componentes en las vacunas empleadas principalmente para uso en niños pequeños varían en los diferentes

productos<sup>43</sup>.

Las vacunas dpaT de formulación para adolescentes y adultos fueron autorizadas sobre la base de la no inferioridad de la respuesta serológica a los diversos componentes en comparación con la formulación de DPaT pediátrica de cada compañía (GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur) entre las personas que recibieron DPaT o DPT pediátrica en la infancia. Para ambas vacunas, la respuesta de anticuerpos a una dosis única de dpaT fue similar a la que siguió a tres dosis de DPaT en lactantes. Este tipo de estudio se conoce como "puente". Se supone que las nuevas vacunas tienen una eficacia clínica similar a la vacuna DPaT ya que se logró un nivel similar de anticuerpos contra los componentes<sup>44</sup>.

Las vacunas utilizadas que contienen fracción pertussis son las siguiente:

Siglas	Significado
<b>DPT</b> (en inglés TDwP)	Vacunas de células completas
<b>DPaT</b> (En inglés TDaP)	Vacunas acelulares para < 6 años
<b>dpaT</b> (En inglés Tdap)	Vacunas acelulares para > 7 años

#### 6. Inmunidad generada posterior a la infección natural y a la administración de las vacunas wP y aP

La protección contra enfermedad, infección y colonización contra Bp parece ser multicausal. Se requiere de la inmunidad celular, así como de la participación de la inmunidad humoral. No se ha establecido una correlación inmunológica de protección<sup>55</sup>. Los anticuerpos cuantificados por la técnica de ELISA es el único método que ha sido aprobado por las autoridades reguladoras para el registro de vacunas, pero se duda sobre su valor predictivo en la efectividad a largo plazo. Los estudios de eficacia de la vacuna aP sobre inmunogenicidad se basaron en las concentraciones de anticuerpos séricos específicos cuantificados por ELISA. Los resultados de los estudios clínicos muestran que los altos niveles de anticuerpos séricos anti-PT y, en menor medida, la pertactina y las fimbrias se correlacionan con protección<sup>56-58</sup>.

Cuadro II. Vacunas disponibles en México

Nombre comercial (fabricante)	Presentación	Edad de aplicación	Composición	Siglas	Vía de administración	Indicación
<b>Infanrix Hexa®</b> (GlaxoSmithKline)	Polvo liofilizado y suspensión para reconstituir en una suspensión inyectable 0.5 ml JP	De las 6 semanas a los 36 meses	Toxoide pertúsico: 25µg Hemaglutinina filamentosa: 25µg Pertactina: 8µg	DPaT+IPV +Hib+HepB	IM	Primovacunación y refuerzo
<b>Infanrix - IPV+Hib®</b> (GlaxoSmithKline)	Polvo y suspensión para suspensión inyectable 0.5 ml JP	De los 2 meses a los 5 años	Toxoide pertúsico: 25µg Hemaglutinina filamentosa: 25µg Pertactina: 8µg	DPaT+IPV +Hib	IM	Primovacunación y refuerzo
<b>Infanrix-IPV®</b> (GlaxoSmithKline)	Suspensión 0.5 ml JP	De los 2 meses a los 13 años	Toxoide pertúsico: 25µg Hemaglutinina filamentosa: 25µg Pertactina: 8µg	DPaT+IPV	IM	Primovacunación y refuerzo
<b>Boostrix®</b> (GlaxoSmithKline)	Suspensión 0.5 ml FA	A partir de los 4 años	Toxoide pertúsico: 8µg Hemaglutinina filamentosa: 8µg Pertactina: 2,5µg	dpaT	IM	Refuerzo
<b>Adacel Boost®</b> (Sanofi Pasteur)	Suspensión 0.5 ml FA	A partir de los 4 años	Toxoide pertúsico: 2.5µg Hemaglutinina filamentosa: 5µg Fimbrias tipo 2+3: 5µg Pertactina: 3µg	dpaT	IM	Refuerzo
<b>Hexacima®</b> (Sanofi Pasteur)	Suspensión 0.5 ml JP	De las 6 semanas a los 24 meses	Toxoide pertúsico: 25µg Hemaglutinina filamentosa: 25µg	DPaT+IPV +Hib+HepB	IM	Primovacunación y refuerzo
<b>Tetravaxim®</b> (Sanofi Pasteur)	Suspensión 0.5 ml JP	De los 2 meses a los 13 años	Toxoide pertúsico: 25 µg Hemaglutinina filamentosa: 25 µg	DPaT+IPV	IM	Primovacunación y refuerzo
<b>Triacel®</b> (Sanofi Pasteur)	Suspensión 0.5 ml FA	De los 2 meses a los 6 años.	Toxoide pertúsico: 10µg Hemaglutinina filamentosa: 5µg Pertactina: 3µg Fimbrias tipo 2+3: 5µg	DPaT	IM	Refuerzo
<b>Dipertix®</b> (Laboratorios Imperiales)	Frasco ampula de 5 ml (10 dosis de 0.5 ml cada una) FMD	De los 4 a los 7 años.	<i>Bordetella pertussis</i> 12.00 UD equivalente a 4 UI	DPT	IM	Refuerzo

JP= Jeringa prellenada, FMD= Frasco multidosis, IM= Intramuscular, FA= Frasco ampula µg =microgramo.<sup>45-54</sup>

Las respuestas inmunes producidas por la infección natural y por las vacunas wP son similares pero diferentes a las inducidas por las vacunas aP<sup>59,60</sup>. A pesar de que ambos tipos de vacunas generan una respuesta de anticuerpos IgG bastante robusta, la vacuna aP al contener una menor cantidad de antígenos estimula de una forma diferente y más limitada de respuesta inmune al ser comparada con la enfermedad natural y con las vacunas wP.

La Bp es un patógeno que afecta la mucosa respiratoria e induce una respuesta inmune que se manifiesta por un aumento en el título de anticuerpos de tipo IgA. Este hecho es importante en la prevención o disminución de la colonización y transmisión de la bacteria, así como en la prevención del estado de portador asintomático. La infección natural o la aplicación de la vacuna de wP generan la participación de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4,<sup>61</sup> y las citocinas de la respuesta tipo Th1 son las que juegan un papel importante en la protección<sup>62,63</sup>.

Las vacunas aP, no ofrecen protección contra la

colonización o transmisión ya que no inducen una respuesta inmune de mucosas, pero otorgan protección contra la enfermedad. Se ha señalado que la disminución en la efectividad de la vacuna está relacionada a la baja participación de Th1<sup>64</sup>. Se ha demostrado que las inmunizaciones primarias con vacunas aP o wP en la infancia determinan los perfiles inmunes de los adolescentes, mostrando una respuesta dominada por Th1 después de la vacunación con wP<sup>65</sup> Las vacunas aP son igual de protectoras que las wP en los primeros años posteriores a su aplicación en la serie primaria, pero inducen una protección más corta que las wP y un perfil diferente de inmunidad específica contra la tos ferina. Debido a que las vacunas aP no previenen la colonización, estas no reducen la circulación de Bp y no ejercen ningún efecto de inmunidad de rebaño. A pesar de lo anterior, las vacunas aP cuentan con un mejor perfil de seguridad, con menos efectos secundarios y una eficacia similar en los primeros 5 años posterior a completar el esquema cuando son comparadas con las vacunas de wP, pero en los EUA a pesar de aplicar la vacuna acelular a los 2, 4, 6 meses y refuerzos a los 15/18 meses y a los 4/6 años

de edad y contando con 95 por ciento de su población infantil con al menos 3 dosis, se ha observado un incremento continuo de los casos cada año.

La vacuna wP estimula al sistema inmune de una forma similar a la infección natural, por lo tanto, brinda protección contra la enfermedad y la colonización. Las vacunas acelulares protegen contra la enfermedad, pero fracasan en prevenir el estado de portador asintomático. Los datos disponibles en la actualidad, no hay evidencia de que la tos ferina planteé un problema de salud importante en los países de bajos y medianos ingresos que todavía usan wP;<sup>66-68</sup> y la recomendación actual de la OMS es para que estos países continúen usando wP<sup>69</sup>.

#### 7. ¿Cuáles son los esquemas de vacunación recomendados en México?

De acuerdo con los diferentes esquemas recomendados por el Sector Salud<sup>70</sup>, las vacunas de tos ferina se deben de aplicar de la siguiente manera:

##### 1. Cartilla Nacional de Salud de niños de 0 a 9 años:

Pentavalente DPaT+VPI+Hib	Acelular	A los 2, 4, 6 y 18 meses
DPT		A los 4 años

##### 2. Cartilla Nacional de Salud para Adolescentes de 10 a 19 años; para mujer embarazada:

Tdpa (dosis única)	A partir de la semana 20 de embarazo
--------------------	--------------------------------------

##### 3. Cartilla Nacional de Salud para Mujeres de 20 a 59 años; para mujer embarazada:

Tdpa (dosis única)	A partir de la semana 20 de embarazo
--------------------	--------------------------------------

De acuerdo con los diferentes calendarios recomendados por la AMV,<sup>71</sup> las vacunas de tos ferina se deben de aplicar de la siguiente manera:

##### 1. Cartilla Nacional de Vacunación 2019 para de niños de 0 a 9 años:

DPaT (combinada o no)	A los 2, 4, 6 y 18 meses
DPT o DPaT	A los 4 a 6 años

##### 2. Cartilla Nacional de Vacunación 2019 para Adolescentes de 10 a 19 años:

dpaT	Dosis única
------	-------------

##### 3. Cartilla Nacional de Vacunación 2019 para Adultos de 20 a 60 años:

dpaT	Dosis única (cada 10 años)
------	----------------------------

##### 4. Cartilla Nacional de Vacunación 2019 para Adultos mayores de 60 años:

dpaT	Dosis única (cada 10 años)
------	----------------------------

##### 5. Cartilla Nacional de Vacunación 2019 durante el embarazo:

dpaT	Dosis única a partir de la semana 20 de embarazo
------	--

En el presente documento se recomienda los siguientes calendarios de vacunación de acuerdo si existe o no evidencia de inmunización previa:

#### Vacunación IDEAL

	Vacunación primaria (edad)				Refuerzo	Refuerzo	Refuerzo
Vacunación de rutina	2 meses	4 meses	6 meses	15-18 meses	4-6 años	11-12 años	Cada 10 años
Vacunas utilizadas	DPaT, pentavalente o hexavalente			DPaT, tetravalente o pentavalente	DPaT o DPT	dpaT	dpaT

\*En caso de embarazo aplicar dpaT en cada embarazo.

#### Sin Vacunas

	Intervalo mínimo entre dosis			
< 6 años	Primera dosis	4 semanas	4 semanas	6 meses
Vacunas	DPaT	DPaT	DPaT	DPaT
> 7 años	Primera dosis	4 semanas	6 a 12 meses	
Vacunas	dpaT	dpaT o dT	dpaT o dT	

#### Esquemas incompletos\*

< 6 años	Aplicar las dosis faltantes para cumplir 4 dosis primarias
7-10 años con esquema primario incompleto	Una dosis de dpaT

\* Definido como haber recibido menos de 4 dosis de DaPT, o haber recibido 4 dosis de DaPT, pero la última dosis fue antes de los 4 años.

8. ¿Cuáles son los perfiles de seguridad de las vacunas?

No existen contraindicaciones para el uso de las vacunas contra tos ferina, excepto en aquellos que experimentaron una reacción alérgica severa (anafiláctica) posterior a su administración<sup>44,73</sup>. La vacuna dpaT está contraindicada para personas con antecedentes de encefalopatía sin otra causa identificada que ocurra dentro de los 7 días posteriores a la administración de la vacuna<sup>73</sup>.

Las precauciones para la vacuna DPaT y dpaT son:

- DPaT
  - o Temperatura de 40°C o más dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación.
  - o Colapso o estado de shock dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación.
  - o Llanto persistente dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación.
  - o Convulsiones con o sin fiebre dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.
  - o La enfermedad aguda moderada o grave es una precaución para la vacunación, deben vacunarse cuando

su condición mejore<sup>73</sup>.

- dpaT
  - o Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una dosis previa de la vacuna que contiene toxoide tetánico.
  - o Trastorno neurológico progresivo como epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva hasta que la afección se haya estabilizado.
  - o Las personas con antecedentes de una reacción local grave (reacción de Arthus) después de una dosis previa de una vacuna que contiene toxoide tetánico y/o diftérico generalmente no deben recibir la vacuna dpaT o Td hasta que hayan transcurrido al menos 10 años después de la última vacuna que contiene Td. La reacción de Arthus es una reacción de hipersensibilidad tipo III con necrosis del tejido adyacente. En esta reacción los depósitos de inmunocomplejos causan vasculitis con necrosis de la pared vascular.
  - o La enfermedad aguda moderada o grave es una precaución para la vacunación, deben vacunarse cuando su condición mejore<sup>44</sup>.

La aparición de una de estas reacciones adversas después de la vacuna DPaT en la infancia, inflamación



extensa de las extremidades, un trastorno neurológico estable, lactancia materna e inmunosupresión no es una contraindicación o precaución para la administración de dpaT a un adolescente o adulto <sup>44</sup>.

#### Efectos Adversos

- DPT

Las vacunas wP, se asocian a:

- o 1 a 2 en 10 vacunados presentan reacciones adversas locales y sistémicas menores como enrojecimiento e hinchazón locales, induración, fiebre y agitación.
- o <1 de cada 100 vacunados presentan llanto prolongado y convulsiones febriles.
- o <1 en 1000-2000 vacunados presentan episodios hipotónicos - hipo reactivos.

Las reacciones locales tienden a aumentar con la edad y con el número de inyecciones, las vacunas que contienen células completas generalmente no se recomiendan para niños de  $\geq 7$  años, adolescentes y adultos <sup>73</sup>.

- DPaT

La frecuencia de los eventos adversos después de la vacunación primaria no difirió de la observada en el grupo placebo, independientemente del número de componentes de la vacuna incluidos. Sin embargo, después de la serie primaria, la tasa y la gravedad de las reacciones locales tienden a aumentar con cada dosis sucesiva de DPaT <sup>73</sup>.

En el 2% a 6% de los niños que reciben dosis de refuerzo de las vacunas DPaT presentan inflamación transitoria, benigna e indolora, que a veces afecta a toda la extremidad, la cual disminuye espontáneamente sin ninguna secuela <sup>73</sup>.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- o 20-40% reacciones locales como dolor, eritema e inflamación.
- o 3-5% temperatura de 38°C o mayor.
- o 1 en 10,000 vacunados presentan reacciones adversas moderadas o severas como fiebre de 40°C o más, convulsiones febriles, llanto persistente que dura 3 horas o más, y episodios hipotónicos -hiporeactivos.

Las reacciones adversas locales son más comunes después

de la cuarta y quinta dosis <sup>44</sup>.

- dpaT

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- o 21-61% reacciones locales como dolor, eritema e inflamación.
- o 1.4% temperatura de 38°C o mayor.
- o Eventos sistémicos no específicos como cefalea, fatiga y síntomas gastrointestinales.
- o No se han reportado efectos adversos serios.

En un estudio comparativo se demostró que la reactogenicidad y los efectos adversos moderados y severos de las vacunas aP es menor que la dewP <sup>44,73</sup>.

Las vacunas combinadas han producido los mismos eventos adversos que con los componentes individuales. El uso de las vacunas combinadas versus las separadas no produjo un aumento en la incidencia de eventos adversos graves, pero causa reacciones menores ligeramente más frecuentes, como eritema y dolor <sup>73</sup>. Las vacunas se pueden administrar en la misma visita con otras vacunas, o en cualquier momento antes o después de cualquier otra vacuna <sup>44</sup>.

Se confirma la seguridad de la vacunación contra la tos ferina materna durante el embarazo, no presentan mayores tasas de reacciones sistémicas o locales. No hay problemas de seguridad con la repetición de la vacunación con otras vacunas que contienen tétanos o su administración concomitante con vacunas contra la influenza. La administración de la vacuna dpaT a una madre lactante no afecta la seguridad de la lactancia materna o de los lactantes, y la lactancia materna no es una contraindicación para la vacuna DPT <sup>74,75</sup>.

## CONCLUSIONES

Hoy en día la tos ferina es una enfermedad de interés mundial por su epidemiología cambiante a tal punto que ha incrementado su incidencia considerablemente durante las últimas dos décadas.<sup>76</sup> Estos cambios han evidenciado la dificultad que hay para el control de esta enfermedad, lo cual, no se ha logrado con las vacunas actualmente disponibles. Es importante el desarrollo dirigido de nuevas vacunas que tengan un impacto más efectivo contra esta enfermedad.

Hay un incremento considerable en la morbilidad en todos los grupos de edad, especialmente en niños, adolescentes y adultos<sup>6</sup>, lo que pone de manifiesto que con el paso del tiempo hay una disminución de la inmunidad adquirida por las vacunas. Esto conlleva a requerir estudios para la comprensión de la inmunidad. El hecho de que la incidencia de la enfermedad esté aumentando, tanto en países desarrollados en donde se aplica la vacuna acelular como en países en vías de desarrollo donde se sigue utilizando la vacuna celular, demuestra que ambas vacunas no protegen a largo plazo, aunque dicha protección es mejor con las vacunas wP. El hecho de que no se ha comprendido la generación de inmunidad de ambas vacunas, ha sido un obstáculo en las modificaciones necesarias para prolongar la protección. Hay una diferencia en la inmunidad celular, las vacunas wP desarrollan inmunidad a partir de Th1 y las vacunas aP Th2<sup>77</sup>. Se sabe que ambas desarrollan Th17, sin embargo, no se ha establecido el papel que esto representa<sup>78</sup>.

La vacunación juega un papel fundamental en la prevención de la morbilidad y mortalidad relacionadas a la tos ferina. Una prioridad clave en el control de la tos ferina es la protección de los recién nacidos y lactantes pequeños vulnerables, desde el nacimiento hasta que hayan sido vacunados. El objetivo puede lograrse administrando vacunas en la etapa neonatal o en mujeres embarazadas, que aprovecha la protección pasiva a través de la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos. Estudios de inmunización prenatal han demostrado la eficacia de los anticuerpos inducidos por la vacuna aP para prevenir la muerte y morbilidad tos ferina en recién nacidos<sup>79,80</sup>.

Aunque los estudios de vacunación con AP en neonatos mostraron que la vacunación inmediatamente después del nacimiento es segura e inmunogénica, se observó una interferencia inmunológica contra los componentes de la vacuna después de la inmunización posterior en momentos posteriores.<sup>81-85</sup> En consecuencia, la vacunación aP de neonatos ha sido efectivamente abandonada. Debido a al éxito en el Reino Unido<sup>79,80</sup>, USA<sup>86</sup>, y en otros países, la vacunación prenatal se está implementando cada vez más en países de altos y medianos ingresos. Aunque los beneficios inmediatos de tales programas son evidentes, quedan varias preguntas por responder sobre el posible efecto de los anticuerpos maternos en la respuesta del

bebé a la inmunización primaria con las vacunas wP o aP, u otras vacunas recibidas en el primer año de vida. Es necesaria una próxima generación de vacunas que combine inmunogenicidad, protección a largo plazo y seguridad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA. (editors). Vaccines. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders (2013).
2. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. (1984) 1:122–6.
3. Tan T, Dalby T, Forsyth K, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: e222–32.
4. Domenech de Celles M, Magpantay FM, King AA, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proc Biol Sci* 2016; 283.
5. Pillsbury A, Quinn HE, McIntyre PB. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis, 2006–2012. *Commun Dis Intell Q Rep* 2014; 38: E179–94.
6. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap effectiveness in adolescents. *Pediatrics* 2016; 137: e20153326.
7. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 1012–19.
8. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med* 2013; 368: 581–82.
9. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA* 2012; 308: 454–56.
10. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1248–54.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic--Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 517–22.
12. Winter K, Harriman K, Zipprich J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012; 161: 1091–96.
13. Ferrario C, Califano G, Durán P, Maccarone M, Miceli I, Manterola A et al. Lineamientos para la elaboración de

- consensos. Arch Argent Pediatr. 2012; 110 (2): 163-167.
14. Dotres MC, Vega MD, Toraño PCG, et al. Síndrome cocqueluchoide y tos ferina. Rev Cub de Med Gral Int 2012;28(4):725-34.
15. CDC. Pertussis / Whooping Cough (Bordetella pertussis) 2014 Case Definition. Atlanta, USA: CDC [Consultado 07 Octubre 2019]. Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2014/>
16. Secretaría de Salud. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación. México; 2018.
17. Cherry JD. Epidemic pertussis and acellular pertussis vaccine failure in the 21st century. Pediatrics 2015; 135: 1130-32.
18. SSA. Dirección Gernal de Epidemiología. Anuario de Moribilidad 1984-2018. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html> (última fecha de acceso: 8 de septiembre del 2019).
19. SSA. Dirección General de Epidemiología. Bioletín Epidemiológico. 2019;39 página 8. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/498923/sem39.pdf>
20. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/) (última fecha de acceso: 8 de octubre del 2019).
21. Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980-2015. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:e102.
22. Sabbe matiné, Vandermeulen Corinne. The resurgence of mumps and pertussis. Human vaccines & immunotherapeutics. 2016; 12 (4):955-59.
23. Miller E, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. Dev Biol Stand. (1997) 89:15-23.
24. Broutin H, Simondon F, Rohani P, Guéan JF, Grenfell BT. Loss of immunity to pertussis in a rural community in Senegal. Vaccine. (2004) 22:594- 6.
25. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. Lancet. (1995) 346:1326-9.
26. Mooi FR, Van Der Maas NAT, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin. Epidemiol Infect. 2014; 142: 685-94.
27. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J. (2005) 24(5 Suppl):S58-61.
28. Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. CMAJ. (2006) 175:1213-7.
29. Zhang Y et al. Resurgence of Pertussis Infections in Shandong, China: Space-Time cluster and trend analysis. Am J Trop Med Hyg. 2019; 100 (6): 1342-54.
30. Chit A, Zivaripiran H, Shin T, Lee JKH, Tomovici A, Macina D, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: a systematic review, meta-analysis and modeling study. PLoS ONE. (2018) 13:e0197970.
31. Souder E, Long S. Pertussis in the era of new strains of Bordetella pertussis. Infect Dis Clin N Am. 2015; 29 (4): 699-713.
32. Zeddeman A et al. Investigations into the emergence of pertactin-deficient Bordetella pertussis isolates in six European countries, 1996-2012. Eurosurveillance. 2014; 19 (33): 1-11.
33. Sealey KL, Belcher T, Preston A. Bordetella pertussis epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence. Infection, Genetics and Evolution. 2016; 40: 136-43.
34. Loconsole D et al. Resurgence of Pertussis and Emergence of the Ptxp3 toxin promoter allele in South Italy. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018; 37 (5): e126-31.
35. Torres RS et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. Journal de Pediatria. 2015; 91 (4): 333-8.
36. Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis. BMC Med 2015; 13: 146
37. Gill C, Rohani P, Thea DM. The relationship between mucosal immunity, nasopharyngeal carriage, asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis. F1000Res 2017; 6: 1568
38. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, et al. Seroprevalence of pertussis in The Netherlands: evidence for increased circulation of Bordetella pertussis. PLoS One 2010;5: e14183.
39. Fernandes EG, Sartori AMC, de Soarez PC,

- Carvalhanas T, Rodrigues M, Novaes HMD. Challenges of interpreting epidemiologic surveillance pertussis data with changing diagnostic and immunization practices: the case of the state of Sao Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis* 2018; 18:126.
40. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn.* (2006) 6:857–64.
41. Marchant CD, Loughlin AM, Lett SM, Todd CW, Wetterlow LH, Bicchieri R, et al. Pertussis in Massachusetts, 1981–1991: incidence, serologic diagnosis, and vaccine effectiveness. *J Infect Dis.* (1994) 169:1297–305.
42. Campbell H, Amirthalingam G, Fry NK, Litt D, Harrison TG, Wagner K, et al. Oral fluid testing for pertussis, England and Wales, June 2007–August 2009. *Emerg Infect Dis.* (2014) 20:968–75.
43. Weekly Epidemiological Record, No. 35, 2015, 90, 433–460. <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>
44. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 2017 Pertussis chapter. Consultado el 16 de Octubre de 2019 en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html#contraindications>
45. Manual de vacunas en línea de la AEP. 39. Tosferina (consultado 10 de octubre del 2019). <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39#4>
46. Ficha Técnica Infanrix Hexa polvo liofilizado y suspensión para reconstituir en una suspensión inyectable. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00152006/FT\\_00152006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00152006/FT_00152006.html).
47. Ficha técnica Infanrix-IPV+HiB polvo y suspensión para reconstituir una suspensión inyectable. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62827/FT\\_62827.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62827/FT_62827.html)
48. Ficha técnica Infanrix-IPV <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/173502/362M99.pdf>
49. Ficha técnica Boostrix suspensión inyectable en jeringa prellenada. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63684/FichaTecnica\\_63684.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63684/FichaTecnica_63684.html)
50. Ficha técnica Adacel Boost suspensión inyectable. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/173462/466M2008.pdf>
51. Ficha técnica Hexacima, suspensión inyectable. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/207524/063M2013.pdf>
52. Tetraxim [https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/ph\\_0000021754.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/ph_0000021754.pdf) MCdicos.
53. Ficha técnica Triacel suspensión inyectable. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/243171/036M97.pdf>
54. Dipertix <https://docplayer.es/49235897-Ficha-tecnica-dipertix-1-denominacion-distintiva-dipertix.html>.
55. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine.* (1998) 16:1907–16.
56. Whooping-cough Immunization Committee. Vaccination against whooping-cough—relation between protection in children and results of laboratory tests. *Br Med J* 1956; 2: 454–62
57. Lambert LC. Pertussis vaccine trials in the 1990s. *J Infect Dis* 2014; 209 (suppl 1): S04–09.
58. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 787–92
59. Esposito S, Agliardi T, Giammanco A, Faldella G, Cascio A, Bosis S, et al. Long-term pertussis-specific immunity after primary vaccination with a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis, and hepatitis B vaccine in comparison with that after natural infection. *Infect Immun.* (2001) 69:4516–20.
60. Esposito S, Principi N. Prevention of pertussis: an unresolved problem. *Hum Vaccin Immunother.* (2018) 14:2452–9.
61. Raeven RH, van der Maas L, Tilstra W, Uittenbogaard JP, Bindels TH, Kuipers B, et al. Immunoproteomic profiling of *Bordetella pertussis* outer membrane vesicle vaccine reveals broad and balanced humoral immunogenicity. *J Proteome Res.* (2015) 14:2929–42.
62. Higgs R, Higgins S C, Ross PJ, Mills KH. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol.* (2012) 5:485–500.
63. Ryan M, Gothefors L, Storsaeter J, Mills KH. *Bordetella pertussis*-specific Th1/Th2 cells generated following respiratory infection or immunization with an acellular vaccine: comparison of the T cell cytokine profiles in infants and mice. *Dev Biol Stand.* 1997; 89:297–305.
64. Zlamy M. Rediscovering Pertussis. *Frontiers in Pediatrics.* 2016; 4: 1–10.
65. Van der Lee S, Hendriks LH, Sanders EAM, Berbers GAM, Buisman AM. Whole-cell or acellular pertussis primary immunizations in infancy determines adolescent cellular immune profiles. *Front Immunol.*

(2018) 9:51.

66.Sobanjo-Ter Meulen A, Duclos P, McIntyre P, et al. Assessing the evidence for maternal pertussis immunization: a report from the Bill & Melinda Gates foundation symposium on pertussis infant disease burden in low- and lower-middle-income countries. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (suppl 4): S123–33.

67.Gill CJ, Mwananyanda L, MacLeod W, et al. Incidence of severe and nonsevere pertussis among HIV-exposed and -unexposed Zambian infants through 14 weeks of age: results from the Southern Africa Mother Infant Pertussis Study (SAMIPS), a longitudinal birth cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (suppl 4): S154–64.

68.Omer SB, Kazi AM, Bednarczyk RA, et al. Epidemiology of pertussis among young Pakistani infants: a community-based prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (suppl 4): S148–S53.

69.Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 39 85: 385–400.

70.Secretaría de Salud del Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/articulos/cartillas-nacionales-de-salud-12270> (consultado 16 de octubre del 2019).

71.Alianza por la Vacunación. <https://vacunacion.org/vacunacion-calendarios.html> (consultado 16 de octubre del 2019).

72.World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015 Weekly Epidemiological Record, No. 35, 28 August 2015. Consultado el 10 de Octubre de 2019 en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>

73.World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015 Weekly Epidemiological Record, No. 35, 28 August 2015. consultado el 10 de Octubre de 2019 en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>

74.D’Heilly C, Switzer C, Macina M. Safety of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review. *Infectious Diseases and Therapy* pp 1–26, Sep 2019, consultado el 10 de Octubre de 2019 en : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-019-00265-6>

75.Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. DiphtheriaTetanus-Pertussis Vaccines. [Updated 2019 Feb 28]. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. consultado el 10 de Octubre de 2019 en : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500572/pdf/Bookshelf\\_NBK500572.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500572/pdf/Bookshelf_NBK500572.pdf)

76.Tan T, Dalby T, Forsyth K, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013.

*Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: e222–32.

77.Arsenault C, Johri M, Nandi A, Mendoza Rodriguez JM, Hansen PM, Harper S. Country-level predictors of vaccination coverage and inequalities in Gavi-supported countries. *Vaccine* 2017; 2635: 2479–88.

78.Brummelman J, Wilk MM, Han WG, van Els CA, Mills KH. Roads to the development of improved pertussis vaccines paved by immunology. *Pathog Dis* 2015; 73: ftv067.

79.Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384:1521–08.

80.Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (suppl 4): S236–43.

81.Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008; 152: 655–60.

82.Halasa NB, O’Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008; 153: 327–32.

83.Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2010; 156: 675–78.

84.Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 209–15.

85.Wood N, Marshall H, White OJ, Holt PG, McIntyre P. Antibody and cell-mediated immunity to pertussis 4 years after monovalent acellular pertussis vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33: 511–517.

86.Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017; 139.



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

Luna-Silva Nuria Citlalli<sup>1</sup>,  
Gómez-Pardo José Alexis<sup>2</sup>,  
Castañeda-Ávila Victoria  
Isabel<sup>3</sup>, Castrejón-Vázquez  
María Isabel<sup>4</sup>, Alonso-Bello  
César Daniel<sup>4</sup>.

Corresponding author:  
Victoria Isabel Castañeda Avila

Hospital de Gineco-Pediatría 3<sup>a</sup>.  
IMSS.  
Avenida Instituto Politécnico  
Nacional S/N, Colonia  
Magdalena de las Salinas, Alcaldía  
Gustavo A. Madero. CP 07760,  
Ciudad de México, México.  
Teléfono: 5517061722.

Email:  
qx.castaneda@gmail.com

# Síndrome de Rendú-Osler-Weber, diagnóstico en atención primaria.

Rendú-Osler-Weber syndrome, diagnosis in primary care.

## RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Rendú-Osler-Weber conocido como Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante caracterizada por una displasia vascular que resulta en hemorragia. Generalmente la presencia de epistaxis es el primer síntoma de esta enfermedad y la malformación de los vasos sanguíneos pueden afectar los pulmones, el sistema gastrointestinal, sistema nervioso central e hígado. Actualmente existen algunos tratamientos para incrementar la calidad de vida y las posibles complicaciones.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un preescolar masculino con epistaxis desde los 2 años de edad, anemia ferropénica que cursa con telangiectasias en cavidad oral, narinas, tórax anterior y posterior y abdomen. Cuenta con antecedentes familiares de epistaxis recurrentes por línea paterna. Se realiza diagnóstico definitivo por cumplir 3 criterios de Curaçao.

**PALABRAS CLAVE:** Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, Herencia Extracromosómica, Mucosa Bucal

## ABSTRACT

**Introduction:** Rendú-Osler-Weber Syndrome known as Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia is an autosomal dominant genetic disease characterized by vascular dysplasia resulting in hemorrhage. Generally, the presence of epistaxis is the first symptom of the disease and the malformation of blood vessels can affect the lungs, gastrointestinal system, central nervous system and liver. Currently there are some treatments to increase the quality of life and possible complications.

**Clinical case:** We present the case of 2-years-old male with iron deficiency anemia and telangiectasias in the oral cavity, nostrils, anterior and posterior thorax and abdomen. He has a family history of recurrent epistaxis by paternal line. A definitive diagnosis is made for meeting 3 Curaçao criteria.

**KEYWORDS:** Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic, Extrachromosomal Inheritance, Mouth Mucosa.

<sup>1</sup>Hospital de la Niñez Oaxaqueña. Oaxaca, México.

<sup>2</sup>Médico pasante en servicio social. Universidad Anáhuac, Oaxaca, México

<sup>3</sup>Hospital de Gineco-Pediatría 3A. IMSS. Ciudad de México, México

<sup>4</sup>Servicio de Inmunología clínica y Alergia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Rendú-Osler-Weber (SROW), también conocido como *Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria* (THH), es una enfermedad genética de carácter autosómico dominante con una prevalencia que oscila en 1 caso por cada 1330 habitantes en las Islas de Curaçao y Bonaire<sup>1</sup>.

La Prevalencia mundial está estimada entre 1 caso por cada 5000 y 8000 habitantes. En México no existen estudios que concluyan una prevalencia estimada. La enfermedad no tiene predilección por algún género en particular<sup>1</sup>.

La HHT fue descrita por primera vez por Babington y Sutton. En 1865, se denominó hemofilia con telangiectasias mucocutáneas. Fue en 1896, Henry Rendú determinó la etiología como afección a nivel endotelial. En 1901 y 1907 William Osler y Frederick Weber publicaron las primeras series de casos<sup>2-3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Preescolar masculino de 3 años de edad, originario del estado de Oaxaca con antecedentes de importancia para su padecimiento: padre de 34 años de edad, con antecedente de anemia recurrente desde los 6 años y epistaxis de intensidad leve a moderada, sin abordaje diagnóstico, así como presencia de telangiectasias en mucosa oral detectadas por médico general. Antecedentes perinatales: primera gestación, control prenatal adecuado, ingesta de hierro y ácido fólico, recibió 9 consultas prenatales cursando con infecciones urinarias en dos ocasiones. Obtenido por cesárea, se desconoce indicación, de

término, peso 3150 gr., talla 49 cm, APGAR 9, Tamiz metabólico básico normal.

Padecimiento actual de un año de evolución con epistaxis recurrente, cantidad leve, predominio narina derecha, anemia detectada en consulta general, requiriendo transfusión en una ocasión en unidad médica de primer nivel de atención debido a anemia severa. Tratamiento previo por médico general con 7.5 ml de proteín succinilato de hierro (equivalente a 20 mg de Fe+3). Con dosis de 1.29 mg/kg/día de hierro elemental. Acude a consulta hematológica evidenciando ante la exploración física, a paciente reactivo, con palidez generalizada de mucotegumentos, faringe con telangiectasias, presencia de telangiectasias pequeñas en narinas, más visibles en dorso y abdomen, sin visceromegalias (Figura 1).

En el frotis de sangre periférica se observó marcada hipocromía, poiquilocitosis y moderada anisocitosis. 2 linfocitos plasmocitoides por cada 100 leucocitos. Los valores relevantes de laboratorio se enlistan en la tabla 1.

El paciente cursa con anemia ferropénica secundaria a THH, ya que cumple 3 criterios de Curaçao que definen a esta enfermedad (epistaxis espontáneas y recurrentes, telangiectasias mucocutáneas e historia familiar), por lo que se inicia tratamiento con, sulfato ferroso 5 mg/kg/día de hierro elemental, ácido fólico 2.5 mg diarios y medidas locales para control de epistaxis.

Se envió estudio genético para determinar mutación y confirmar diagnóstico molecular de THH. Se solicitó angiogramografía toraco-abdominal en búsqueda de malformaciones arteriovenosas (MAV).

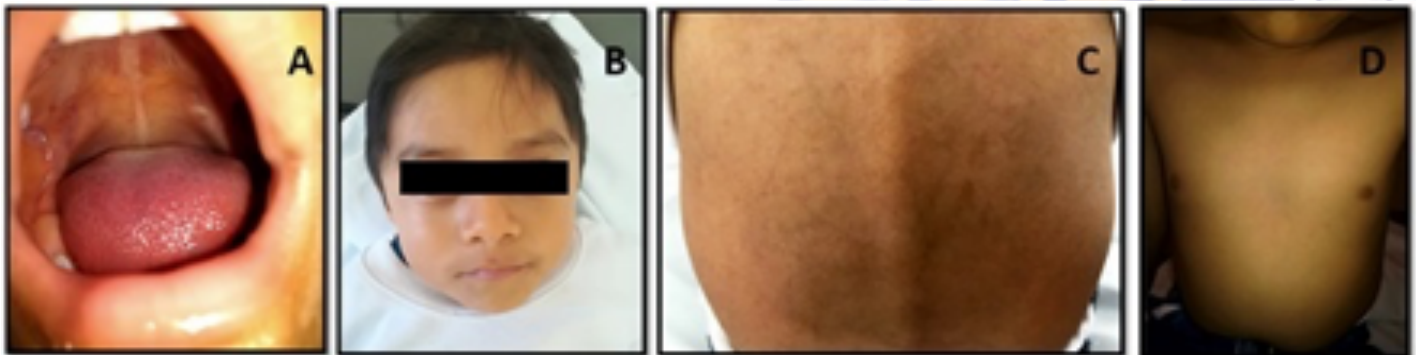


Figura 1. Hallazgos encontrados durante la exploración física del paciente. A) Telangiectasia en mucosa oral. B) Telangiectasias centro-faciales. C) Dorso del paciente con múltiples lesiones dérmicas. D) Telangiectasias en zona toraco-abdominal.

Tabla 1. Valores de laboratorio

	08.03.2018	04.04.2018
Eritrocitos	3.32 10 <sup>6</sup> / µl	3.61 10 <sup>6</sup> / µl
Hemoglobina	4.8 g/dL	7.8 g/dL
Hematocrito	17.7%	26.5%
VCM	54 fL	73.3 fL
HBGM	14.4 g/L	21.7 g/L
CMHB	26.7 g/dL (%)	29.6 g/dL (%)
Índice de reticulocitos corregido	2.07	5.73
Hierro sérico		11 µg/dL (49-181 µg/dL)
Capacidad de fijación de hierro		548 µg/dL (250-350 µg/dL)
Saturación de Transferrina		1.91% (15-50%)
Transferrina		417 mg/dL (200-360 mg/dL)
Frotis de sangre periférica	Moderada anisocromia, leve poiquilocitosis y anisocitosis, escasos codocitos y dacriocitos.	
Sangre oculta en heces	+++	
Coombs directo	Negativo	

Cuadro 1. Valores de laboratorio relevantes en el seguimiento clínico del paciente que evidencian anemia por deficiencia de hierro.

## DISCUSIÓN

La THH se caracteriza por una alteración vascular displásica multisistémica, acompañada por la presencia de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (MAV) o conexiones directas que predisponen a la comunicación arteriovenosa y a la hemorragia en diferentes órganos como: cerebro, pulmón, hígado y tubo digestivo<sup>1-4</sup>.

En la etiopatogenia se conoce que al menos cuatro genes están implicados en el 90% de los casos entre ellos: ENG (Endoglina OMIM:131195) que da lugar a THH1 (OMIM:187300) localizado en el brazo largo

del cromosoma 9 (9q33-q34.1), ACVRL1 (receptor de activina A tipo II-Like 1, OMIM:601284, también llamado ALK1) que da lugar a THH2 (OMIM:600376), localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33-q34.1), SMAD4 (miembro 4 de la familia SMAD, OMIM:600993) dando lugar al síndrome THH asociado a poliposis juvenil (THH-PJ, OMIM:175050) y BMP9 (proteína morfogénica ósea 9, OMIM:605120) dando lugar al Síndrome de anomalía vascular. (THH5, OMIM 615506). Se ha visto que todos estos genes están implicados en la vía de señalización del TGF-β (Factor de crecimiento transformante β), perteneciente a las células endoteliales vasculares que regulan procesos de proliferación, diferenciación, y formación. El gen ACVRL1 predomina en la población china y francesa<sup>(1-2, 5-9)</sup>.

Alrededor del 10% de los pacientes con THH no tienen mutaciones genéticas definidas y se dice que pueden cursar con variantes intrónicas de genes conocidos o ser causados por genes nuevos<sup>(9)</sup>.

La fisiopatología de la enfermedad está centrada en las mutaciones encontradas, las que como consecuencia intervienen directamente interrumpiendo la vía del TGF-β que actúa en las células del endotelio<sup>10</sup>. Como consecuente a la digresión de esta vía se produce una alteración en los capilares y vasos sanguíneos de mayor calibre por medio de una endeblez y neoformaciones vasculares alteradas.

Los genes ya antes mencionados implicados en la fisiopatología del SROW que codifican para el TGF-β provocan la alteración a nivel de las células endoteliales<sup>11</sup>. La angiogénesis está regulada por ENG y ALK1 actuando de manera positiva durante las fases de activación y resolución. ALK1 ocasiona una inducción en la proliferación y migración de células endoteliales mientras ALK5 en la fase de resolución, mientras que la ENG mantiene un equilibrio. La vasculatura normalmente inicia su desarrollo de formación a partir del sistema capilar con la activación de células endoteliales. Los capilares se forman con la agregación de células de musculo liso hacia la pared endotelial<sup>9</sup>.

En la THH tipo 1 las mutaciones en ENG conducen a una severa reducción de la señalización de esta misma, ALK1 y ALK5. Por otra parte, la HHT tipo 2 con mutaciones en



ALK1 solo implican reducción de señalización en ALK1<sup>3-9</sup>. Estas mutaciones implican un desequilibrio en la formación de vasos sanguíneos y como efecto consecuente una disminución en la transcripción de TGF- $\beta$ , generando defectos en la integridad vascular y la diferenciación del musculo liso resultando un citoesqueleto anormal y así todas estas alteraciones culminan vasos frágiles.

Los criterios diagnósticos (Criterios de Curaçao) definidos en 1999 por un comité de expertos en la Isla de Curaçao son cuatro:

1. Epistaxis espontaneas y recurrentes
2. Telangiectasias mucocutáneas características.
3. Malformaciones arteriovenosas viscerales.
4. Historia familiar entre parientes de primer grado.

El diagnóstico es definitivo si se cumplen tres o más criterios, probable si se cumplen dos y poco probable si se cumplen menos de dos<sup>4-6,8-9,11-12,15-17</sup>.

Su variabilidad clínica es amplia incluso entre pacientes de la misma familia, siendo mayor y más intensa la aparición de síntomas a mayor edad.

Kristy Pahl et al, realizaron un estudio con 673 pacientes de diversas edades (0-21 años), en donde determinaron la sensibilidad y especificidad de estos criterios para

un diagnóstico oportuno, en este caso los resultados arrojaron lo siguiente: En general, los criterios de Curaçao tuvieron una sensibilidad del 68% y una especificidad del 98%. La sensibilidad fue más baja en el grupo de 0 a 5 años y aumentó con el avance de la edad. Los criterios de Curaçao tuvieron la mayor sensibilidad en los jóvenes de 16 a 21 años. La especificidad fue del 100% en todos los grupos de edad, excepto en los de 11 a 15 años<sup>13-16</sup>.

Se debe sospechar la presencia de dicha enfermedad en los siguientes casos:

- a. Pacientes con síntomas compatibles (criterios Curaçao)
- b. Pacientes con presencia de petequias, hematomas, melena ó datos de hemorragia evidente
- c. Pacientes con anemia ferropénica recurrente.

Ante la sospecha y los hallazgos paraclínicos de laboratorio que determinen la presencia de un síndrome anémico más la sospecha diagnóstica de la entidad, se debe iniciar un abordaje para determinar la etiología de la anemia, en este caso la literatura revisada marca un parteaguas como diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica. Se sugiere realizar el abordaje de un cuadro de anemia ferropénica recurrente acorde al algoritmo sugerido en la figura 2.

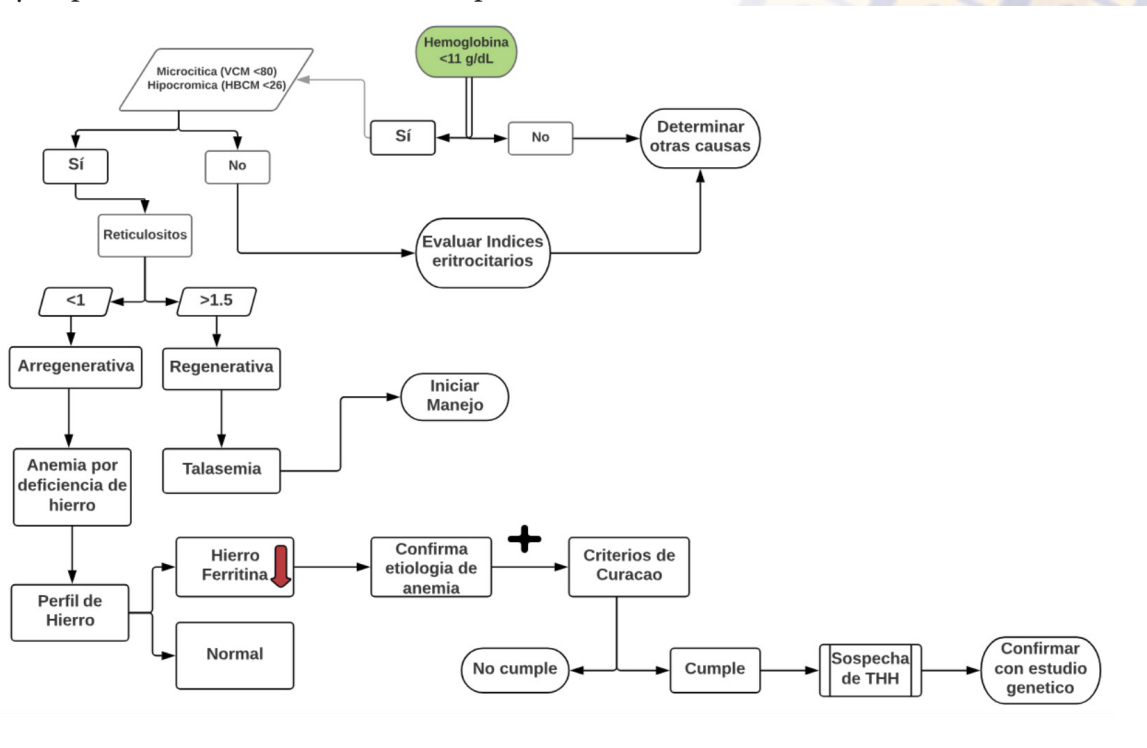


Figura 2. Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de Teleangiectasia Hemorrágica Hereditaria.

La epistaxis es el síntoma más frecuente (90-96%) con el que suele debutar la enfermedad: el 46% a los 10 años, el 70% a los 20 años y el 100% a los 40 años. Son espontáneas y conforme avanza la enfermedad, suelen ser más frecuentes e intensas llegando a presentar alrededor de 18 episodios por mes y como consecuencia la necesidad de múltiples transfusiones. Esta manifestación es generada por la ruptura de las dilataciones de vénulas postcapilares que, por su displasia, carecen de láminas elásticas disminuyendo la capacidad vasoconstrictora<sup>8-9,12</sup>.

Las telangiectasias mucocutáneas suelen aparecer entre los 5 y 20 años tras la aparición de epistaxis y se localizan principalmente en los labios, cavidad oral, lengua, cara, palmas y uñas, aumentando con la edad. En pediatría las telangiectasias se pueden incluir como criterio diagnóstico si se observan a nivel de capilaroscopia. Las malformaciones arteriovenosas viscerales, fundamentalmente son pulmonares y se presentan en un 50% de los casos. Alrededor del 70% de las fistulas pulmonares se presentan en pacientes con HHT. Pueden aparecer a cualquier edad y pueden aumentar en número y tamaño con el tiempo. Clínicamente se pueden presentar con hipoxemia por cortocircuito derecha-izquierda a nivel pulmonar con grados variables de disnea, cianosis y policitemia. Así mismo, pueden dar lugar a embolismos a la circulación cerebral y hemorragias por ruptura de las fistulas, siendo estas raras, pero de mayor riesgo durante el embarazo<sup>14,18</sup>. El diagnóstico se realiza mediante ecografía transtorácica con contraste. La arteriografía pulmonar confirma su tamaño y localización. La angiotomografía de alta resolución se utiliza también con fines diagnósticos y para guiar la embolización terapéutica y para los controles postembolización.

Alrededor del 25-30% de los pacientes con MAV gastrointestinales (principalmente gástricas y duodenales), presentan sangrado sintomático, frecuentemente entre la 5ª y 6ª década de la vida, siendo más frecuentes en mujeres dando lugar a anemia ferropénica por sangrado crónico no visible más que a episodios de hemorragia digestiva aguda. Las MAV hepáticas se presentan en un 70% de los casos, pero raramente producen insuficiencia cardíaca por cortocircuito, síntomas de hipertensión portal o afectación biliar<sup>4,7,12</sup>.

Las MAV del Sistema Nervioso Central aparecen en el 23% de los casos y pueden estar presentes desde el nacimiento. Se han descrito desde MAV hasta telangiectasias y aneurismas, pudiendo coexistir en el mismo paciente. Se pueden manifestar por la presencia de cefaleas, epilepsia y accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos. El riesgo de hemorragia cerebral es de hasta 20 veces mayor en menores de 45 años que en la población general.

La resonancia magnética (RM) cerebral es actualmente la prueba no invasiva más sensible, aunque no detectará una proporción significativa de MAV, y generalmente no debe realizarse en pacientes con MAV pulmonares embolizadas con espirales no compatibles con RM. El procedimiento diagnóstico de referencia lo constituye la angiografía<sup>19-25</sup>.

No existe una cura real para HHT por lo que el tratamiento se agrupa en diferentes estrategias para controlar los signos y síntomas:

- Antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico como primera línea de tratamiento.
- Se utiliza FK506, raloxifeno y bazedoxifeno en la regulación positiva de las proteínas Endoglin o ALK1 para contrarrestar la haploinsuficiencia en HHT. Raloxifeno y Bazedoxifeno se diseñaron en 2010 y 2014 respectivamente como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs).
- Para el decremento de la neoangiogenesis se utilizan antiangiogénicos como el bevacizumab, talidomida, etamsilatol y beta-bloqueadores como el propranolol.

El tratamiento consiste fundamentalmente en controlar el sangrado oral y nasal, así como prevenir las complicaciones hemorrágicas y limitar la posibilidad de accidentes cerebrovasculares secundarios a embolismos sistémicos de las fistulas arteriovenosas viscerales. Es de suma importancia iniciar profilaxis antibiótica ante cualquier tipo de procedimiento con riesgo de infección sistémica. Con respecto a la epistaxis se utiliza la limpieza con solución salina y el uso diario de lubricantes nasales, además se ha propuesto la dermoplastia septal, ablación local con láser. Las epistaxis nasales parecen agravarse en mujeres menopáusicas debido a los cambios hormonales, y adicionalmente se ha observado una disminución de receptores de estrógenos a nivel nasal. Varios estudios han demostrado que la terapia hormonal con etinilestradiol (solo o en combinación

con progesterona), parece actuar reforzando el epitelio nasal aumentando el espesor de su mucosa, mejorando además el proceso de coagulación a través de la elevación de niveles de factores de la cascada, como el factor VIII y el factor Von Willebrand, y aumentando la expresión de endogлина y ALK<sup>11,20</sup>.

Parambil et al realizaron un reporte de caso en donde se registró la evidencia de un paciente en terapia con bevacizumab a quien se le agregó pazopanib a 100 mg con mejoras dramáticas en la epistaxis y la normalización de los niveles de hemoglobina y hierro, sin necesidad de reposición durante 12 meses demostrando la eficacia de pazopanib con alta selectividad para anular la señalización del receptor VEGF-2 en la patología<sup>21</sup>.

Bevacizumab es de los medicamentos más utilizados por ser un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a inhibe el VEGF lo que previene la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis. Actualmente la dosis establecida es de 5 mg/kg/dosis cada 14 días durante 3 meses o 6 dosis. Luego de dicho plazo, en quienes recurren los síntomas, podría repetirse un nuevo ciclo o bien una dosis de mantenimiento periódica<sup>5,6,9,14,18,19</sup>.

Las MAV pulmonares mayores a 3mm deben embolizarse. Otras MAV viscerales pueden ser susceptibles de tratamiento quirúrgico o de embolización según la sintomatología. Como medida general puede ser necesaria la ingesta de hierro oral y/o transfusiones según el grado de anemia.

Se deben hacer estudios genéticos en unidades de referencia que permitan hacer un correcto diagnóstico y un tamizaje adecuado a los familiares de primer grado de los casos positivos.

### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra M. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendú-Osler-Weber). *Rev Hosp Ital B.Aires.* 2014;34(2);41-50
2. Robaina-Cabrera DM, Verde-González MA, Tarazona-Chocano B, Amado-Fernández C, Zarrabeitia-Puente R. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendú-Osler-Weber. *FMC.*

2016;23(8):446-58

3. Macias-Horowich CP, Osorioa-Valero M, Lemus M. Síndrome de Osler Weber Rendú. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Anales de Radiología Mexico.* 2010;4(1);217-22.
4. Molgó M, Salomone C, Musalem A, Zuleta A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendú-Osler-Weber): a propósito de un caso. *Dermatol Pediatr Lat.* 2004;2 (1);130-8
5. Gómez MA, Ruiz OF, Otero W. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Reporte de caso. *Rev Col Gastroenterol,* 2015;30(4); 469-73
6. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgenuth W, Chavan A, Evert K, Vielsmeier V. Hereditary hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol clin N Am* 2018;51(1);237-54
7. McDonald J, Wooderchak-Donahue WL, Henderson K, Paul E, Morris A, Bayrak-Toydemir P. Tissue-specific mosaicism in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Implications for genetic testing in families. *Am J Med Genet A.* 2018;176(7);1618-21
8. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S. Osler-Weber-Rendu Disease (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT). StatPearls Publishing LLC. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>
9. Zhao Y, Zhang Y, Wang X, Zhang L. Variant analysis in Chinese families with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e893.
10. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica.* 2018;103(9); 1433-43
11. Kühnel T, Haubner F. Diagnostik und Therapie des M.Osler. CME ZertifizierteFortbildung. *HNO.* 2018;66(5): 405-14.
12. Begbie ME, Wallace GM, Sholvin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;79(927):18-24.
13. Pérez-Del Molino A, Zarrabeitia R, Fernandez A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Med Clin (Barc).* 2005;124(15):583-587.
14. Riera-Mestre A, Mora-Luján JM, Trujillo-Santos J, Del Toro J, Nieto JA, Pedrajas JM, et al. *Natural*

history of patients with venous thromboembolism and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Findings from the RIETE registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):196.

15. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, Hammil A, White A, Henderson K, et al. Applicability of the Curaçao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2018;197(1):207-13.

16. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughman ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91(1):66-7.

17. Faughnan ME, Palda VA, García-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Zarrabeitia R, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2010;48(2):73-87.

18. Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M, Testa NF, Lo Muzio L, Favia G, et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT): Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Avances en odontoestomatología.* 2005;21(6):297-303.

19. Halderman AA, Ryan MW, Marple BF, Sindwani R, Reh DD, Poetker DM. Bevacizumab for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: An Evidence-based Review. *Ame J Rhinol Allergy.* 2018;32(4):258-68.

20. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, et al. SMAD4 Mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet.* 2006;43(10):793-7.

21. Bernardes C, Santos S, Loureiro R, Borges V, Ramos G. Bevacizumab for Refractory Gastrointestinal Bleeding in Rendu-Osler-Weber Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25(2):91-95.

22. Weber LM, McDonald J, Whitehead K. Vitamin D levels are associated with epistaxis severity and bleeding duration in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Biomark Med.* 2018;12(4):365-71.

23. Parambil JG, Woordar TD, Koc ON. Pazopanib Effective for Bevacizumab-unresponsive Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Laryngoscope.* 2018;128(10):2234-36.

24. Maher CO, Piegras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321

cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001;32(4):877-82.

25. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000;92(5):779-84.





ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

# GUÍA PARA AUTORES .

**Publicación Oficial de la Confederación Nacional de Pediatría de México y considerará para su publicación los trabajos relacionados con la Pediatría y sus especialidades. La revista consta de las siguientes secciones:**

## **a) EDITORIAL**

Discusión de avances recientes en Pediatría. Estos artículos son por encargo del Equipo Editorial de la Revista.

## **b) ARTÍCULOS ORIGINALES**

Trabajos de investigación sobre etiología, fisiopatología, anatomía, patológica, diagnósticos, prevención y tratamiento. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de estudios transversales, longitudinales, casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. En esta sección, los trabajos (sin incluir resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras) no tienen límite de extensión.

## **c) CASOS CLÍNICOS E IMÁGENES EN PEDIATRÍA**

Descripción de casos clínicos de excepcional observación que suponga una aportación importante al conocimiento de la enfermedad. La extensión máxima del texto (que debe incluir resúmenes), el número de citas bibliográficas no será superior a 20 sin límite de figuras y tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cinco y es imprescindible que todos hayan participado en la elaboración del manuscrito, independiente de la atención al paciente. En el caso de las imágenes en pediatría, se deberá enviar máximo de dos figuras. Todos los símbolos contenidos en las imágenes se explicarán adecuadamente en el texto. Se podrá incluir un máximo de 4 citas bibliográficas. El número de firmantes no será superior a tres.

## **d) PEDIATRÍA BASADA EN EVIDENCIA**

En esta sección se publicarán normas nacionales o trabajos de la CONAPEME que tengan influencia en la evidencia presentada a los pediatras mexicanos, así como Tópicos Abordados Críticamente en la relación a artículos relevantes publicados en otras revistas pediátricas, pero que tengan una revisión crítica de acuerdo a las normas del Centro para la Medicina Basada en Evidencia de la universidad de Oxford ([www.cebm.net](http://www.cebm.net))

## **e) HERRAMIENTAS EN LECTURA CRÍTICA**

Sección donde se publicarán trabajos que muestren a los lectores diversas herramientas para la fácil comprensión de la lectura científica, evidencia y estadística aplicada. Podrán ser a solicitud del Comité Editorial o sometidos a evaluación por pares. La extensión máxima será de 2, 500 palabras, excluyendo un resumen inicial de 250 palabras. El número máximo de citas no deberá exceder 15. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a 3.

## **e) CARTAS AL EDITOR**

En esta sección se admitirán breves comunicaciones, incluyendo notas clínicas, y comunicaciones preliminares que sus características puedan ser resumidas en un breve texto, así mismo, aquellas comunicaciones en relación a trabajos publicados en PEDIATRÍA DE MÉXICO siempre que introduzcan aportaciones novedosas. La extensión máxima será de 750 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 5 y se admitirá una figura y una tabla o 2 figuras. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cuatro.



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

# INFORMACIÓN PARA AUTORES

**Todos los artículos deben de ir acompañados de una carta firmada por todos los autores del trabajo, manifestando que:**

- El manuscrito es remitido en exclusiva a Archivos de Investigación Pediátrica de México y que no se está enviando a otra publicación (ni sometida a consideración), que no ha sido previamente publicado total o parcialmente. Estas restricciones no son aplicables a los resúmenes derivados de las presentaciones en Congresos u otras reuniones científicas.
- Los autores son responsables de la investigación.
- Los autores han participado en su concepto y diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito, así como que aprueban el texto final sea publicada dentro de la revista.
- El equipo editorial acusará de recibido. El manuscrito será inicialmente examinado por el equipo editorial y si se considera válido, será remitido a dos revisores externos cegados a quienes son los autores.

El Editor en Jefe, directamente y una vez atendida la opinión de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer las modificaciones de los mismo que considere necesarias. Antes de la publicación electrónica del artículo, el autor de correspondencia recibirá por correo electrónico las pruebas del mismo para su corrección, que deberán de ser devueltas en el plazo de 48 horas siguientes a su recepción. Compruebe el contenido de su envío: página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, fax del autor, e- mail, recuento de palabras, fecha de envío, resumen en español e inglés, palabras clave en español e inglés, texto, bibliografía, leyendas de las figuras (en hoja aparte), tablas, figuras identificadas.



ARCHIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
PEDIÁTRICA  
DE MÉXICO

# PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

**Todos los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente de ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la misma.**

Los componentes tendrán el siguiente orden:

## 1. PÁGINA PRINCIPAL

Debe presentarse en un documento separado del resto del texto y deberá contener los siguientes datos:

- Título del artículo: deberá ser lo más explícito posible y en cualquier caso de la manera más breve posible. No deberá incluir palabras como “niño”, “infancia”, “pediatría”, etc., ya que queda implícito en el título de la revista.
- Título abreviado: no más de 40 letras
- La lista de autores debe de ir en el mismo orden en el que deben aparecer en la publicación. Deben citarse los dos apellidos con un guion entre ellos y el nombre. Se debe tener en cuenta que el formato que los autores elijan para su firma será en caso de publicación del artículo, el mismo que se indexará en las distintas bases de datos bibliográficas en las que se encuentra la revista.
- Adscripción: de autores y dirección completa del mismo. Se marcarán con números arábigos consecutivos en superíndice.
- Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación, así como cualquier conflicto de interés.
- Presentación previa en reuniones, congresos o simposios, con nombre, ciudad y fecha.
- Nombre, dirección, número de teléfono y número de fax y e-mail del autor al que debe de dirigirse la correspondencia.
- Recuento de palabras del texto propiamente dicho, excluyendo resúmenes, bibliografía, tablas y pies de figuras.
- Fecha de envío.

## 2. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se incorporará resumen estructurado de 250 palabras a los trabajos originales con los siguientes apartados: introducción, material o pacientes y métodos, resultados y conclusiones, que describirán el problema/motivo de la investigación, la manera de llevar a cabo la misma, los resultados más destacados y las conclusiones que deriven de los resultados. Los autores deben procurar que el resumen incluya con detalle los resultados más importantes del trabajo, debido a que aparecerá en distintos sistemas digitales (en inglés). Se deberá incluir de 3 a 5 palabras clave al final de la página donde figure el resumen. Deberá usarse los términos incluidos en el Medical Subject Headings del Index Medicus y en Descriptores en Ciencias de la Salud de la Biblioteca Virtual en Salud. Deberá incluirse una traducción al inglés del título, resumen y palabras clave.

### 3. TEXTO

Se recomienda la redacción del texto impersonal. Conviene dividir los trabajos en secciones, los originales en: introducción, material o pacientes y métodos, resultados y discusión; los casos clínicos en: introducción, Caso Clínico y Revisión de la Literatura. Se recomienda que cada sección encabece páginas separadas. Todas las abreviaturas deberán ser definidas en el momento de su primera aparición. No deberán existir abreviaturas en el título y en el resumen. Los autores pueden utilizar tanto las unidades métricas de medida como las unidades del Sistema Internacional (SI). Cuando se utilicen las medidas SI es conveniente incluir las correspondientes unidades métricas inmediatamente después en paréntesis. Los fármacos deben mencionarse por su nombre genérico siempre, salvo que hubiese empleado el de patente, marcando el laboratorio productor y su dirección, y sólo la primera vez en aparecer en el texto. Los instrumentos utilizados para realizar técnicas de laboratorio u otras, deben ser identificados, en paréntesis, por la marca así como por la dirección de sus fabricantes.

### 4. BIBLIOGRAFÍA

Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto entre paréntesis con números arábigos. La referencia de artículos de revistas se hará en el orden siguiente: Autores, empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación, y separado cada autor por una coma; el título completo del artículo en lengua original; nombre de la revista según abreviaturas del Index Medicus disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, año de aparición, volumen(número) e indicación de la primera y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos; cuando sean siete o más deben citarse los seis primeros y añadir después las palabras “et al”. No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de “comunicación personal”, “en separación”, “cometido a publicación” o de resúmenes de Congresos que no estén publicados en una revista científica. Si se considera imprescindible citar dicho material debe mencionarse su origen en el lugar correspondiente del texto. Para elaborar la bibliografía puede consultar las normas de Vancouver (edición 1997). Disponible en: <http://www.icmje.org>.

### 5. TABLAS

Deben ser numeradas en caracteres arábigos por orden de aparición en el texto. Serán escritas a doble espacio, no sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Tendrán un título en la parte superior que describa concisamente su contenido, de manera que la tabla sea comprensible por sí misma sin necesidad de leer el texto del artículo. Si se utilizan abreviaturas deben explicarse al pie de la tabla. Debe evitarse presentar los mismos datos en texto, tablas y figura. El formato de las imágenes debe de ser en JPG.

### 6. FIGURAS

Tanto se trate de gráficas, dibujos o fotografías, se numerarán en caracteres árabes de manera correlativa y conjunta como figuras, por orden de aparición en el texto. Para la confección de gráficos, los autores deben seguir las pautas establecidas en el documento “Gráficos de datos estadísticos en medicina” disponible en: <http://www.seh-lelha.org/graficos.html>.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, estos no deben ser relacionados al paciente. En todos los casos deben acompañarse de un consentimiento informado escrito de los padres que autoricen su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel e internet en formato de libre acceso en PEDIATRÍA DE MÉXICO. Las figuras se acompañarán del correspondiente pie, escrito en hoja incorporada al texto. El formato será TIFF a 300 dpi y no deberá exceder los 5 Mb. Se deberán enviar estrictamente como imágenes separadas y no anexadas a ningún otro tipo de archivo.



## 7. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

## 8. AUTORÍA

En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

- Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
- Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo
- Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada. El Comité Editorial de ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

