

# BOLETÍN CLÍNICO

## HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



BCHIES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA  
Índices: CENDIS, BIBLIOMEX SALUD, EBSCO, PERIÓDICA UNAM,  
IMBIOMED, LILACS, BIREME-OPS, LATINDEX, SIIC Data bases.

ISSN 1405-1303

### EDITORIAL

#### 1 Lactancia humana en la actual pandemia por SARS – CoV – 2

Horacio Liborio Reyes-Vázquez

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### 5 Revisión de infección por SARS-CoV-2 en pediatría: presentación de una serie de casos.

Manuel Alberto Cano-Rangel, Miguel Ángel Martínez-Medina, Mauricio Frías-Mendivil, Lorena Villegas-Amezaga, Érika Matilde Martínez-Carballo, Édgar Alonso Monroy-Zúñiga

#### 13 Intoxicación por picadura de alacrán y su tratamiento ambulatorio en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Mauricio Frías-Mendivil, María Corazón García-Pérez, Carlos Jesús Canales-Guerrero, Angélica Valdez-Haro, Manuel Alberto Cano-Rangel, Miguel Ángel Martínez-Medina, Érika Matilde Martínez-Carballo, Édgar Alonso Monroy-Zúñiga

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### 22 Lactancia materna y su impacto en el medio ambiente.

Horacio Liborio Reyes-Vázquez, Diana Espejel-Huerta

#### 28 Lineamiento para la inmunización en el paciente pediátrico con inmunocompromiso.

Armando Quero-Hernández, Ulises Reyes-Gómez, Alejandro Quero-Estrada, Luis Manuel Sánchez-Navarro, Ana María González-Ortiz, Luis Jorge Matos-Alviso, Francisco Matías Soria-Saavedra, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Edith Candelas-Delgado, Katy Lizeth Reyes-Hernández, Carmen Espinosa-Sotero

#### 34 ¿Ivermectina en la profilaxis y tratamiento del Coronavirus SARS-CoV-2, sí o no?

Socorro Azarell Anzures-Gutiérrez, Gloria Pila-Aranda, Diana Yaneli Aquino-Villagómez, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Francisco Matías Soria-Saavedra, Ulises Reyes-Gómez, Carlos Echeverría-Mayrén, Manuel Ulises Reyes-Hernández, Gerardo López-Cruz, Luis Jorge Matos-Alviso, Antonio Arista-Viveros, Katy Lizeth Reyes-Hernández

### CASOS CLÍNICOS

#### 48 Síndrome de Mirizzi, patología poco frecuente en pediatría. Presentación de un caso clínico.

Brenda Yolanda Moreno-Denogean, Ángel Cabral Martínez, María del Rocío Blanco-Mancilla

#### 57 Sarcoma indiferenciado embrionario hepático en la infancia.

Ever Amilcar Fing-Soto, Brenda Esther Vázquez-López, Gilberto Covarrubias-Espinoza, Clarissa Carrillo-Camacho, Fernando Du Pond-de la Garza

#### 61 Taurodontismo e incisivos laterales en clavija e hipodondia asociados con un síndrome sistémico.

Gerardo Rivera-Silva, Aarón Morín-Juárez, Sofía González-Garza, Miguel Guerrero-Ferreira

#### 65 Coinfección congénita por sífilis y citomegalovirus. Reporte de caso neonatal.

Juan Pablo Yalaupari-Mejía, José Arrellano-Galindo, Javier Mancilla-Ramírez, Efrén González-Arenas, José Fernando Huerta-Romano, Ulises Reyes-Gómez, Katy Lizeth Reyes-Hernández, Gloria Pila-Aranda, Manuel Ulises Reyes-Hernández, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Armando Quero-Hernández, Ulises Santiago-Valdivieso, Liliana Marcos-Cabrera

### CARTAS AL EDITOR

#### 70 Carta al editor.

Roberto Rodríguez-García, Roberto Rodríguez-Silva

#### 74 Respuesta a carta al editor.

Berenice Gómez-Sapien

# Boletín Clínico de la Asociación Médica del Hospital Infantil del Estado de Sonora

## DIRECTOR HONORARIO

C. P. Adolfo Enrique Clausen Iberri  
Secretario de Salud del Estado de Sonora

## DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL

Dr. José Jesús Contreras Soto

## FUNDADORES

Dr. Norberto Sotelo Cruz †  
Dr. Ramiro Alberto García Álvarez

## EDITOR

Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela

## COEDITORES

Dr. Gerardo Álvarez Hernández  
Dr. Miguel Ángel Martínez Medina  
Dr. Manuel Alberto Cano Rangel  
Dr. Homero Rendón García

## COMITÉ EDITORIAL

Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza  
Dr. Guillermo López Cervantes  
Dr. Norberto Gómez Rivera  
Dr. Rafael Martínez Vázquez

## CONSEJO EDITORIAL

Dr. Édgar Manuel Vázquez Garibay  
Instituto de Nutrición Humana. Universidad de Guadalajara  
Dr. Rafael Pérez Escamilla  
Escuela de Salud Pública. Universidad de Yale, Connecticut. Estados Unidos  
Dr. Luis Velázquez Jones  
Hospital Infantil de México  
Dra. Ana María Calderón de la Barca  
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo. Sonora  
Dr. Francisco Fajardo Ochoa  
Servicio de Neonatología. HIES  
Dra. Luz María Suárez Larios  
Reumatóloga Pediatra, HIES  
Dr. Ulises Reyes Gómez  
Unidad de Investigación en Pediatría. San Luis Potosí.  
Dra. Erika Matilde Martínez Carballo  
Servicio de Neonatología, HIES  
Dra. Olivia Valenzuela Antelo  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad de Sonora  
Dra. Verónica Mata Haro  
Laboratorio de Microbiología e Inmunología.  
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo. Sonora  
Dr. Mauro Eduardo Valencia Juillerat  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad de Sonora  
Dra. María del Carmen Candia Plata  
Directora General de Enseñanza, Secretaría de Salud del Estado de Sonora  
Dra. María del Carmen González Pérez  
Servicio de Hematología. HIES  
M. C. Mauricio Frías Mendivil  
Asesor Metodológico en Investigación. HIES

## ASOCIACIÓN MÉDICA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

### PRESIDENTE EX-OFICIO

Dr. José Jesús Contreras Soto

### PRESIDENTE AD-HONOREM

Dr. Norberto Sotelo Cruz †

### PRESIDENTE

Dra. María Sandra De la Herrán Villapudua

### SECRETARIO

Dr. Isaac Albéniz Gómez Jiménez

### TESORERO

Dra. Anahí Camacho Castro

### PROTESORERO

Dra. Norma de la Re Montaña

### VOCAL

Dr. Luis Antonio Bojórquez Zazueta

### COMISARIO

Dr. Edgar Elías Coria Flores

### BECAS Y ESTÍMULOS

Dra. María de los Angeles Durazo Arvizu

### EDUCACIÓN MÉDICA

Dr. Adrián Morales Peralta  
Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza  
Dra. Irma Lucía Jaramillo Quiroga

### PRENSA Y PROPAGANDA

Dra. María Concepción Durazo Rentería

### HONOR Y JUSTICIA

Dr. Francisco Fajardo Ochoa

### RELACIONES PÚBLICAS

Dr. Francisco Javier Estardante López

### EDICIONES MÉDICAS

Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela  
Dr. Norberto Gómez Rivera  
Dr. Rafael Martínez Vázquez

### ACTIVIDADES DEPORTIVAS Y CULTURALES

Dr. Héctor Manuel Hernández Alvarado  
Dr. Luis Omar Millán Valenzuela

### ACTIVIDADES SOCIALES

Dra. María Guadalupe García Zárate  
Dra. Roxy Ane Ayala Castro

### REPRESENTANTE ANTE EL CMCP

Dr. Luis Villalobos García

#### Información Legal:

Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora, Año 38, No. 1, abril 2021, es una publicación semestral (abril y octubre). Certificado de Licitud No. 4239 y contenido No. 3457, autorizados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas, Secretaría de Gobernación oficio 1432. Exp. No. 1/432 "89"/6192. 24 de Julio de 1989.

Registros en la Dirección General de Correos. Autorización como publicación periódica de segunda clase.

Recibos oficiales 75 85646 y 141592. Revista incluida en el Índice Mexicano Bibliomex - Salud. UNAM. Registros en CENIDS, PERIÓDICA UNAM, IMBIOMED, EBSCO. ISSN, LILACS, SIIC Data bases, BIREME-OPS. LATINDEX 1405-1303.

# Contenido

ISSN 1405-1303

## EDITORIAL

- 1 Lactancia humana en la actual pandemia por SARS – CoV – 2**  
 Horacio Liborio Reyes-Vázquez

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 Revisión de infección por SARS-CoV-2 en pediatría: presentación de una serie de casos.**  
 Manuel Alberto Cano-Rangel, Miguel Ángel Martínez-Medina, Mauricio Frías-Mendivil, Lorena Villegas-Amezaga, Érika Matilde Martínez-Carballo, Édgar Alonso Monroy-Zúñiga
- 13 Intoxicación por picadura de alacrán y su tratamiento ambulatorio en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.**  
 Mauricio Frías-Mendivil, María Corazón García-Pérez, Carlos Jesús Canales-Guerrero, Angélica Valdez-Haro, Manuel Alberto Cano-Rangel, Miguel Ángel Martínez-Medina, Érika Matilde Martínez-Carballo, Édgar Alonso Monroy-Zúñiga

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 22 Lactancia materna y su impacto en el medio ambiente.**  
 Horacio Liborio-Reyes Vázquez, Diana Espejel-Huerta
- 28 Lineamiento para la inmunización en el paciente pediátrico con inmunocompromiso.**  
 Armando Quero-Hernández, Ulises Reyes-Gómez, Alejandro Quero-Estrada, Luis Manuel Sánchez-Navarro, Ana María González-Ortiz, Luis Jorge Matos-Alviso, Francisco Matías Soria-Saavedra, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Edith Candelas-Delgado, Katy Lizeth Reyes-Hernández, Carmen Espinosa-Sotero
- 34 ¿Ivermectina en la profilaxis y tratamiento del Coronavirus SARS-CoV-2, sí o no?**  
 Socorro Azarell Anzures-Gutiérrez, Gloria Pila-Aranda, Diana Yaneli Aquino-Villagómez, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Francisco Matías Soria-Saavedra, Ulises Reyes-Gómez, Carlos Echeverría-Mayrén, Manuel Ulises Reyes-Hernández, Gerardo López-Cruz, Luis Jorge Matos-Alviso, Antonio Arista-Viveros, Katy Lizeth Reyes-Hernández

## CASOS CLÍNICOS

- 48 Síndrome de Mirizzi, patología poco frecuente en pediatría. Presentación de un caso clínico.**  
 Brenda Yolanda Moreno-Denogean, Ángel Cabral-Martínez, María del Rocío Blanco-Mancilla
- 57 Sarcoma indiferenciado embrionario hepático en la infancia.**  
 Ever Amilcar Fing-Soto, Brenda Esther Vázquez-López, Gilberto Covarrubias-Espinoza, Clarissa Carrillo-Camacho, Fernando Du Pond-de la Garza
- 61 Taurodontismo e incisivos laterales en clavija e hipodondia asociados con un síndrome sistémico.**  
 Gerardo Rivera-Silva, Aarón Morín-Juárez, Sofía González-Garza, Miguel Guerrero-Ferreira
- 65 Coinfección congénita por sífilis y citomegalovirus. Reporte de caso neonatal.**  
 Juan Pablo Yalaupari-Mejía, José Arrellano-Galindo, Javier Mancilla-Ramírez, Efrén González-Arenas, José Fernando Huerta-Romano, Ulises Reyes-Gómez, Katy Lizeth Reyes-Hernández, Gloria Pila-Aranda, Manuel Ulises Reyes-Hernández, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Armando Quero-Hernández, Ulises Santiago-Valdivieso, Liliana Marcos-Cabrera

## CARTA AL EDITOR

- 70 Carta al editor.**  
 Roberto Rodríguez-García, Roberto Rodríguez-Silva
- 74 Respuesta a carta al editor.**  
 Berenice Gómez-Sapien

# Content

## EDITORIAL

- 1 Human breastfeeding in the current SARS pandemic - CoV – 2**  
Horacio Liborio Reyes-Vázquez

## ORIGINAL ARTICLES

- 5 Review of infection by SARS-CoV-2 in pediatrics: presentation of a series of cases.**  
Manuel Alberto Cano-Rangel, Miguel Ángel Martínez-Medina, Mauricio Frías-Mendivil, Lorena Villegas-Amezaga, Érika Matilde Martínez-Carballo, Édgar Alonso Monroy-Zúñiga
- 13 Scorpion sting poisoning and its outpatient treatment**  
Mauricio Frías-Mendivil, María Corazón García-Pérez, Carlos Jesús Canales-Guerrero, Angélica Valdez-Haro, Manuel Alberto Cano-Rangel, Miguel Ángel Martínez-Medina, Érika Matilde Martínez-Carballo, Édgar Alonso Monroy-Zúñiga

## REVIEW ARTICLES

- 22 Breastfeeding and its impact on the environment.**  
Horacio Liborio-Reyes Vázquez, Diana Espejel-Huerta
- 28 Guidelines for immunization in the immunocompromised pediatric.**  
Armando Quero-Hernández, Ulises Reyes-Gómez, Alejandro Quero-Estrada, Luis Manuel Sánchez-Navarro, Ana María González-Ortiz, Luis Jorge Matos-Alviso, Francisco Matías Soria-Saavedra, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Edith Candelas-Delgado, Katy Lizeth Reyes-Hernández, Carmen Espinosa-Sotero
- 34 Ivermectin in the prophylaxis and treatment of SARS-CoV-2 coronavirus, yes or not?**  
Socorro Azarell Anzures-Gutiérrez, Gloria Pila-Aranda, Diana Yaneli Aquino-Villagómez, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Francisco Matías Soria-Saavedra, Ulises Reyes-Gómez, Carlos Echeverría-Mayrén, Manuel Ulises Reyes-Hernández, Gerardo López-Cruz, Luis Jorge Matos-Alviso, Antonio Arista-Viveros, Katy Lizeth Reyes-Hernández

## CLINICAL CASES

- 48 Mirizzi syndrome rare pathology in pediatrics. Presentation of a clinical case.**  
Brenda Yolanda Moreno-Denogean, Ángel Cabral-Martínez, María del Rocío Blanco-Mancilla
- 57 Undifferentiated embryonal hepatic sarcoma in childhood.**  
Ever Amilcar Fing-Soto, Brenda Esther Vázquez-López, Gilberto Covarrubias-Espinoza, Clarissa Carrillo-Camacho, Fernando Du Pond-de la Garza
- 61 Taurodontism and peg lateral incisors and hypodontia associated with systemic syndrome.**  
Gerardo Rivera-Silva, Aarón Morín-Juárez, Sofía González-Garza, Miguel Guerrero-Ferreira
- 65 Congenital co-infection by *Treponema pallidum* and cytomegalovirus. A neonatal case report.**  
Juan Pablo Yalaupari-Mejía, José Arrellano-Galindo, Javier Mancilla-Ramírez, Efrén González-Arenas, José Fernando Huerta-Romano, Ulises Reyes-Gómez, Katy Lizeth Reyes-Hernández, Gloria Pila-Aranda, Manuel Ulises Reyes-Hernández, Nancy Carmencita Alonso-Pérez, Armando Quero-Hernández, Ulises Santiago-Valdivieso, Liliana Marcos-Cabrera

## LETTERS TO EDITOR

- 70 Letters to editor.**  
Roberto Rodríguez-García, Roberto Rodríguez-Silva
- 74 Reply to letter to the editor.**  
Berenice Gómez-Sapien

## Editorial

# Lactancia humana en la actual pandemia por SARS – CoV – 2

## Human breastfeeding in the current SARS pandemic - CoV – 2

**Dr. Horacio Liborio Reyes-Vázquez<sup>1</sup>**

**Presidente de la Asociación Pro Lactancia Materna (APROLAM). Fuente de Salvador, número 3, Colonia Lomas de Tecamachalco, Naucalpan, Estado de México. Teléfono celular: 5514739738.**

**Correo electrónico: [horacio2412@yahoo.com.mx](mailto:horacio2412@yahoo.com.mx)**

---

El nuevo brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, comenzó en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019 y rápidamente se extendió a varios países, de ahí que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia en marzo de 2020. Al igual que otras infecciones virales, se ha considerado que la ruta principal de transmisión es través de gotitas respiratorias y aerosoles que se pueden expulsar al toser, estornudar o hablar.<sup>1,2</sup>

La enfermedad ha afectado a todos los grupos poblacionales, incluyendo a las embarazadas, quienes se han considerado una población en riesgo de contraer COVID-19, ya que estudios previos han mostrado que el SARS se puede asociar con aborto espontáneo, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino, mayor probabilidad de complicaciones e, incluso, progresión a una forma grave de la enfermedad, aunque no se ha podido demostrar la transmisión al feto a través de la vía transplacentaria, durante el parto o por medio de la leche materna.<sup>3,4</sup>

La leche humana es el alimento ideal para todos los niños en forma exclusiva los primeros 6 meses, y más allá de los 2 años, como recomienda la OMS, dado que la leche materna contiene los nutrientes que requiere y, además, cuenta con propiedades inmunológicas y factores bioactivos únicos que permiten a los recién nacidos y lactantes presentar una disminución en gastroenteritis aguda (64%), neumonías (72%), otitis media (23-50%), enterocolitis necrosante (77%) y, en el largo plazo, diabetes mellitus tipo 1 (30%), diabetes mellitus tipo 2 (40%), leucemia (20%).<sup>5</sup>

La ventajas para las madres también son muy importantes, a saber: la disminución del peso durante toda la etapa de lactancia,<sup>6</sup> favorecer el espaciamiento de los embarazos,<sup>7</sup> disminución de la diabetes mellitus tipo 2 (32%),<sup>8</sup> reducción de hipertensión arterial (11%), hiperlipidemia (19%) y enfermedad cardiovascular (10%), artritis reumatoide (19%),<sup>7</sup> cáncer de mama (28%)<sup>9</sup> y cáncer de ovario (34%).<sup>10</sup> Por lo tanto, en madres con COVID-19, se recomienda continuar amamantando directo del pecho, y si esto no es posible, fomentar que la extracción de su leche de manera rutinaria para alimentar a su bebé mientras toma precauciones para evitar transmitirle el virus, mismas precauciones para prevenir el contagio del resto de la familia.

La recomendación actual es que la madre puede realizar el contacto temprano piel a piel e iniciar la lactancia materna en la primera hora de vida, para ello, la madre debe utilizar mascarilla, asimismo, se debe realizar un pinzamiento óptimo de cordón umbilical a los 3 minutos del nacimiento sin que implique mayor riesgo para el recién nacido. También se puede realizar alojamiento conjunto con técnica de aislamiento. Se recomienda que se tome prueba viral a todos los hijos de madre con infección confirmada.<sup>11</sup>

Aunque se han detectado partículas de RNA del virus en alrededor de 10% de muestras de leche analizadas, no se ha detectado SARS-CoV-2 viable ni transmisible en leche materna y no hay casos documentados de contagio al lactante a través de la leche materna, al igual que ocurre con otros virus como el de la rubeola o la hepatitis C.<sup>12</sup>

La Academia Americana de Pediatría (AAP) apoya firmemente la lactancia materna como la mejor opción de alimentación para recién nacidos y lactantes incluso en madres afectas de COVID-19. Por su parte, en cuanto a la lactancia materna, en madres covid positivas, la OMS recomienda lo siguiente: teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y la escasa relevancia de la leche materna en la transmisión de otros virus respiratorios, que la madre puede seguir dando el pecho, si bien se aconseja que se ponga mascarilla cuando esté cerca del lactante y que se lave muy bien las manos antes de tocarlo, se puede realizar el alojamiento conjunto.

Tras el parto, la madre positiva a COVID-19 debe usar una mascarilla médica cuando esté cerca de su bebé recién nacido y debe recomendarse a la madre lavarse las manos con agua y jabón durante 20 segundos antes de amamantar. Si no dispone de agua y jabón, debe utilizar un desinfectante para manos con al menos un 60% de alcohol. En sí, la madre debe usar cubreboca mientras amamanta y siempre que esté a menos de 2 metros de su bebé. De igual forma, si la madre va a realizar extracción de leche, debe usar máscara durante la extracción, lavarse las manos con agua y jabón durante al menos 20 segundos antes de tocar cualquier bomba o partes del biberón y antes de extraer la leche materna. Se recomienda hacer extracción cada 2-3 horas (al menos 8-10 veces en 24 horas, incluso por la noche), especialmente en los primeros días. Esto ayuda a producir leche y previene la obstrucción de los conductos lácteos y las infecciones mamarias. Esta leche puede ser ingerida por el lactante.<sup>13,14</sup>

Resulta muy interesante un artículo publicado con la experiencia de un grupo de 1,481 nacimientos en Nueva York, del 22 de marzo al 17 de mayo del 2020, de los cuales 11 madres cursaron con SARS COV 2, un total de 120 neonatos con madres covid positivas. A las 24 horas todos fueron negativos; a los 7 días, continuaron en seguimiento 82 neonatos (68%), de ellos 68 (83%) tuvieron alojamiento conjunto, 64 (78%) recibieron leche humana, a 79 (96%) se les realizó la PCR a los 7 días con resultados negativos y a los 14 días, 72 de ellos (88%) continuaron negativos. Lo que confirma que el manejo antes citado sobre la atención del recién nacido al nacimiento, si se hace de manera segura, no genera problemas de salud en los recién nacidos.<sup>15</sup>

En caso de que la madre egrese del hospital o se detecte una madre COVID positiva en casa, se recomienda continuar con lactancia materna exclusiva y tener un cuidador saludable que no tenga COVID-19 y que no tenga un mayor riesgo de enfermedad grave (obesidad, diabetes, hipertensión, etc.), para los cuidados del recién nacido. No se recomienda colocar careta o cubreboca ni cualquier protector facial a los recién nacidos, pues están en el rango de edad donde aumenta el riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) o asfixia y estrangulamiento accidental. Los bebés se mueven y puede hacer que el protector facial de plástico les bloquee la nariz y la boca, o que la correa los estrangule.

Al egreso, las recomendaciones que se indican son las siguientes:

- Quedarse en casa y ventilar espacios cerrados. No recibir visitas.
- Usar cubreboca al estar cerca del recién nacido (menos de 2 m).
- Promover el contacto físico con el uso de mascarilla.
- Colocar el recién nacido a 2 m de distancia con la madre y evitar colecho, el padre, si es negativo, lo podría realizar sin problema.
- Lavarse las manos en forma frecuente con jabón mínimo 20 segundos antes de tener contacto con el recién nacido.
- Higiene de manos antes de lactar o hacer extracción de leche.<sup>13</sup>

Otro punto interesante es la vacunación de la madre embarazada y lactante; se debe promover tanto la vacunación contra influenza, así como DPT acelular. Se ha visto que ambas vacunas actúan como factor de protección al disminuir el riesgo de enfermedad por COVID.<sup>16</sup> En relación con la vacunación para COVID, a finales de 2020 comenzaron campañas masivas, 3 vacunas fueron aprobadas para su uso: Pfizer-Biotech, Moderna y Sputnik V; las 3 recombinantes y de vectores ARN y ADN.

Un estudio muy interesante con vacunas de ARNm de COVID-19 (Pfizer) registró que éstas generaron una sólida inmunidad humoral en embarazadas y mujeres lactantes, con inmunogenicidad y reactogenicidad similar a la observada en mujeres no embarazadas. Las respuestas inmunes inducidas por vacunas fueron significativamente mayores que la respuesta a la infección. La transferencia inmune a los recién nacidos se produjo a través de la placenta y la leche materna.<sup>17</sup>

En conclusión, podemos aseverar que no hay evidencia de transmisión del SARS-COV-2 a través de leche materna,<sup>18</sup> y ante las valiosas ventajas tanto para el recién nacido y lactante, como para su madre, resulta importante recomendar la lactancia humana. Las ventajas ambientales frente a las fórmulas infantiles son otro incentivo más: no genera consumo de agua, producción de metano, contaminación ambiental por el uso de papel, residuos plásticos y ahorro de combustible con lo que se reduce la huella de carbono.<sup>19</sup>

---

## REFERENCIAS

- 1.- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1564-7.
- 2.- Anfinrud P, Bax CE, Stadnytskyi V, Bax A. Could SARS-CoV-2 be transmitted via speech droplets? *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.02.20051177.
- 3.- Schwartz DA, Morotti D, Beigi B, Moshfegh F, Zafaranloo N, Patan L. Confirming vertical fetal infection with COVID-19: neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of SARS-CoV-2 from infected pregnant mothers, *Arch Pathol Lab Med.* 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0442-SA
- 4.- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(44): 1641-7.
- 5.- Ip et al. *Evid Rep Technol Assess.* 2007; 153: 1-186 (Actualizado AAP 2012).
- 6.- López-Olmedo N, et al. The associations of maternal weight change with breastfeeding, diet and physical activity during the postpartum period. *Matern Child Health J.* 2016; 20, 270-80
- 7.- Breastfeeding and the Use of Human Milk. Section on Breastfeeding. *Pediatrics.* 2012; 129; e 827.
- 8.- Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(2): 107-15.
- 9.- Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's Evidence Report on Breastfeeding in Developed Countries. *Breastfeed Med.* 2009; 4: S17-S30.
- 10.- Ana Babic A, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. Disponible en: <https://jamanetwork.com/> by a Mexico | Access Provided by JAMA User on 04/05/2020
- 11.- I Mejía-Jiménez et al. Umbilical Cord clamping and skin-to-skin contact in deliveries from women positive for SARS-CoV-2 a prospective observational study. *BMOG* 2021 apr; 128 (5): 908-915
- 12.- Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, Contreras D, Tobin N, Bode L, Aldrovandi G. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women *JAMA.* [Published online August 19, 2020].

- 13.- CDC. COVID Data Breastfeeding and Caring for Newborns Updated Feb. 26, 2021. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/>
- 14.- WYCKOFF AS. AAP updates guidance on newborns whose mothers have suspected or confirmed COVID-19. New guidance was released on July 22. Disponible en: <https://www.aappublications.org/news/2020/07/22/newbornguidance072220>
- 15.- Salvatore, CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*; 2020. doi:10.1016/s2352-4642(20)30235-2
- 16.- Jehi L, Ji X, Milinovich A, Erzurum S, Rubin B, Gordon S, et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing: results from 11,672 patients. *Chest*. doi:10.1016/j.chest.2020.05.580
- 17.- Gray KY, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21253094>
- 18.- [Centeno-Tablante E](#), et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Jan; 1484(1): 32-54. [Published online 2020 Aug 28]. doi: [10.1111/nyas.14477](https://doi.org/10.1111/nyas.14477)
- 19.- Karlsson JO, Garnett T, Rollins NC, Rööös E. The carbon footprint of breastmilk substitutes in comparison with breastfeeding. *J Clean Prod*. 2019; 222: 436-45.

## Revisión de infección por SARS-CoV-2 en pediatría: presentación de una serie de casos

### Review of infection by SARS-CoV-2 in pediatrics: presentation of a series of cases

Manuel Alberto Cano-Rangel<sup>1</sup>  
Miguel Ángel Martínez-Medina<sup>1</sup>  
Mauricio Frías-Mendívil<sup>1</sup>

Lorena Villegas-Amezaga<sup>1</sup>  
Érika Matilde Martínez-Carballo<sup>2</sup>  
Édgar Alonso Monroy-Zúñiga<sup>2</sup>

#### RESUMEN

En México, la información sobre las características epidemiológicas y clínicas de los niños infectados con SARS-CoV-2 (Covid-19) son escasos. El objetivo de este trabajo es reportar el espectro de la enfermedad en quince niños infectados por SARS-CoV-2 que requirieron hospitalización en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), durante el periodo de marzo a septiembre de 2020. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (73.3%), dificultad respiratoria (66.7%), artralgias (46.7%) y tos (40%). Nueve (60%) niños fueron confirmados mediante RT-PCR y el resto por IgM-IgG específica. El hallazgo radiológico más común fue la opacidad en vidrio deslustrado. Durante el curso de la hospitalización, ningún paciente requirió cuidados intensivos ni ventilación mecánica invasiva. Se discuten el complejo sintomático y el tratamiento.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, infección, características clínicas, niños.

Fecha de recepción: 10 de marzo de 2021.

Fecha de aceptación: 12 de abril de 2021.

<sup>1</sup> Departamento de Enseñanza, Investigación, Calidad y Capacitación del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

<sup>2</sup> Servicio de Neonatología del HIES.

Responsable de correspondencia: Dr. Manuel Alberto Cano Rangel. Hospital Infantil del Estado de Sonora, Calle de la Reforma No. 355, Col. Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora. Teléfono: 662 289 0600. Correo electrónico: [drcano61@hotmail.com](mailto:drcano61@hotmail.com)

## ABSTRACT

The data regarding the epidemiologic characteristics and clinical features of infected children with SARS-CoV-2 are limited in Mexico. The aim of this paper is to report the spectrum of disease of fifteen children infected with SARS-CoV-2 that needed hospitalization at the Hospital Infantil del Estado de Sonora, assessed from March to September 2020. The most common clinical manifestations included fever (73.3%), distress respiratory (66.7%), arthralgia (46.7%) and cough (40%). Nine (60.0%) children were diagnosed with RT-PCR and the rest by specific IgM-IgG. The most common radiologic finding was ground-glass opacity. During the course of hospitalization, no patients required intensive care support and invasive mechanical ventilation. The symptom complex and the treatment are discussed.

**Keywords:** SARS-CoV-2, infection, clinical characteristics, children.

## INTRODUCCIÓN

Durante el mes de diciembre del 2019, se presentó un brote de neumonía de curso clínico severo, debido a la emergencia de un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en Wuhan, provincia de Hubei, China.<sup>1</sup> En México, los primeros casos se presentaron a finales de febrero y, en Sonora, el caso índice fue notificado el 12 de marzo del 2020. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 30 de enero de 2020<sup>2</sup> una emergencia internacional de salud pública debida a este brote. El planeta no se había enfrentado a una amenaza de salud pública tan adversa como la ocurrida en 1918-1919, aunque la actual amenaza de COVID-19, ha tenido consecuencias de gran alcance que han repercutido en la salud personal, pública y económica.<sup>3</sup>

La OMS, al 28 de febrero de 2021, reportó un total de casos acumulados de 113 472,187 y un poco más de 2.5 millones de muertes alrededor del mundo; la región de las Américas fue la más afectada. En el estado de Sonora, al 04 de marzo del año 2021 se habían cuantificado 66,727 casos y el total de muertes reportadas era de 5,739. De una serie de 72,314 pacientes en China con edades de entre 0 a 19 años y 149,082 pacientes menores de 18 años confirmados en Estados Unidos de América, las edades pediátricas representaron 2% y 1.7%, respectivamente.<sup>4,5,6</sup>

El presente trabajo tiene por objetivo describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de una serie de pacientes pediátricos atendidos en un

hospital pediátrico, localizado en el noroeste de la República Mexicana.

### Material y pacientes

Se trata de un estudio de una serie de casos, reclutada de manera consecutiva y prospectiva durante el periodo del 16 de marzo a septiembre de 2020. Todos los casos, residentes en el municipio de Hermosillo, Sonora, acudieron a recibir atención en el HIES. El grupo de estudio se formó con pacientes menores de 18 años, quienes cumplían con la definición operacional de caso sospechoso, a saber, personas de cualquier edad que en los últimos 7 días hayan presentado dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea, acompañados por lo menos de uno de los siguientes datos: dificultad respiratoria (dato de alarma), dolor en articulaciones, dolor muscular, dolor de garganta, escurrimiento nasal, conjuntivitis o dolor de pecho; en los menores de 5 años, la irritabilidad sustituyó a la cefalea. Un caso confirmado fue definido por la positividad en la detección del virus de SARS-CoV-2 por medio de la prueba de reacción de la polimerasa en cadena transcriptasa reversa (RT-PCR), o por la presencia de inmunoglobulina IgM o IgG, por medio de prueba rápida de flujo lateral.

El Comité de Ética en Investigación del HIES aprobó el desarrollo de la investigación y la elaboración del reporte; por ser un estudio descriptivo y mantener el anonimato y la identidad de los participantes, no fue necesaria la firma del consentimiento informado. Esta investigación sigue las directrices para el reporte escrito se-

ñaladas por *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (siglas en inglés STROBRE).<sup>1</sup>

Las variables que se recolectaron fueron demográficas: edad, sexo y estado socio-económico; de contagio: familiares con COVID-19, ocurrencia de contagio; clínicas: esquema de vacunación, grupo sanguíneo, toxicomanías (solo para los adolescentes), antecedentes patológicos, días de dificultad respiratoria previos al diagnóstico, tratamiento previo al ingreso hospitalario, quién administró el tratamiento, así como signos y síntomas. Además, se colectaron las siguientes variables de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, niveles de electrolitos, reactantes de fase aguda y función hepática. Asimismo, se revisaron los hallazgos radiológicos y el tratamiento administrado, así como las complicaciones presentadas durante su hospitalización.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, las variables se presentaron mediante la estimación de la media, desviación estándar, mediana y rango intercuartil. Para las variables cualitativas se calculó frecuencia y porcentaje. El análisis de la información se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 22.

## RESULTADOS

Se incluyó a 15 pacientes de forma consecutiva al momento de su ingreso hospitalario. La distribución por grupos indicó que los niños de 10 o más años representaron 40.0% (6 casos) de la casuística, seguido por el de 1 a 4 años con 26.7% (4 casos). Se observó, además, un ligero predominio del género femenino con 8 pacientes (53.3%). El nivel socio-económico en 6 de los casos (40.0%) fue de tipo ingreso estable, seguido de otras familias con seguridad social. Cinco pacientes (33.3%) tuvieron contacto con un familiar con COVID-19 (padres y hermano) con convivencia en el mismo domicilio; 5 (33.3%) informaron la asistencia a un evento social y el resto de los casos desconocían el origen de la infección y/o negaron conductas de riesgo.

Al interrogar a los padres sobre el estatus de la vacunación en los pacientes, se encontró que en 4 pacien-

tes (26.7%), el esquema normado a nivel nacional estaba incompleto o no habían recibido ninguna vacuna; los 11 restantes presentaban esquema de vacunación completo, de acuerdo con su edad, incluyendo vacuna de tuberculosis (BCG) y sarampión. El grupo sanguíneo predominante fue el Rh O+ con 9 (60.0%), A+ y B+ con 2 (13.3%) cada uno, respectivamente. Las comorbilidades asociadas fueron: neoplásicas (leucemia), obesidad definida de acuerdo con la OMS y toxicomanías con 2, 2.1 casos, respectivamente.

Cuadro 1. Algunas variables sociodemográficas en pacientes pediátricos con COVID-19, HIES

Variable	n=15	%
<b>Edad</b>		
<1	3	20.0
1-4	4	26.7
5-9	2	13.3
≥10	6	40.0
<b>Género</b>		
Femenino	8	53.3
Masculino	7	46.7
<b>Estatus socio-económico</b>		
(A) Sin trabajo o indigentes	1	6.7
(B) Población flotante	2	13.3
(C) Trabajo estable	6	40.0
(J) Con servicio médico	1	6.7
Se desconoce	5	33.3

Los síntomas más comúnmente informados fueron la fiebre en 11 (73.3%) casos, dificultad respiratoria 10 (66.7%), artralgias en 7 (46.7%), tos en 6 (40.0%), así como mialgia y cefalea en 5 (33.3%), otros síntomas se muestra en el cuadro 2. Nueve pacientes (60.0%) fueron positivos a SARS-CoV-2 por RT-PCR y los otros 6 (40.0%) se confirmaron por presencia de IgM o IgG. La biometría hemática en 5 casos (33.0%) reportó valores de linfocitos que variaban entre 1.4 a 3.15/mm<sup>3</sup>; la ferritina en 8 (53%) en el rango de 18.99 a 1938.9 ng/dL; la procalcitonina sólo se evaluó en un paciente, con un valor de

1.28 mg/dL. Los valores del dímero D, se reportaron en 4 casos (26.6%), con rango de 4.140 a 28,389 mg/dL; el fibrinógeno en 4 casos (26.7%) en rangos de 189 a 675 mg/ml, en tanto que la CPK-MB se midió en dos casos (13.3%) con rangos de 32 a 43 UI/mL.

Los hallazgos de la Tomografía Axial Computada de 6 pacientes (40.0%) destacó lesiones en vidrio des-pulido en 5 (33.3%) de ellos, un caso (6.7%), con infil-trados en parches difusos en ambos campos pulmonares, consolidaciones subpleurales en un paciente e infiltrado intersticial en dos pacientes más.

El tratamiento establecido en niños ingresados con diagnóstico de COVID-19 fue de la siguiente ma-nera: se administró oxígeno suplementario en 11 pacien-tes (73.3%), paracetamol en 11 (73.3%), azitromicina en 8 (53.3%), enoxaparina en 5 (33%), y esteroides en 10 (66%) (dexametasona, metilprednisolona y un paciente recibió prednisona). El tratamiento antiviral empírico fue prescrito en 5 pacientes (33.3%), 3 (20.0%) recibieron ivermectina, uno (6.7%) hidroxicloroquina, y otro osel-tamivir.

Cuadro 2. Signos y síntomas en niños con COVID 19, HIES

Signos y síntomas	n=15	%
Fiebre	11	73.3
Dificultad respiratoria	10	66.7
Artralgias	7	46.7
Tos	6	40.0
Mialgias	5	33.3
Cefalea	5	33.3
Irritabilidad	4	26.7
Hiperemia conjuntival	3	20.0
Hiporexia/anorexia	3	20.0
Diarrea	3	20.0
Ataque al estado general	3	20.0
Cianosis	3	20.0

Cuadro 3. Estudios de laboratorio en 15 niños con COVID19, HIES

Variable	n (%)	Mediana	RIQ*	Rango
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	12 (33.0)	1.2	0.74-7.26	.09-8.79
Ferritina (μg/L)	8 (53.3)	403.57	371.3-536.7	19.0-1939.0
Procalcitonina (ng/ml)	1 (6.7)	1.28	-	-
Dímero D (mg/ml)	4 (26.7%)	3,722	3,243 - 22,264	3,140-28,389
Fibrinógeno(mg/dl)	4 (26.7)	509.5	232-670.8	189-675
CPK-MB (U/L)	2 (13.3)	37.5	-	32-43

\*RIQ= Rango intercuartílico

## DISCUSIÓN

En general, los niños son menos afectados por COVID-19 que los adultos, tanto en severidad como en frecuencia. La infección en niños representa < 2% de todos los casos acumulados, y 5% de éstos desarrolla formas severas. La sintomatología es más leve en niños: con menor frecuencia de dificultad para respirar y afectación del estado general, y únicamente 50% presenta fiebre y tos.<sup>7</sup>

Lu y colaboradores,<sup>7</sup> en 171 pacientes pediátricos en China, mostraron que la población menos afectada fue la de los infantes, al incrementar su incidencia conforme aumentaba la edad, hasta alcanzar 58.5% en el grupo de 6 a 15 años; estos hallazgos son similares a lo observado en nuestra serie de casos. Seon Han y compañeros,<sup>8</sup> en una serie de 91 pacientes coreanos, señalaron que el grupo menor de un año fue el menos afectado, al igual que Lu y colaboradores;<sup>7</sup> la morbilidad incrementó con la edad, hasta alcanzar 79% en el grupo de 6 y más años, en forma semejante, 53.3% de nuestros pacientes correspondió al grupo mayor de 5 años.

Nuestra investigación señala que 40% mantenía un nivel social de ingreso estable, pero sin contar con seguridad médica, lo que refleja de alguna manera la inequidad en el acceso a la atención a la salud, colocándolos en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad severa por falta de acceso a la atención médica, tal como se reporta en otros países de Latinoamérica.<sup>9</sup>

La fuente de contagio de SARS-CoV-2 en la población pediátrica procedió de un contacto intradomiciliario, en la mayoría de las ocasiones, tal como lo señala Montaña-Luna y compañeros.<sup>10</sup> En nuestro trabajo, pudimos demostrar que el contacto familiar estrecho en 5 pacientes (contacto estrecho que se establece dentro de los dos metros del caso índice por al menos 30 min),<sup>11</sup> y la convivencia interpersonal durante el desarrollo de un evento social, fueron los factores de mayor riesgo en la transmisión y propagación del COVID 19. En 5 pacientes no se demostró una fuente de contagio y no se

presentaron prácticas de riesgo, al respetar el “quédate en casa”, por lo que podemos inferir la adquisición intradomiciliaria en forma asintomática a través de un contacto familiar.

Algunos autores han sugerido efectos pleiotrópicos de la BCG, de hecho, varios estudios tratan de explicar el papel que juega la BCG en la prevención de la infección por SARS-CoV-2.<sup>12</sup> A este respecto, el estudio del esquema de vacunación con BCG, OPV y sarampión aún se encuentra en fase de estudio, así como la confirmación de la inducción de la respuesta inmune y su epigenética personal.<sup>13</sup>

En niños, también se ha demostrado que la BCG reduce la incidencia de infecciones por virus sincitial respiratorio. En Indonesia y Japón, se ha observado un impacto en la protección de infecciones de tracto respiratorio,<sup>13</sup> en consecuencia, inferimos algún efecto protector en poblaciones pediátricas vacunadas con BGG contra virus respiratorios ocasionales. Tal vez esta protección puede extenderse a este novel coronavirus, al considerarse como uno de los factores que expliquen, de alguna forma, el gran número de pacientes pediátricos oligosintomático, asintomático y baja progresión a fenotipos de enfermedad grave.

En nuestra serie, aunque pequeña, el hecho de documentar 11 pacientes vacunados con BCG sin haber ocurrido fatalidades puede explicar, en cierta medida, la protección contra COVID-19. Contrariamente, es interesante señalar la asociación de un riesgo mayor de adquirir la infección por SARS-CoV-2 con el grupo sanguíneo “A”, en relación con el grupo sanguíneo “O”;<sup>14</sup> dicha situación no fue observada en nuestra serie, ya que la mayoría pertenecía al grupo “O”. Respecto a las comorbilidades, el estudio *CONFIDENCE*,<sup>15</sup> refiere que 27% de sus casos presentaba alguna de ellas, resultado semejante a 33.3% de nuestra serie.

Las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes fueron semejantes a las reportadas en los diferentes estudios, sin embargo, encontramos algunas diferencias,

por ejemplo: la fiebre se presentó en 73% de nuestros casos vs 53%; tos, 80% vs 28%; otros síntomas fueron semejantes a lo reportado por otros autores,<sup>8,16</sup> quizá esta diferencia se deba a lo pequeño de la muestra analizada.

En lo relativo al diagnóstico, 9 de los 15 pacientes (60.0%) fueron diagnosticados por detección de ácidos nucleicos en hisopados nasofaríngeos por medio de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), que es el estándar de oro de los métodos diagnósticos.<sup>17,18</sup> Para los restantes pacientes, el diagnóstico se estableció por el antecedente epidemiológico, apoyado en pruebas rápidas de detección de anticuerpos IgM e IgG. Por otra parte, en nuestra serie no observamos la asociación entre linfopenia y la progresiva a la severidad de la enfermedad.<sup>19,20,21,22</sup> Es importante señalar que la linfopenia puede observarse también en otras infecciones por virus, como influenza severa,<sup>21</sup> aunque en nuestros pacientes no se demostró una coinfección viral. La ferritina se ha considerado como predictor de enfermedad grave, asociado a cifras elevadas; sin embargo, su utilidad en nuestro medio no se evaluó debido a la poca disponibilidad de la prueba. Esta situación fue similar con las variables del dímero D y fibrinógeno.

La tomografía axial computada se realizó en 6 de los 16 pacientes, los hallazgos más frecuentes fueron la típica lesión en vidrio despulido en 5 pacientes, lesiones la presencia de infiltrados bilaterales en parches, consolidación subpleurales semejantes a lo descrito por diferentes autores.<sup>24,25,26</sup> Es importante señalar que Ding<sup>26</sup> y colaboradores refieren que aproximadamente 25% de sus pacientes pediátricos desarrolló en fase temprana una imagen de vidrio despulido, resultados que coinciden en 30% con lo observado en nuestra serie de casos.

El tratamiento empírico antiviral fue administrado en 5 pacientes, la mayoría de ellos al inicio del estudio. Posteriormente, seguimos las pautas de la OMS, dada la falta de evidencia de efectividad de los mismos. Es importante señalar que el antiviral remdesivir no está disponible en nuestro medio; de la misma manera, no tuvimos

la oportunidad de administrar anticuerpos monoclonales específicos contra el receptor de IL-6.<sup>27</sup> La utilización de glucocorticoides en nuestra serie fue por 7 días en promedio, aunque el efecto de estos medicamentos no fue evaluado en un paciente con COVID-19 y su entorno procoagulante.<sup>28</sup> Estos medicamentos fueron administrados a pacientes que no requerían de ingreso a la UCIP ni ventilación mecánica.<sup>29</sup>

**REFERENCIAS**

1. Lu X, Xiang Y, Du H, Wing-Kin G. SARS-CoV-2 CoV-2 infection in children – Understanding the immune responses and controlling the pandemic. PAI. [Published online April 24]. 2020. doi: 10.1111/PAI.13267
2. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39: 469-477.
3. Wald E, Schmit K, Gusland D. A Pediatric Infectious Disease Perspective on COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa1095. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1095>
4. Cano RM. Coronavirus: la tercera oleada del siglo 21. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2020; 37(1): 1-2.
5. Wu Z, MacGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13); 1239-1242.
6. CDC. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. CDC; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/pui-form.pdf>
7. Xiaoxia Lu, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* [Published online March 20]. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2005073

8. Seon-Han M, Hwa-Choy, Hee Chang S, et al. Clinical Characteristic and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr.* [Published online August 28]. 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3988
9. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40: e1-e6.
10. Montaña-Luna VE, Pacheco-Rosas DO, et al. Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020; 58: 1-13.
11. Sayampanathan A, Heng CS, Hwee Pin, Pang J, Yee Leong, Lee V. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet.* [Published online December 18]. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
12. Montovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. *N Engl J Med.* [Published online September 9]. 2020. doi: 10.1056/NEJMcibr2011679
13. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, et al. Activate: randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. *Cell.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>
14. Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis. *medRxiv.* [Published online June 2]. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20114991>
15. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk factors for severity in children with coronavirus-19 disease (COVID-19): A comprehensive literature review. *Pediatr Clin N Am.* 2021; 68: 321-338.
16. Cárdenas M, Bustos S, Ann E, Mofenson L, Chakraborty R. Characterizing and Managing Pediatric SARS-CoV-2 Infection. Learning about the Virus in a Global Classroom. *Acta Paediatr.* [Published online November 1]. 2020. doi: 10.1111/APA.15662
17. Chen Min Z, Fen Fu J, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Clin Pediatr.* 2020; 16: 240-246.
18. Zhong L, Chuan J, Gong B, Shuai P, Zhou Y, Zhang Y, Jiang Z, Zhang D, Liu X, Ma S, et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. *Sci China Life Sci.* [Published online March 25]. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1688-9>
19. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061-1069.
20. Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control y therapeutic strategies. *Front Med.* 2020; 14(2): 1176-125.
21. Liang H, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypothesis. *Lancet.* [Published online April 17]. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
22. Zhang B, Zhou X, Song Y. Immune phenotyping based on neutrophil-to lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv.* [Published online March 16]. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>
23. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sánchez E, Tattersal R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* [Published online March 16]. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
24. Kanne J, Little B, Chung JH, Elicker BM, Ketaj LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*

- gy. [Published online Feb 27]. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200527
25. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19 An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39: 355.
  26. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical characteristics of children with COVID-19: A meta-analysis. *Front. Pediatr.* [Published online July 03]. 2020. doi: 10.3389/fped.2020.00431
  27. Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med.* 2020, 14(2): 117-125.
  28. Mishra G, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med.* [Published online November 26]. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30530-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30530-0)
  29. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2021436

# Intoxicación por picadura de alacrán y su tratamiento ambulatorio en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

## Scorpion sting poisoning and its outpatient treatment in the Hospital Infantil del Estado de Sonora

Mauricio Frías-Mendívil<sup>1</sup>  
María Corazón García-Pérez<sup>2</sup>  
Carlos Jesús Canales-Guerrero<sup>2</sup>  
Angélica Valdez-Haro<sup>3</sup>

Manuel Alberto Cano-Rangel<sup>4</sup>  
Miguel Ángel Martínez-Medina<sup>4</sup>  
Érika Matilde Martínez-Carballo<sup>5</sup>  
Édgar Alonso Monroy-Zúñiga<sup>5</sup>

### RESUMEN

En el año 2018, la Intoxicación Por Picadura de Alacrán (IPPA) en México se registró 19,966 veces en menores de 5 años de edad. En Sonora, la picadura del *Centruroides sculpturatus* es de importancia médica, debido al síndrome de excitación neuromotora que requiere tratamiento específico. Este trabajo tuvo como objetivo describir las características clínicas y el tratamiento ambulatorio administrado en niños con IPPA, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) de 2017 a 2018. Para ello, se revisaron las notas clínicas del servicio de Urgencias de los niños que fueron atendidos por IPPA durante dicho periodo, no grave ni hospitalizado. Se revisaron las variables epidemiológicas y clínicas en menores de 18 años de edad; con la información obtenida se realizó un análisis descriptivo. Los resultados muestran que un total de 279 casos fueron estudiados, los niños en edad escolar fueron los más afectados (41.2%), y 55.8% presentó intoxicación leve. El dolor fue observado en 65.9%. El 72.6% de los niños recibió al menos un vial de faboterápico y 55.9% de los varones con IPPA moderado sólo recibió un vial con resultados satisfactorios. Ninguno de los niños que recibió faboterápico presentó eventos adversos ni requirió hospitalización, sólo un niño recibió 6 viales. La administración del fármaco disminuyó el porcentaje de niños con efectos neurotóxicos graves en menos de 4 horas de su administración.

**Palabras clave:** intoxicación por picadura de alacrán, niños, signos y síntomas, faboterápico.

Fecha de recepción: 18 de marzo de 2021.

Fecha de aceptación: 19 de abril de 2021.

- 1 Maestro en Ciencias, Dirección de Enseñanza, Investigación y Calidad del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).
- 2 Médico Residente, Tercer Año de Pediatría del HIES.
- 3 Doctora en Genética, Dirección de Enseñanza, Investigación y Calidad del HIES.
- 4 Médico Pediatra, Dirección de Enseñanza, Investigación y Calidad del HIES.
- 5 Médico Neonatólogo del HIES.

Responsable de correspondencia: Dr. Miguel Ángel Martínez Medina. Dirección de Enseñanza, Investigación y Calidad del HIES, Calle de la Reforma No. 355, Col. Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora. Correo electrónico: [miguel.martinezme296@gmail.com](mailto:miguel.martinezme296@gmail.com)

## ABSTRACT

In 2018 Scorpion Sting Envenomation (SSE) in Mexico occurred 19,966 times in children under 5 years of age. In Sonora, the *Centruroides sculpturatus* sting causes neuromotor excitation syndrome that requires specific antiven. The objective of this work was to describe the ABSTRACT

In 2018 Scorpion Sting Envenomation (SSE) in Mexico occurred 19,966 times in children under 5 years of age. In Sonora, the *Centruroides sculpturatus* sting causes neuromotor excitation syndrome that requires specific antiven. The objective of this work was to describe the clinical characteristics and treatment of the outpatient in children with SSE at the Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) from 2017 to 2018. The clinical notes of the Emergency Service of the children who were treated during that period with SSE and, without serious or hospitalized intoxication. Epidemiological and clinical variables were analyzed in children under 18 years old; with the information obtained, a descriptive analysis was carried out by mean, standard deviation and frequency and percentage. The 279 cases were analyzed, school-age children were the most affected (41.2%), and 55.8% presented mild intoxication SSE. Pain was observed in 65.9% and the 72.6% of the children, they received at least one vial of drug therapy and 55.9% of the boys with mild SSE only received one vial with satisfactory results. None of the children who received drug therapy presented adverse events or required hospitalization, only one child received six vials and the administration of the drug in less than 4 hours decreased the percentage of children with serious neurotoxic effects.

**Keywords:** scorpion stings, children, signs and symptoms, antivenom treatment.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, México registra una alta morbilidad debida a la Intoxicación Por Picadura de Alacrán (IPPA). En el país, en el 2017 y 2018 se identificaron 295,321 y 281,525; en tanto, el número de casos en menores de cinco años para esos años fue de: 21,869 y 19,966, respectivamente.<sup>1</sup> Con respecto a la mortalidad para el año de 2017, ocurrieron 32 casos, y 24 en el 2018; de éstos, 21 y 10 en menores de cinco años, respectivamente.<sup>2</sup>

En el estado de Sonora, el alacrán de la especie *Centruroides sculpturatus* tiene importancia médica, ya que la picadura de este arácnido presenta una elevada toxicidad; en particular, los niños menores de 15 años con IPPA representan 30% de los casos notificados anualmente en la entidad.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas por intoxicación son debidas a la neuro-excitación autonómica del sistema simpático y parasimpático.<sup>3</sup> Actualmente, se conocen bien los síntomas de envenenamiento debidos a la presencia de dos tipos de péptidos, de tamaño pequeño, que

reconocen y deterioran la función de los canales iónicos de los tejidos excitables, principalmente a nivel nervioso y muscular.

Una vez que los péptidos del veneno del escorpión (toxinas alfa) se unen a estos canales, su inactivación da lugar a una despolarización y neuro-excitación con liberación excesiva de acetilcolina y catecolaminas a nivel de la unión neuromuscular simpática postganglionar, así como a liberación de catecolaminas de la médula adrenal.<sup>3-5</sup>

Los signos y síntomas debidos a IPPA y, en particular, por el *Centruroides sculpturatus*, se caracterizan por la presencia de dolor local, agitación y sintomatología neurológica. El IPPA es una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato, mediante la administración del antisuero específico, debido a su rápida evolución y riesgo de muerte en caso de no recibir tratamiento oportuno y adecuado.<sup>6</sup>

El HIES es la unidad pública más importante de atención pediátrica en la región noroeste de México; sin embargo, el más reciente estudio sobre este tema se reali-

zó en el 2011.<sup>7</sup> Si bien, la letalidad ha disminuido con el uso del faboterápico, es conveniente actualizar los datos de la picadura de alacrán en los niños hermosillenses. Visto así, el objetivo del trabajo fue describir las características clínicas y del tratamiento ambulatorio administrado a niños con IPPA, atendidos en el HIES.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de una serie de casos consecutivos en niños con signos y síntomas inconfundibles de IPPA que acudieron en búsqueda de atención médica en el Servicio de Urgencias del HIES, entre enero de 2017 a diciembre de 2018. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la definición operacional de caso, descrita por el *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Intoxicación por Picadura de Alacrán*.<sup>8</sup> Todo caso sospechoso fue definido como aquel sujeto menor de 18 años, residente de la ciudad de Hermosillo, Sonora, con presencia de signos y síntomas compatibles con intoxicación por veneno de alacrán, los cuales fueron principalmente dolor o llanto súbito, sialorrea, nistagmus o fasciculaciones musculares sin evidencia de la picadura. En tanto, un caso confirmado se caracterizó ante la evidencia y picadura del alacrán que provocó la sintomatología característica de IPPA.

La revisión de las notas clínicas del servicio de Urgencias del HIES arrojaron las siguientes variables: edad, sexo, mes y hora de ocurrencia, clasificación de la IPPA, número de viales de faboterápico administrados y otros medicamentos, como analgésicos, antihistamínico y corticosteroides.

El cuadro clínico se clasificó de acuerdo con los signos y síntomas que presentaron los niños/as, como: leve, moderado y severo, de acuerdo con lo descrito por la Norma Oficial Mexicana NONM-033-SSA2-2011, Para la Vigilancia, Prevención y Control de la Intoxicación por Picadura de Alacrán.<sup>8</sup> Toda la información se obtuvo de las notas clínicas del Servicio de Urgencias, de cada uno de los pacientes atendidos durante el periodo

previamente descrito y cuyo diagnóstico final se registró de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10<sup>a</sup>. Revisada, con la nomenclatura T63.2, X22.0 a X22.9.

Se recolectaron las siguientes variables: sociodemográficas y epidemiológicas, así como las características clínicas y el tratamiento administrado. El análisis realizado fue descriptivo, para las variables cualitativas se calculó la frecuencia y porcentaje, y para las cuantitativas la media y desviación estándar.

## RESULTADOS

Doscientos setenta y nueve pacientes ambulatorios y sin datos de choque fueron identificados durante el periodo de estudio; en 105 casos (37.6%) se confirmó la picadura del alacrán, por observación del arácnido; mientras que, en 174 (62.4%), sólo los signos y síntomas eran característicos de IPPA; éstos fueron clasificados como sospechosos, pero respondieron favorablemente al tratamiento.

Del total de casos, 145 (52.0%) eran niñas y el grupo de edad más afectado fue de 6-12 años, con 115 (41.2%). En cuanto a la hora de la picadura, en 167 (59.9%) ocurrió en horario nocturno y la mayor frecuencia de picaduras se observó durante los meses de marzo a noviembre con 267 (95.7%); los meses en los cuales el Sistema Meteorológico Nacional informó que la temperatura media en la ciudad de Hermosillo fue mayor a 20°C; junio fue el mes con mayor número de incidentes, con 45 (16.1%) (ver cuadro 1).

Como se muestra en el cuadro 2, de los 279 incidentes por IPPA que se presentaron en esos años, los miembros superiores, con 114 (40.9%), y que, sumados a los inferiores, representaron un poco más de 70% del total de picaduras. En cuanto a la gravedad de la IPPA, 163 (58.4%) fueron clasificados como leves y sólo 50 (17.9%) como graves. Los signos y síntomas más frecuentes fueron dolor (65.9%), parestesias (27.2%) y nistagmus (15.4%). De acuerdo con el número de viales del faboterápico administrado, se observó que 120 pacien-

tes (43.0%) respondieron satisfactoriamente con un vial administrado y sólo un paciente requirió de seis (0.4%). Hubo 78 pacientes (27.9%) que no recibieron faboterá-

pico, por lo que fueron manejados con antihistamínicos, analgésicos y estrecha vigilancia médica, los cuales tuvieron una respuesta favorable.

**Cuadro 1. Características generales de los casos con IPPA HIES 2017-2018**

Variable	n=279	%
<b>Sexo</b>		
Niñas	145	52.0
Niños	134	48.0
<b>Edad (Media y D. E.)</b>		
	(8.2 ± 4.9; IQR= 4-12)	
<2	21	7.5
2-5	77	27.6
6-12	115	41.2
13-17	66	23.7
<b>Horario</b>		
Diurno	109	40.1
Nocturno	167	59.9
<b>Mes</b>		
Dic, Ene y Feb	12	4.3
Mar – Nov	267	95.7
<b>Año</b>		
2017	150	53.8
2018	129	46.2

**Cuadro 2. Características clínicas de las IPPA en pacientes atendidos en el HIES, 2017-18**

Variable	N=279	%
<i>Sitio de picadura</i>		
Cabeza/cara/cuello	15	5.4
Tórax/abdomen/dorso	16	5.7
Miembros inferiores	87	31.2
Miembros superiores	114	40.9
No especificado	47	16.8
<i>Intensidad de IPPA</i>		
Leve	163	58.4
Moderado	66	23.7
Grave	50	17.9
<i>Signos y síntomas</i>		
Dolor	184	65.9
Parestesia	76	27.2
Nistagmus	43	15.4
Fasciculaciones	41	14.7
Sialorrea	31	11.1
Irritabilidad	29	10.4
Eritema	21	7.5
<i>Número de viales</i>		
0	78	27.9
1	120	43.0
2	55	19.7
3	13	4.7
4->	13	4.7

En el cuadro 3 se muestra la distribución de la IPPA por gravedad y sexo, ajustada por las variables de importancia médica. En las niñas de entre 6-12 años, 46.1%, la IPPA fue leve, mientras que el grupo 2-5, 54.2%, fue de grado grave. Por su parte, en los niños de 2-5 años, 30.8% IPPA fue grave. No hubo niñas del grupo de 13-17 años con IPPA grave, pero en los niños del mismo grupo de edad, 26.9% se clasificó como grave.

Respecto al sitio anatómico, en las niñas con IPPA grave, en 54.2% no se pudo establecer el sitio de pica-

dura, que contrasta con los niños, en quienes solo 26.9% no se identificó. La frecuencia de picaduras por sexo e IPPA difiere en el tipo grave a nivel de los miembros superiores e inferiores, 37.5% en niñas y 57.7% en niños; 20.0 puntos porcentuales más en este último grupo. Los casos graves de IPPA fueron medicados con al menos un vial de faboterápico, sin embargo, a 13 niños (50.0%) se les administraron 3 o más viales, y sólo 7 niñas graves (29.2%) recibieron esta cantidad de viales.

**Cuadro 3. Gravedad de la IPPA por sexo y de acuerdo con edad, sitio anatómico y número de viales administrados en pacientes del HIES, 2017-18**

	Niñas			Niños		
	+	++	+++	+	++	+++
	n=89	n=32	n=24	n=74	n=34	n=26
<b>Edad (años)</b>						
<-2	6.7	9.4	12.5	0.0	14.7	15.4
2-5	21.3	25.0	54.2	29.7	20.6	30.8
6-12	46.1	31.3	33.3	44.6	47.1	26.9
13-17	25.8	34.4	0.0	25.7	17.6	26.9
<b>Sitio anatómico</b>						
Cabeza	1.1	9.4	4.2	8.1	5.9	7.7
Tórax	5.6	9.4	4.2	5.4	2.9	7.7
MS**	44.9	40.6	25.0	48.6	26.5	38.5
MI***	38.2	28.1	12.5	31.1	38.2	19.2
NE****	10.1	12.5	54.2	6.8	26.5	26.9
<b>Número de viales</b>						
0	46.1	12.5	0.0	39.2	11.8	0.0
1	39.3	56.3	33.3	50.0	55.9	11.5
2	13.5	21.9	37.5	9.5	29.4	38.5
3->	1.1	9.4	29.2	1.4	2.9	50.0

\*+=Leve; ++=Moderado; +++=Grave; \*\*MS=Miembros superiores; \*\*\*MI=Miembros inferiores; \*\*\*\*NE=No especificado

## DISCUSIÓN

A partir de los resultados en este estudio, se puede establecer que la morbilidad por picadura de alacrán persiste como un motivo importante de consulta en urgencias del HIES. La frecuencia se incrementa notoriamente durante los meses de cálidos, pero disminuye durante el invierno. Estos datos están en estrecha relación con el ciclo de vida de estos arácnidos, ya que son de hábitos nocturnos y no toleran las temperaturas extremas, frías o muy cálidas, por ende, se mantienen inactivos.<sup>9,10</sup>

Los efectos directos de la intoxicación por el veneno de alacrán sobre los canales neuronales de sodio del sistema nervioso periférico y central causan la clásica excitación neuromuscular que producen los alacranes de la especie *Centruroides* en América. Aun cuando los efectos sobre el sistema nervioso central son poco frecuentes, debido a que el veneno no puede atravesar la barrera hemato-encefálica, su presencia se relaciona con una intoxicación grave.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas de IPPA se pueden agrupar en locales, sistémicas (parasimpática y simpática), y por excitación neuromuscular. La sintomatología sistémica fue observada predominantemente en los niños menores de 5 años de nuestra serie. Contrariamente, las manifestaciones locales (dolor y parestesias en el sitio de picadura) fueron notificadas en mayor porcentaje por los escolares y adolescentes. Es importante resaltar que 32% de nuestros casos presentó intoxicación grave, la cual se caracterizó principalmente por el hallazgo de nistagmus, sialorrea, fasciculaciones y agitación; estas características confirman la elevada y rápida toxicidad del veneno del *Centruroides sculpturatus* en niños hermosillenses.

A este respecto, se ha descrito que el tiempo promedio para progresar a mayores grados de intoxicación es únicamente de 14 minutos. Por lo tanto, la historia natural del envenenamiento varía de acuerdo con la edad, peso del paciente y especie del alacrán; se ha observado que la resolución de los síntomas graves en los pacientes

que no reciben el faboterápico se da en un estimado de entre 3 a 30 horas.<sup>10</sup>

A diferencia de la sintomatología predominantemente neuromuscular observada en nuestros casos, otras especies de alacranes como *C. androctonus*, *C. buthus* y *C. mesobuthus* se asocian primariamente con toxicidad cardiovascular, la cual puede manifestarse como depresión miocárdica, arritmias, edema pulmonar, disfunción orgánica múltiple y muerte, resultado de la hiperestimulación de los centros autonómicos con liberación masiva de catecolaminas.<sup>11</sup> La atención del niño después de 4 horas ocurrida la picadura y la presencia de hipotensión, se ha asociado al desarrollo de disfunción miocárdica y edema pulmonar.

La intoxicación por picadura de alacrán en niños de áreas endémicas debe sospecharse ante la presencia de agitación con sialorrea y nistagmus de inicio súbito. Por lo tanto, el *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la IPPA en México* recomienda aplicar una dosis de suero como tratamiento inicial en todo menor de cinco años con picadura del arácnido, ya sea que presente o no presente síntomas y signos de la intoxicación.

Aun cuando no existe un límite de dosis total de faboterápico, la indicación es utilizar un vial cada 20 minutos hasta un máximo de cinco frascos por paciente. La eficacia de 2 o más dosis del faboterápico se ha documentado en niños que no mejoran después de la primera dosis. En este sentido el mayor grado de envenenamiento y la demora en su tratamiento pueden explicar la eficacia del faboterápico.<sup>8,12</sup>

En forma similar a lo observado en pacientes tratados en Arizona, EE. UU.,<sup>13</sup> los atributos de eficacia y seguridad del faboterápico se reflejaron en el manejo de nuestros pacientes. Éste fue administrado a la llegada de los pacientes al hospital, que fueron observados por un tiempo promedio de 2.4 horas; todos los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria y no se reportaron efectos adversos graves por su uso.

Debe reconocerse que el veneno de *C. sculpturatus* es 10 veces menos tóxico que el de *C. noxius* (especie más tóxica en México), lo que explicaría, en parte, por qué las complicaciones cardiovasculares graves no fueron observadas en esta serie, experiencia comúnmente observada en países con otras especies de alacranes.<sup>14</sup> Es conveniente precisar que los niños con IPPA graves y hospitalizados fueron excluidos de este análisis, por consiguiente, es necesario analizar en un futuro los hallazgos de este grupo de pacientes.

El tratamiento administrado a nuestros pacientes muestra grandes diferencias respecto a lo informado en esta misma institución durante el periodo de 1977-1982, en el cual la administración de gluconato de calcio, hidrocortisona y antihistamínicos formaba parte sustantiva del tratamiento farmacológico de este padecimiento. Actualmente, la administración del faboterápico resuelve rápidamente el síndrome clínico, reduce la necesidad de sedación con midazolam y bloquea el veneno circulante.<sup>15,16</sup>

Una limitante de este trabajo fue no poder identificar la picadura de alacrán por parte de los niños o de los padres, esto puede sesgar los resultados de la eficacia del tratamiento del faboterápico, sin embargo, debido a los hábitos nocturnos de los arácnidos, no es factible visualizarlos en todos los casos. Por otro lado, dado que ninguno de los niños acudió al HIES con datos de fiebre, se descarta un diagnóstico por cualquier otra enfermedad febril.

Si bien la prevención primaria es la mejor estrategia para disminuir la morbilidad de IPPA, el principal propósito de su tratamiento es evitar la progresión del grado de envenenamiento y el daño multiorgánico secundario. Por lo tanto, en México la administración del faboterápico en el niño es el tratamiento de primera elección en los casos de IPPA, tanto leves como graves. Su eficacia ha sido demostrada ampliamente; su indicación confirma el apego a la norma nacional y un punto de buena práctica médica.

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Anuario de Morbilidad 1984-2019. 20 Principales causas de enfermedad nacional. Disponible en: [https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales\\_nacional.htm](https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.htm)
2. Secretaría de Salud. Dirección General en Información en Salud. Cubos Dinámicos. Disponible en: [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc\\_defunciones\\_gobmx.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc_defunciones_gobmx.html).
3. Possani LD, Becerril B, Delepierre M, Tytgat J. Scorpion toxins specific for Na<sup>+</sup>-channels. Eur J Biochem. 1999; 264: 287-300.
4. Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion Envenomation. N Engl J Med. 2014; 371:457-63.
5. Santibáñez-López, C, Francke O, Ureta C, Possani, L. Scorpions from Mexico: From Species Diversity to Venom Complexity. Toxins (Basel). 2015; 8: 1-18.
6. Rodrigo CH, Gnanathasan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Suystematic Reviews. 2017; 6: 74-85.
7. Martínez MA, Villalobos L, Solís MA. Experiencia en manejo de antisuero en intoxicación por picadura de alacrán en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (Tesis posgrado). 2011; Universidad Nacional Autónoma de México. Sonora, México.
8. Norma Oficial Mexicana NON-033-SSA2-2011, Para la vigilancia, prevención y control de la intoxicación por picadura de alacrán. Publicada en Diario Oficial de la Federación, México, DOF: 08/12//2011. Disponible en: [www.hcg.udg.mx/PAGs/Sec\\_Transparencia/PDFs\\_Transparencia/II\\_E\\_NOM\\_27.pdf](http://www.hcg.udg.mx/PAGs/Sec_Transparencia/PDFs_Transparencia/II_E_NOM_27.pdf)
9. Programa de Acción Específico. Prevención y Control de la Intoxicación por Picadura de Alacrán 2013-2018. Programa Sectorial de Salud. Secretaría de Salud. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/266418/PAE\\_Prevenicion-ControlIntoxicacionPicaduraAlacran2013\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/266418/PAE_Prevenicion-ControlIntoxicacionPicaduraAlacran2013_2018.pdf)

10. Ponce-Saavedra J, Francke BOF. Clave para la identificación de especies de alacranes del género *Centruroides* Marx 1890 (Scorpiones: Buthidae) en el Centro Occidente de México. *Biológicas*. 2013; 15(1): 52-62.
11. Martínez MA, Rubio LJ, Encinas MG, Gómez VJ. Picadura por alacrán estudio 100 casos. *Bol Clín Hosp Infan Méx*. 1983; 40: 707-710.
12. Skolnik AB, Ewald MB. Pediatric scorpion envenomation in the United States. Morbidity, mortality, and therapeutic innovations. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29(1): 98-106.
13. Dehghankhalili M, Mobaraki H, Akbarzadeh A, Yazdani R, Nazemi A, Ghaffarpasand F, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Pediatric Scorpion Stings: A Report From Southern Iran. *Pediatr Emerg Care*. 2017; 33(6): 405-408.
14. Abimannane A, Rameshkumar R, Satheesh P, Mahadevan S. Second dose of scorpion antivenom in children with Indian Red Scorpion (*Mesobuthus tamulus*) sting envenomation. *Indian Pediatr*. 2018; 55(4): 315-18.
15. Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, Mallie J, Chávez-Méndez A, García-Ubbelohde W. Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. *N Engl J Med*. 2009; 360(20): 2090-98.
16. Bahloul M, Chabchoub I, Chaari A, Chtara K, Kallel H, Dammak H. Scorpion envenomation among children: clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(5): 1084-92.

# Lactancia materna y su impacto en el medio ambiente

## Breastfeeding and its impact on the environment

Horacio Liborio Reyes-Vázquez<sup>1</sup>

Diana Espejel-Huerta<sup>2</sup>

### RESUMEN

La leche humana es un recurso natural, seguro y renovable, es inocua para el medio ambiente. En cambio, la producción de fórmulas innecesarias para bebés y niños pequeños exagera el daño ambiental, pues la industria de lácteos contribuye con alrededor de 30% de los gases de efecto invernadero mundiales. La producción de metano a partir del ganado solo es superada por la producción de la industria del petróleo y el gas; el metano que se produce gracias a estas industrias, atrapa el calor en la tierra, es 30 veces más potente que el bióxido de carbón. Las fórmulas infantiles, además, significan toneladas de papel y metal que se vierten en los basureros del mundo. Si tenemos en cuenta que son miles de kilómetros acumulados en el transporte de materias primas e ingredientes a estas plantas y transporte de fórmula terminada a los consumidores en todo el mundo, la generación de polución de esta industria aumenta. Como la leche de vaca en polvo es nutricionalmente inadecuada para un lactante en desarrollo, la fórmula se complementa con aditivos (aceite de palma, coco), minerales y vitaminas. No está claro si estos suplementos son nutricionalmente óptimos, pero su producción tiene un innegable efecto sobre el medio ambiente. En relación a la huella de carbón, la lactancia materna ahorra 95-153 kg de CO<sub>2</sub> por bebé, en seis meses, en comparación con la alimentación con fórmula. Para eliminar la miríada de obstáculos a la lactancia humana que enfrentan las nuevas madres, debemos reconocer que “nuestra casa está en llamas” y que la próxima generación requiere que actuemos rápidamente.

**Palabras clave:** lactancia humana, contaminación, huellas de carbón, metano.

Fecha de recepción: 16 septiembre 2020

Fecha de aceptación: 12 enero 2021

1 Médico Pediatra Internista. Presidente de APROLAM. Clínica Pigui. Cd. De México

2 Médico Pediatra. Clínica Pigui. Ciudad de México.

Responsable de correspondencia: sala 4, Consultorio 9. Ejército Nacional 613, Colonia Granada, CP 11520, Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México. Teléfono: 5514739738. Correo electrónico: [horacio2412@yahoo.com.mx](mailto:horacio2412@yahoo.com.mx)

## ABSTRACT

Breast milk is a natural, safe and renewable resource, so it is harmless to the environment. Producing unnecessary infant and toddler formulas exacerbates environmental damage. The dairy industry contributes around 30% of the world's greenhouse gases. Methane production from livestock is second only to oil and gas industry production, and methane traps heat in the earth, being 30 times more powerful than carbon dioxide. Infant formulas add up to household waste tons of paper and metal in the world. The kilometers accumulated in the transport of raw materials and ingredients to these plants and transport of finished formula to consumers around the world are considerable, generating environmental pollution. Since powdered cow's milk is not nutritionally suitable for a developing baby, the formula is supplemented with additives (palm oil, coconut), minerals and vitamins. It is not clear if these supplements are nutritionally optimal, but their production has an undeniable effect on the environment. In relation to the carbon footprint, breastfeeding saves between 95 and 153 kg of CO<sub>2</sub> per baby, in six months, compared to formula feeding. To remove the myriad obstacles that new breastfeeding mothers face, we must recognize that "our house is on fire" and that the next generation requires us to act quickly.

**Keywords:** human lactation, pollution, carbon footprint, methane.

## INTRODUCCIÓN

La importancia de la práctica de la lactancia materna ha quedado demostrada con evidencia científica por los beneficios que aporta a la salud infantil, materna y bienestar de la familia. Estos beneficios se prolongan hasta la edad adulta, contribuyendo con un fuerte impacto en la disminución de la morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Los resultados asociados de salud infantil y materna producen poblaciones más saludables que utilizan menos recursos sanitarios, con repercusión positiva en el medio ambiente, al no generar ningún tipo de contaminación. En resumen, el amamantamiento utiliza pocos recursos y produce un mínimo o nulo desperdicio.<sup>2,3</sup>

Estudios sobre el tema complejo de la alimentación infantil siempre se han centrado en los resultados de salud, con implicaciones muy importantes en las enfermedades del niño y de la madre en el corto y largo plazo, pero estudios recientes han destacado el costo ambiental después de décadas de falta de inversión en servicios de apoyo a la lactancia materna, principalmente en el área de educación, tanto para la sociedad, futuras madres y al personal de salud, lo que ha dificultado una elevación en las cifras de lactancia materna a nivel mundial.<sup>4,5</sup>

La lactancia materna es, además, el mejor alimento inicial que puede recibir un recién nacido y en

forma exclusiva hasta los 6 meses, además de ser un medicamento, tanto en la prevención de enfermedades como cuando el bebé está enfermo; también actúa como un mensajero en la programación nutricional de los niños y favorece un vínculo afectivo fundamental entre la mamá y el bebé. Todo esto sin ningún costo ambiental. En cambio, la producción de fórmulas infantiles, que en el sentido más amplio serían innecesarias para los recién nacidos y niños pequeños, exagera el daño ambiental y debe ser una cuestión de creciente preocupación global, ya que el consumo de dichas fórmulas a nivel mundial persiste y representa un problema ambiental y de salud pública.<sup>6</sup>

## AGUA

La leche humana no requiere de insumo que implique el consumo de agua, excepto el agua que la madre ingiere y que forma parte de su esquema de hidratación habitual. Si lo comparamos con los requerimientos para la creación de fórmulas, tenemos, en principio, que una vaca cuyo consumo es de 22 kilos de materia seca beberá entre 88 y 110 litros de agua al día, o una vaca que produzca 55 litros de leche al día beberá entre 220 y 250 litros de agua diarios. Las vacas lecheras de alta producción beben más agua en relación con su peso que cualquier otro mamífero terrestre. Las fórmulas infantiles se

basan en la leche de vaca. El agua promedio de la huella de la leche de vaca es de alrededor de 940 l/kg, así tenemos que por un kilogramo de leche de vaca, se genera alrededor de 200 g de leche en polvo, es decir, el agua de la huella de la leche en polvo es aproximadamente de 4,700 l / kg.<sup>7,8</sup>

## METANO

El metano es un gas incoloro, inflamable y no tóxico. Se considera un gas de efecto invernadero, relativamente potente, que contribuye al calentamiento global del planeta, ya que tiene un potencial de calentamiento superior al dióxido de carbono. Sin embargo, la cantidad de dióxido de carbono en la atmósfera es significativamente mayor al del metano, y por esta razón es considerado como el principal gas culpable del calentamiento de nuestro planeta.

Actualmente, el metano contribuye al calentamiento global con un 15%. Además se espera que a finales del siglo XXI el efecto de este gas supere al del dióxido de carbono. No debemos olvidar que las ganaderías vacunas y ovinas repartidas por todo el planeta son las responsables de casi una cuarta parte de todas las emisiones de metano en el planeta. Esto es debido a que la cría del ganado produce anualmente 115 millones de toneladas de gas metano. Este componente se genera principalmente por los procesos fermentativos del alimento que ingresa. Además, hay evidencias sobre las características físico-químicas de la dieta que muestran que una subnutrición contribuye a incrementar las tasas de metano.

La industria alimentaria para la preparación de fórmulas infantiles como de derivados de leche, contribuye con alrededor de 30% de los gases de efecto invernadero mundiales. La producción de metano a partir del ganado vacuno solo es superada por la producción de la industria del petróleo y el gas; el metano atrapa el calor en la tierra y su acción es 30 veces más potente que la del dióxido de carbono.<sup>9,10,11</sup>

## DESECHOS

Un estudio de 2009 mostró que 550 millones de latas de fórmula infantil, generan 86,000 toneladas de metal y 364,000 toneladas de papel; son agregado a los basureros cada año. La industria de fórmulas gasta en mercadeo mundial más de 156 mil millones de pesos al año: 1,207 pesos por cada niño nacido. Los costos para el entorno incluyen el uso de papel, residuos plásticos y costos de transporte en múltiples etapas en la producción, comercialización y venta de sucedáneos de la leche materna.<sup>5,12</sup>

## IMPACTO DE LOS ADITIVOS A LAS FÓRMULAS INFANTILES

Como la leche de vaca en polvo es nutricionalmente inadecuada para un lactante en desarrollo, la fórmula se complementa con aditivos tales como aceites de palma, coco, colza y girasol; hongos, algas y aceites de pescado; además de minerales y vitaminas. No está claro si estos suplementos son nutricionalmente óptimos para un desarrollo adecuado. Su producción tiene un innegable efecto sobre el medio ambiente. El aceite de palma se utiliza en uno de cada dos productos de supermercado bajo la etiqueta “grasa o aceite vegetal”. Su alto contenido en grasas saturadas no lo hace recomendable para la salud, pero tampoco lo es para el medio ambiente. Su cultivo intensivo en países como Indonesia y Malasia ha provocado la destrucción de grandes bosques tropicales, ha puesto en peligro de extinción a gran cantidad de seres vivos, como el orangután, ha incrementado las emisiones de CO<sup>2</sup>, implicadas en el cambio climático, y ha dañado los hábitats de las zonas de cultivo.

**Aumento de la deforestación:** es más barato y productivo sustituir bosques que plantar en áreas degradadas. El programa de Naciones Unidas para el medio ambiente asegura, incluso, que se han creado de forma ilegal plantaciones en áreas naturales protegidas, como parques nacionales. Un estudio de la Universidad de Princeton y el Instituto Federal Suizo de Tecnología calcula que entre 1990 y 2005, entre 55% y 60% de la ex-

pansión de este cultivo en Malasia e Indonesia, los dos principales productores mundiales con 80% del total, se hizo a costa de bosques tropicales. Estas plantaciones eran la principal causa de deforestación en estos dos países. El problema, además, podría ser más grave de lo que se estima.

**Pérdida de la biodiversidad:** la palma solo crece en las zonas tropicales, lugares de gran biodiversidad. Los cultivos tienen un fuerte impacto. Desplazan a gran cantidad de seres vivos que habitaban los bosques o provocan su desaparición, eliminan corredores naturales, dañan biodiversidad y aíslan poblaciones de especies, de manera que dificultan o impiden su reproducción y merman su diversidad genética. El uso indiscriminado de pesticidas, de trampas y vallas eléctricas o el disparo a los animales que entran en los cultivos también ha sido muy perjudicial. En 1900 había unos 315,000 orangutanes; en la actualidad hay menos de 50,000, aislados en pequeños grupos que podrían extinguirse en una década. Pero no son los únicos: tigres, rinocerontes, elefantes, tapires u osos, sin olvidar el resto de especies de insectos, aves, plantas o microorganismos, corren un grave peligro de extinción.

**Incremento del cambio climático y la contaminación del aire:** los bosques actúan como “sumideros de carbono”, ya que retienen el CO<sub>2</sub>, uno de los principales gases de efecto invernadero implicados en el calentamiento global.

**Destrucción y deterioro de hábitats:** el cultivo de la palma ha destruido el hábitat de los orangutanes. Además de los impactos citados, provoca erosión y empobrecimiento del suelo, sequías, contaminación por el uso de pesticidas y abonos industriales, así como conflictos con las comunidades indígenas locales.<sup>5,12,13</sup>

## TRANSPORTE

No son necesarios el transporte y la distribución de la leche materna, así que ahorramos combustible y recursos y reducimos la contaminación ambiental. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada

año mueren en nuestro país 14,700 personas a causa de enfermedades asociadas con la contaminación del aire, y es que los congestionamientos viales en las principales arterias que comunican los centros urbanos conllevan a un deterioro de la calidad del aire y, por ende, de la salud de la población.

Solo existen 40-50 plantas procesadoras de fórmulas en todo el mundo, que producen aproximadamente 3.8 millones de toneladas de fórmula infantil cada año. Las millas acumuladas en el transporte de materias primas e ingredientes a estas plantas y transporte de fórmula terminada a los consumidores en todo el mundo son considerables. China importó casi 180 kilotoneladas de fórmula infantil reempaquetada en 2015, más de 90% provenía de Europa.<sup>14,15,16</sup>

## HUELLA DE CARBONO

Tampoco hay que limpiar o esterilizar ningún tipo de instrumento para el consumo de leche materna, por lo que ahorramos envases, agua, jabones, productos de limpieza. La leche materna no necesita el empleo de ningún tipo de energía eléctrica para su preparación, ya que viene lista para tomar directamente del envase. La fórmula infantil en polvo se puede preparar de forma segura solo con agua que se ha calentado al menos a 70°C.

En el Reino Unido, la estimación costo energético de hervidores de agua para bebés que se alimentan con fórmula el primer año de vida equivale a más de 1.5 millones de kg de CO<sub>2</sub>. Esto es similar a cargar casi 200 millones de teléfonos inteligentes.<sup>17</sup> En general, la lactancia materna durante seis meses ahorra aproximadamente 95-153 kg de CO<sub>2</sub> por bebé en comparación con la alimentación con fórmula.<sup>5</sup> En Reino Unido, el ahorro de emisiones de carbono obtenido al apoyar a las madres para que amamanten equivaldrían a retirar entre 50,000 y 77,500 automóviles fuera de la carretera cada año.<sup>1</sup>

## INVERNADERO

La mitad de gases de efecto invernadero proviene de fórmulas de continuación, creadas en respuesta al código de la OMS, el cual evita la comercialización de

fórmulas para bebés de 0 a 6 meses; los mensajes que publicitan el uso de estas fórmulas aprovechan las vulnerabilidades de padres ocupados y ansiosos, a pesar de ser innecesarias.<sup>18,19</sup>

## ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA HUELLA DE CARBONO

La lactancia humana es una responsabilidad social a la que todos podemos contribuir. Se requiere de un enfoque con múltiples objetivos, incluida la inversión en educación en personal de salud, para que todos puedan apoyar a las madres en su proceso y así reducir la huella de carbono en todas las esferas de la vida. La lactancia materna es parte de este rompecabezas, y la inversión urgente es necesaria en todo el sector salud y en la sociedad.<sup>20</sup>

## PROPUESTA

- Mejorar la información prenatal y la atención perinatal, mejor acceso al apoyo en lactancia y un mayor número de personal calificado.
- El cambio cultural está muy retrasado, se debe trabajar en la minimización y eliminación de obstáculos para efectuar la lactancia materna que enfrentan las nuevas madres.
- Debemos reconocer que “nuestra casa está en llamas “y que la próxima generación requiere que actuemos rápidamente.<sup>21</sup>

## REFERENCIAS

1. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3): e827 -e841.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387: 475-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7 26869575
3. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016; 387: 491-504. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01044-2 26869576
4. Dadhich J, Smith J, Iellamo A, Suleiman A. Carbon footprints due to milk formula. A study from selected countries of the Asia Pacific region. IBFAN. 2015.
5. Karlsson JO, Garnett T, Rollins NC, Röss E. The carbon footprint of breastmilk substitutes in comparison with breastfeeding. *J Clean Prod*. 2019; 222: 436-45. doi: 10.1016/j.jclepro.2019.03.043 31190697
6. WHA. World Health Assembly resolution on the inappropriate promotion of foods for infants and young children. WHO. 2016.
7. Legesse G, Ominski KH, Beauchemin KA, et al. Board-invited review: quantifying water use in ruminant production. *J Anim Sci*. 2017; 95: 2001-18. doi: 10.2527/jas2017.1439 28726986
8. Hoekstra AY, Mekonnen MM. The water footprint of humanity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 3232-7. doi: 10.1073/pnas.1109936109 22331890
9. Mandler B, Allison E. Methane emissions in the oil and gas industry. American Geosciences Institute; 2018.
10. Coutsoudis A, Coovadia HM, King J. The breastmilk brand: promotion of child survival in the face of formula-milk marketing. *Lancet*. 2009; 374: 423-5. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60661-9 19647609
11. Penn State Extension Carbon, Methane emissions and the dairy cow. Up date May 5; 2016.
12. Seyed Ehsan A Hosseini, Mazlan Abdul Wahid. Pollutant in Palm Oil Production Process. *Jour Air & Waste Manag Associ*. doi: 10.1080/10962247.2013.873092
13. Coconut oil and its use in infant formula manufacturing. *Jour Amer Coll of Nutri*. 2013; 7(4), 325-329. doi: 10.1080/07315724.1988.10720250
14. Save the Children. Milk formula companies: violating rules and threatening lives. Press release; 2018.

15. FDA. Powdered infant formula: an overview of manufacturing processes; 2017 Disponible en: [https://wayback.archive-it.org/7993/20170405150238/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3939b1\\_tab4b.htm](https://wayback.archive-it.org/7993/20170405150238/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3939b1_tab4b.htm)
16. Potier M, ed. The world market for infant formula. EWPA GA annual congress; 2016. Disponible en: [http://www.euromilk.org/fileadmin/user\\_upload/EWPA/General\\_Assembly/2016/Open\\_Session\\_Nice\\_2016/5.\\_Mylene\\_Potier\\_-\\_Infant\\_Formula\\_and\\_Whey\\_\\_2\\_.pdf](http://www.euromilk.org/fileadmin/user_upload/EWPA/General_Assembly/2016/Open_Session_Nice_2016/5._Mylene_Potier_-_Infant_Formula_and_Whey__2_.pdf)
17. EPA. Greenhouse gas emissions equivalencies calculator. Disponible en: <https://www.epa.gov/energy/greenhouse-gas-equivalencies-calculator>
18. European Food Safety Authority. “Growing-up” formula: No additional value to a balanced diet, says EFSA. Press release; 25 Oct 2013. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/131025>
19. Pomeranz JL, Romo Palafox MJ, Harris JL. Toddler drinks, formulas, and milks: Labeling practices and policy implications. *Prev Med.* 2018; 109: 11-6. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.01.009 29339115
20. Thunberg G. “You did not act in time.” *Guardian.* 2019 Apr 23. Disponible en: <https://www.theguardian.com/environment/2019/apr/23/greta-thunberg-full-speech-to-mps-you-did-not-act-in-time>
21. Joffe N, Webster F, Shenker N. Support for breastfeeding is an environmental imperative. *BMJ.* 2019; 367: 15646. doi: 10.1136/bmj.15646 [Published 2 October 2019].

# Lineamiento para la inmunización en el paciente pediátrico con inmunocompromiso

## Guidelines for immunization in the immunocompromised pediatric

Armando Quero-Hernández<sup>1</sup>  
Ulises Reyes-Gómez<sup>1</sup>  
Alejandro Quero-Estrada<sup>1</sup>  
Luis Manuel Sánchez-Navarro<sup>1</sup>  
Ana María González Ortiz<sup>2</sup>  
Luis Jorge Matos-Alviso<sup>2</sup>

Francisco Matías Soria-Saavedra<sup>2</sup>  
Katy Lizeth Reyes-Hernández<sup>3</sup>  
Nancy Carmencita Alonso-Pérez<sup>2</sup>  
Edith Candelas-Delgado<sup>2</sup>  
Carmen Espinosa-Sotero<sup>4</sup>

### RESUMEN

La tendencia epidemiológica de problemas de tipo hemato-oncológico en la población pediátrica en nuestro país va en incremento y representa la segunda causa de muerte en menores de 5 años. En otro contexto, los tratamientos quimioterápicos o inmunosupresores afectan y comprometen aún más la respuesta inmunológica natural o adquirida en general, y ante estas situaciones, no se alcanza la titulación de anticuerpos esperados cuando se aplican las vacunas. Además, de manera intrínseca en el paciente con cáncer y sobre todo en la leucemia aguda, hay alteración del número y función de las células linfocitarias B y T. La recuperación de dichas células ocurre al menos de los 6 a 12 meses después del tratamiento, siempre y cuando haya remisión completa de la enfermedad oncológica. Las complicaciones infecciosas en el paciente con cáncer continúan representando el mayor reto para mejorar las curvas de supervivencia, sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro, por ende, se requieren protocolos específicos con esquemas de antibióticos de amplio espectro y otras medidas específicas de prevención de enfermedades infecciosas, en especial aquellas que se pueden prevenir por vacunación. Esta revisión se centra en señalar los lineamientos actuales de inmunización en el paciente pediátrico con inmunocompromiso.

**Palabras clave:** cáncer infantil, esquema inmunización, indicaciones, contraindicaciones, inmunocompromiso.

Fecha de recepción: 14 enero 2021

Fecha de aceptación: 27 marzo 2021

1 Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO), Servicio de Onco-hematología del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, Oaxaca.

2. Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP), A. C.

3. Residente de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), México.

4. Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital General de México.

Responsable de correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández, Servicio de Onco-hematología del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" (SSO), Calzada Porfirio Díaz, No. 400, Colonia Reforma, CP 68040, Oaxaca. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx

## ABSTRACT

The epidemiological trend of hemato-oncological problems in the pediatric population in our country is increasing and represents the second cause of death in children under 5 years of age. Chemotherapy or immunosuppressive treatment affect the natural or acquired immune response in general, also in the expected antibody titers when vaccines are applied. In addition to the intrinsic way in cancer patients and especially in acute leukemia, there is an alteration in the number and function of B and T lymphocyte cells. The recovery of these cells occurs at least 6 to 12 months after treatment, provided that when there is complete remission of the oncological disease. Infectious complications in cancer patients continue to represent the greatest challenge to improve survival curves, especially in developing countries like ours, requiring specific protocols with broad-spectrum antibiotic regimens and other specific measures for the prevention of infectious diseases, especially those that can be prevented by vaccination. This review focuses on pointing out the current immunization guidelines in the immunocompromised pediatric patient.

**Keywords:** childhood cancer, immunization scheme, indications, contraindications, immunocompromise.

## INTRODUCCIÓN

Las tres principales neoplasias malignas que en la infancia aquejan a la población pediátrica presentan su mayor incidencia entre infantes de 2 y 5 años de edad, en consecuencia, la aplicación oportuna del esquema de vacunación puede verse afectada.<sup>1</sup> Se debe considerar el inmunocompromiso natural que implica la misma enfermedad maligna que al iniciar el tratamiento antineoplásico acentuará con mayor intensidad la alteración inmunológica, incluso los anticuerpos protectores inducidos por vacunación pueden verse disminuidos, y se estima su recuperación en un rango de 3 a 6 meses. Visto así, se recomienda de manera general que las vacunas vivas inactivadas o de virus deberán ser reaplicadas después de 6 meses de concluido la quimioterapia, para así restaurar los títulos protectores.<sup>2-4</sup>

### Vacunas contraindicadas en el paciente con neoplasia maligna

De manera general están contraindicadas las vacunas constituidas por virus vivos atenuados (*antipoliomielitis oral, rotavirus, fiebre amarilla, contra la tifoidea, antigripales por vía nasal, triple viral y varicela*), mientras el paciente curse con enfermedad maligna activa, esté en proceso de citorreducción, en control parcial de la enfermedad y antes de los 6 meses de haber terminado el tratamiento antineoplásico. Todas las personas que coha-

bitan con el paciente oncológico deben continuar con su esquema de inmunización, sobre todo las de aplicación IM o SC, ya que no eliminarán al virus y evitan ser portadores de la enfermedad.<sup>5-8</sup>

La vacuna contra la poliomielitis, cuya administración es oral, está contraindicada para el paciente oncológico y sus contactos, ya que este virus se eliminará por materia fecal durante meses y puede ser una fuente de contagio potencial y provocar el desarrollo de un evento de parálisis ascendente posvacunal en el niño con cáncer.<sup>9</sup>

La varicela en el niño con enfermedad maligna activa puede presentar un curso conocido como “varicela progresiva” y con mortalidad de 7%.<sup>10</sup> Por ello, la vacuna contra la varicela está contraindicada, salvo condiciones especiales. Cuando esta vacuna se administra en niños con leucemia aguda, se debe aplicar siempre y cuando se encuentren en remisión completa de la enfermedad, al menos durante un año; se debe tener una cuenta de linfocitos mayor de 700/mm<sup>3</sup>, presentar más de 100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, haber suspendido la quimioterapia una semana antes y no recibirla después de una semana de la vacunación. Sin embargo, la incidencia de reacciones secundarias (exantemas y fiebre) es más alta que en la población general, por lo que muchos autores no la recomiendan.<sup>11</sup>

### Vacunas indicadas

La vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b y contra el neumococo están indicadas y deben ser acordes con lo recomendado en el esquema nacional de vacunación, con un refuerzo a los tres meses del final de la terapia antineoplásica. Aunque si el paciente es mayor de 15 meses de edad, administrar dos dosis separadas con intervalo de 1 o 2 meses.<sup>11,12</sup> Por su parte, se recomienda la vacunación contra la influenza; se sugiere aplicarla 2-3 semanas previas a la aplicación de la terapia oncológica y con cifra superior de 1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.

Vacuna antihepatitis A y B. El administrar conjuntamente estas dos vacunas, no se reduce la inmunogenicidad de la primera. En el niño con cáncer, 22% no producirá títulos protectores, por ello es conveniente administrar dos dosis más de refuerzo, ya que se ha demostrado que aunque no logre la seroconversión, estos pacientes disminuyen el riesgo de infectarse por hepatitis B.<sup>11-13</sup> Por su parte, la triple viral de refuerzo debe ser aplicada después de 6 meses de haber concluido la quimioterapia.

Las vacunas inactivadas, toxoides y componentes subcelulares pueden continuar su administración siguiendo su calendario de vacunación, siempre y cuando el paciente oncológico esté estable y se estime que no recibirá su quimioterapia en las 3 semanas siguientes.<sup>10,11</sup> Al concluir el tratamiento, los niños con cáncer pueden necesitar ser revacunados, la toma de decisión podrá ser guiada con la determinación de títulos de anticuerpos protectores disminuidos, o bien, revacunar sin haber realizado la titulación de anticuerpos, o asimismo, seguir con el calendario normal de vacunación oficial; estas tres conductas de revacunación serán siempre a los 3 a 6 meses de haber finalizado el tratamiento. En las tablas 1 y 2 se sintetizan las recomendaciones anteriores, relacionadas con la inmunización del paciente con cáncer y sus convivientes, así como la fuerza de esta recomendación.<sup>12</sup>

### Niños con cáncer que completaron su esquema de inmunización antes de la quimioterapia

De las vacunas incluidas en el calendario nacional de vacunación, se recomienda administrar una dosis de refuerzo de todas las vacunas del calendario, a partir de los 3 meses de la finalización del tratamiento con las vacunas inactivadas y a partir de los 6 meses con las vacunas constituidas por virus vivos atenuados. En esquemas que utilicen anticuerpos monoclonales, como el rituximab (antiCD20,) se recomienda esperar al menos 6 meses para administrar cualquier vacuna.

### Niños con cáncer que no completaron esquema de inmunización antes de la quimioterapia

Se recomienda la revacunación completa según la edad del niño; vacunas inactivadas a partir de 3 meses y de virus vivos atenuados a partir de 6 meses. O bien, pueden considerarse como válidas las dosis administradas antes de la enfermedad y completar el calendario de inmunización según las pautas de calendarios incompletos.<sup>12</sup>

### Vacunación en convivientes del paciente oncológico

Los convivientes del paciente con cáncer (padres, hermanos, compañeros de escuela, cuidadores, profesionales de la salud, etc.), deben tener el esquema completo de: hepatitis A y B, triple viral, influenza, varicela. La vacunación contra la poliomielitis administrada por vía oral está contraindicada en convivientes y si fue aplicada evitará el contacto con el niño oncológico durante un período de 4 a 6 semanas.<sup>8,9,11,12,14</sup>

Tabla 1. Recomendaciones de vacunación en el paciente con cáncer previo o durante la administración de quimioterapia

Vacunación previa o durante la aplicación de quimioterapia			Inicia 3 meses posquimioterapia y después de 6 meses de recibir anticuerpos anti cel B	
Vacuna	Recomendación	Fuerza de la evidencia	Recomendación	Calidad de la evidencia
H. influenzae b	Sí	Débil	Sí	Fuerte
Hepatitis A	Sí	Débil	Sí	Fuerte
Hepatitis B	Sí	Débil	Sí	Fuerte
DPaT	Sí	Débil	Sí	Fuerte
VPH	Sí, a los 11-26 años	Débil	Sí	Fuerte
Influenza inactivada	Sí	Moderada	Sí	Fuerte
Influenza viva atenuada	No	Moderada	Sí	Fuerte
Triple viral	No	Moderada	Sí, después de los 3 meses	Débil
Meningococo conjugada	Sí	Fuerte	Sí	Fuerte
Neumococo conjugado PCV13	Sí	Fuerte	Sí	Fuerte
Neumococo conjugado PPSV23	Sí	Fuerte	Sí	Fuerte
Poliomielitis inactivada	Sí	Débil	Sí	Fuerte
Rotavirus	No	Fuerte	No aplicable	
Varicela	No	Fuerte	Sí, después de los 3 meses	Débil

Fuente: Rubín et al. (2013).<sup>13</sup>

Tabla 2. Recomendaciones de vacunas vivas atenuadas al personal de contacto con pacientes inmunocomprometidos

Vacuna de virus vivos	¿Diseminación del agente inoculado?	¿Riesgo de transmisión del vacunado al paciente inmunocomprometido?	Recomendaciones de vacunación al contacto sano de pacientes con inmunosupresión
Triple viral: Sarampión  Parotiditis  Rubéola	Sarampión: No  Parotiditis: No  Rubéola: Sí, por nasofaringe y leche materna	No para el sarampión y parotiditis. Excepto la rubéola a través de la leche materna	Administrar
Influenza	Sí, por secreción nasal	Poco frecuente	Las personas vacunadas evitarán contacto con pacientes postransplantados o con inmunodeficiencia combinada
Polio vía oral	Sí, a través de las heces	Sí, hay raros casos descritos de poliomiелitis posvacunal	No administrar
Rotavirus oral	Sí, a través de las heces	Sí, pero no hay reporte de casos sintomáticos en contacto.	Administrar
Varicela	Sí, por lesiones cutáneas.	Rara, por lesiones cutáneas de los vacunados	Administrar. Evitar contacto con inmunocomprometidos si desarrolla lesión cutánea

Fuente: Rubín et al. (2013).<sup>14</sup>

**REFERENCIAS**

- Rivera LR, Cárdenas CR, Olaya VA, ShalkowKJ, Pérez GM, Amador ZJ, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. An. Med. 2015; 60(2): 91-9.
- Ruggiero A, Battista A, Coccia P, Attina G, Riccardi R. How to manage vaccinations in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57(7): 1104-8.
- Shetty AK, Winter MA. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. Ochsner. J. 2012; 12: 228-43
- Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: Where we stand. Pharm Res. 2015; 92: 23-30.
- Saavedra LJ, Carmen G, Catalán P, González F. Niños con cáncer e infección viral respiratoria: epidemiología, diagnóstico y posibles tratamientos. Enferm Infecc Microbios Clin. 2011; 29(1): 40-51.

6. Quero HA, Álvarez SR, Vargas VM, Ellis IA, Estrada CR. Tratamiento de niños con enfermedad de Hodgkin usando el esquema COP-AVBD. *Rev Mex Ped.* 2009; 76(4): 165-9.
7. Martínez ML, Dávila OJ, Cajero AA, González PR. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital de especialidades Miguel Hidalgo en Aguascalientes. *Rev Enferm Infec Ped.* 2008; 21(84): 104-13.
8. Rivera LR, Cárdenas RC, Olaya VA, Shalkow-KJ, Pérez GM, Pérez GO, et al. Morbimortalidad en el niño con cáncer. En niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med (Mex).* 2015; 60(2): 91-7.
9. Esposito S, Prada E, Lelii M, Castellazi L. Immunization of children with secondary immunodeficiency. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(11): 2564-2570.
10. Arístegui FJ, Corretgert RJ, García MF, Hernández ST, Moraga LF, de Liria CG. El tope de anticuerpos, la memoria inmunológica y la eficacia protectora de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. *An Esp Pediatr.* 1999; 50: 341-5.
11. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(suppl.5): 93-9.
12. Sierrasesumaga L. Complicaciones de la varicela en el paciente oncológico y en el trasplante de órganos. *An Pediatr.* 2003; 59(Supl 1): 32-40.
13. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Graham D, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3): e44-100.
14. Esposito S, Cecinati V, Brescia L. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine.* 2010; 28(19): 3278-84.

# ¿Ivermectina en la profilaxis y tratamiento del Coronavirus SARS-CoV-2, sí o no?

## Ivermectin in the prophylaxis and treatment of SARS-CoV-2 coronavirus, yes or not?

Socorro Azarell Anzures-Gutiérrez<sup>1</sup>  
 Ulises Reyes-Gómez<sup>1,2</sup>  
 Carlos Echeverría-Mayrén<sup>2</sup>  
 Katy Lizeth Reyes-Hernández<sup>3</sup>  
 Gloria Pila-Aranda<sup>1</sup>  
 Diana Yaneli Aquino-Villagómez<sup>1</sup>

Nancy Carmencita Alonso-Pérez<sup>1</sup>  
 Manuel Ulises Reyes-Hernández<sup>2</sup>  
 Gerardo López-Cruz<sup>2</sup>  
 Luis Jorge Matos-Alviso<sup>2</sup>  
 Francisco Matías Soria-Saavedra<sup>1</sup>  
 Antonio Arista-Viveros<sup>2</sup>

### RESUMEN

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética, derivada del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Las lactonas macrocíclicas son compuestos precursores, importantes en la química de antibióticos macrólidos, antifúngicos, macrólidos de polieno y algunos antibióticos macrocíclicos contra el cáncer; todos son derivados estructurales de lactonas macrocíclicas. Es un medicamento disponible y asequible que se encuentra en la “Lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de medicamentos esenciales” y cuenta con un largo historial de seguridad clínica; el medicamento ya está en ensayos clínicos en todo el mundo. Tiene un historial comprobado de seguridad en el uso humano, con el total de dosis distribuidas en los últimos 30 años, equivalente a un tercio de la población mundial actual. En estudios de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, generalmente es bien tolerada, sin indicación de toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta. A gran escala, las intervenciones realizadas en Perú, Brasil, Paraguay y la India indican que luego de la distribución masiva del fármaco entre la población, las tasas de incidencia de la enfermedad cayeron de forma importante. Existen diversos grupos a nivel internacional a favor del fármaco, los cuales recomiendan su uso y realizan estudios al respecto, como la FLCCC, [Tratamientotemprano.org](http://Tratamientotemprano.org), entre otros organismos. A nivel mundial, hay más de 50 estudios publicados y otros en proceso respecto a su empleo y aplicación, los NIH han retirado la restricción para su uso y la OMS está realizando una revisión exhaustiva, considerando que hay resultados prometedores.

**Palabras clave:** ivermectina, COVID-19.

Fecha de recepción: 24 de febrero 2021

Fecha de aceptación : 30 de marzo 2021

1 Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A. C. (GIIP).  
 2 Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.  
 3 Residente de Neonatología del Instituto de Perinatología (INper), México.

Responsable de correspondencia: Dra Socorro Azarell Anzures Gutiérrez, Unidad de Atención Primaria a la Salud, Hamburgo No. 18, Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, Colonia Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, CP 06600, Ciudad de México. Correo electrónico: [azarell.anzures@imss.gob.mx](mailto:azarell.anzures@imss.gob.mx) y [reyes\\_gu@yahoo.com](mailto:reyes_gu@yahoo.com)

**ABSTRACT**

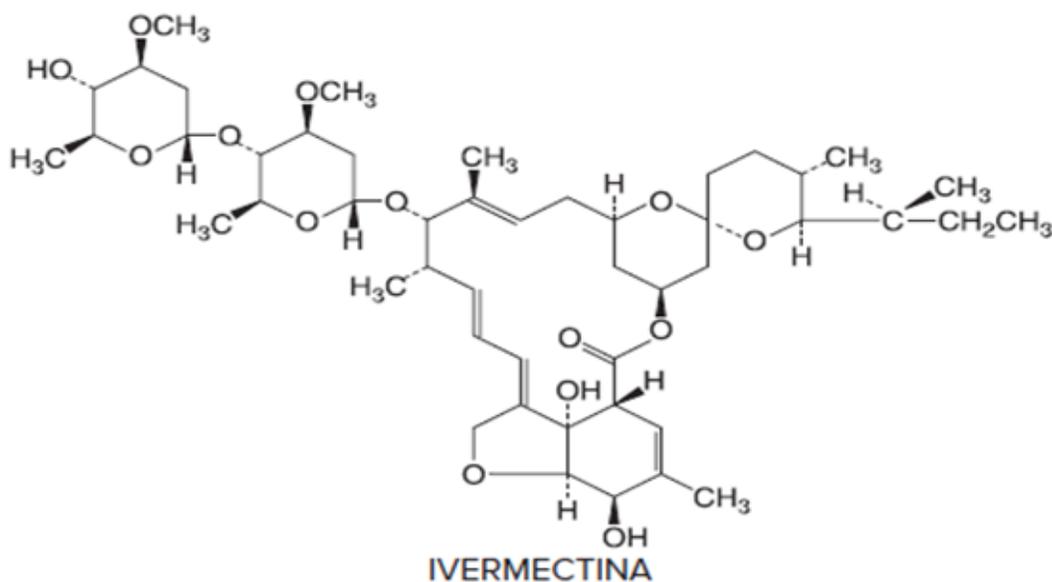
Ivermectin is a semisynthetic macrocyclic lactone derived from the actinomycete *Streptomyces avermitilis*. Macrocyclic lactones are important precursor compounds in the chemistry of macrolide antibiotics, antifungals, polyene macrolides and some macrocyclic anticancer antibiotics, all are structural derivatives of macrocyclic lactones. It is an available and affordable medicine, it is on the “World Health Organization (WHO) List of Essential Medicines” and with a long history of clinical safety, the medicine is already in clinical trials around the world. It has a proven record of safety in human use, with the total doses distributed in the last 30 years equivalent to one third of the current world population. In safety, tolerability, and pharmacokinetic studies, it is generally well tolerated, with no indication of CNS-associated toxicity for doses up to 10 times the highest dose. On a large scale, the interventions carried out in Peru, Brazil, Paraguay and India indicate that after the massive distribution of the drug among the population, the incidence rates of the disease fell significantly. There are various international groups in favor of the drug, recommending its use and conducting studies such as the FLCCC, [Tratamientotemprano.org](http://Tratamientotemprano.org), among others. Worldwide there are more than 50 published studies and others in process, the NIH has withdrawn the restriction for its use and the WHO is conducting an exhaustive review considering that there are promising results.

**Keyword:** ivermectin, COVID-19.

**INTRODUCCIÓN**

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética, derivada del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Fue identificada a finales de 1970 e introducida en 1981 como un fármaco veterinario, disponible únicamente para administración oral en humanos. Las lacto-

nas macrocíclicas son compuestos precursores de gran relevancia en la química de antibióticos macrólidos, antifúngicos, macrólidos de polieno y algunos antibióticos macrocíclicos contra el cáncer, todos ellos derivados estructurales de lactonas macrocíclicas.<sup>1,2,3,4</sup>



Fuente: Bertram G. Katzung (2018).

Es un polvo blanquecino inodoro con alta liposolubilidad, está compuesto por 80% de 22.23-dihidroavermectina B1a y 20% de 22.23-dihidroavermectina B1b, ambos con actividades antiparasitarias; además, es un fármaco de elección en estrogiloides, oncocercosis y otras helmintiasis. Sin embargo, ha mostrado actividad antiviral, antibacteriana y antioncogénica.<sup>1,5,6</sup>

Incluido en la “Lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de medicamentos esenciales”, su historial de seguridad clínica es extenso y se realizan ensayos clínicos a nivel mundial para determinar los contextos de su aplicación; al respecto, tiene un historial comprobado de seguridad en el uso humano, con un total de dosis distribuidas en los últimos 30 años equivalente a un tercio de la población mundial actual. Estudios de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética muestran que es bien tolerada, incluso no indica toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta.<sup>7-9</sup>

## FARMACODINÁMICA

Como fármaco antihelmíntico bloquea la transmisión neuromuscular y genera parálisis muscular al activar canales de cloro, gracias al ligando, particularmente glutamato y la subsecuente hiperpolarización secundaria al aumento de la concentración de cloruro intracelular, presentes en organismos en invertebrados.<sup>2,5,6</sup> Las avermectinas también tienen efecto sobre los canales de cloro activados por GABA y otros ligandos en nematodos e insectos y, aunque en mamíferos tienen efecto GABA en el cerebro, su afinidad 100 veces menor permite una respuesta menos evidente.<sup>2,5</sup>

La ivermectina ha demostrado un amplio espectro de actividad antiviral en condiciones *in vitro*; ya se ha obtenido el primer reporte antiviral de la ivermectina contra parvovirus en cangrejos de río (*Cherax quadricarinatus*).<sup>6</sup> Posteriormente, se demostró actividad contra diversos virus ARN (Zika, influenza A, encefalitis equina venezolana, virus del Oeste del Nilo, virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino, enfermedad de Newcastle, chikungunya, VIH-1, fiebre amarilla, den-

gue, encefalitis japonesa, encefalitis por garrapatas). La ivermectina también ha presentado actividad contra virus ADN, tales como virus de pseudorrabia, circovirus porcino 2, parvovirus y herpesvirus bovino. Asimismo, sólo tiene actividad *in vivo* en algunos de ellos: virus de la pseudorrabia y parvovirus.<sup>6</sup>

Se han identificado diversos mecanismos de acción en los diferentes virus antes enlistados. Estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMP $\alpha$  /  $\beta$ 1 durante infección en el cierre nucleocitoplasmático, dependiente de la señal del SARS-CoV proteína nucleocápside que puede afectar la división celular del huésped. Además, como inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa viral y la importina  $\alpha/\beta$ 1 (IMP $\alpha/\beta$ 1); la unión al heterodímero Imp $\beta$ 1 desestabiliza y previene la unión de la Imp $\alpha/\beta$ 1 a proteínas virales y previene la entrada de éstas al núcleo celular, indispensable para la replicación.<sup>6,10-13</sup>

Otros mecanismos de acción reportados incluyen antagonizar la actividad de las proteínas STAT (Signal transducer and activator of transcription) al secuestrar la IMP $\alpha/\beta$ 1 en el retículo endoplásmico rugoso y la membrana de Golgi y la lisis viral mediante ionóforos que alteren la permeabilidad de la membrana viral.<sup>10-12</sup>

Múltiples observaciones hipotetizan que genera sinergia con otros fármacos, por ejemplo, la combinación con hidroxiquina, al inhibir la entrada del virus a la célula y la replicación viral, sin que ésta tenga interacciones farmacológicas.<sup>6,13</sup>

## FARMACOCINÉTICA

El tratamiento con ivermectina a dosis de 150  $\mu$ g/kg ha sido asociado a una baja mortalidad y reducción de servicios sanitarios, aunque estudios demuestran que incluso dosis de hasta 120 mg pueden ser seguras y bien toleradas (dosis 10 veces mayor que lo aprobado por la FDA). La concentración plasmática segura se establece en el rango de 20-80 ng/mL.<sup>3,6,8,14,15</sup>

Los niveles plasmáticos máximos del fármaco se logran hacia las 4 horas, luego de la ingesta oral. La

vida media comprende hasta 16 horas en adultos, gracias a una tasa baja de eliminación, de aproximadamente 2 L/h y un volumen de distribución aparente de 50 L. El fármaco tiene una alta unión a proteínas, de hasta 93%, traducido a una concentración eficaz del fármaco de 0.0035  $\mu\text{M}$  (3.26 ng/mL), después de una dosis estándar. La ivermectina se metaboliza por la CYP4A4 a numerosos metabolitos, y es sustrato de la glucoproteína P, esto último observado en parásitos resistentes al fármaco. Su eliminación es secundaria al metabolismo hepático, sin presencia en orina.<sup>1,2,5,8,9-16</sup>

En la administración conjunta con fármacos como el levamisol o verapamilo se observa aumento en niveles plasmáticos.<sup>2,5</sup> Las concentraciones pulmonares dependen de la fracción libre del fármaco, su alta liposolubilidad, baja ionización y pH, así como de la unión a proteínas pulmonares (desconocidas) y transportadores en el tejido (desconocidos). Aunque se ha predicho que las concentraciones en este tejido podrían alcanzar 10 veces más la EC50,<sup>17,18</sup> su metabolismo no ha sido analizado en pacientes mayores, aunque presumiblemente sea menor.<sup>17</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

A dosis establecidas, la ivermectina es bien tolerada por seres humanos. En las helmintiasis, el medicamento ha causado reacciones tipo Mazzotti de forma poco frecuente, que incluye fiebre, cefalea, somnolencia, fatiga, mareo, náusea, vómito, dolor abdominal, prurito, artralgias, mialgias exantema, hipotensión, taquicardia, linfadenitis, linfangitis y edema periférico, cuya intensidad está relacionada con la carga parasitaria. Asimismo, depresión y ataxia secundarios a su efecto gabaérgico. Se han descrito opacidades corneales u otras lesiones oftálmicas graves días después del tratamiento.<sup>1,2,5,8,16</sup> Cuando se toma por vía oral, en parasitosis habituales, manejo de piojos, chinches, etc., generalmente tiene un buen perfil de seguridad con muy pocos efectos adversos menores a 1%, incluso en dosis altas. Las indicaciones en diversas enfermedades antiparasitarias llevan a su indicación en

masa en algunas poblaciones, generalmente en África, tanto para estas enfermedades como también para descolonización por coronavirus previos.<sup>9,7</sup>

## ESTUDIOS

El estudio dirigido por Caly y colaboradores, trató células Vero-hSLAM con ivermectina 2 horas posteriores a la infección por SARS-CoV-2, en una concentración inhibitoria de 50% (IC50) de 2-3  $\mu\text{M}$ , que resultó en una reducción de ~5000 veces en el ARN viral luego de 48 horas, sin mayor reducción más allá de las 72 horas, tiempo durante el cual no se demostraron efectos tóxicos.<sup>6, 12</sup> Desafortunadamente, estos resultados tuvieron dosificaciones de hasta 100 veces más que las dosis estándar utilizadas contra la oncocercosis (cerca de 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , lo que alcanza concentraciones apenas nanomolares de 40 nM), versus el rango micromolar de entre 2'190 ng/mL y 4'370 ng/mL, utilizado en el estudio. Incluso, una dosis diaria de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , apenas alcanza una concentración máxima de 105-119 ng/ml (0.12-0.14  $\mu\text{M}$ ). Es necesario subrayar que no se observó actividad a concentraciones de 1  $\mu\text{M}$  in vitro.<sup>17,18</sup>

Un modelo farmacocinético de Duthaler y colaboradores considera que dosis 10 veces mayor a la aprobada de ivermectina oral es incapaz de alcanzar las concentraciones que sugiere el estudio anterior en tejido pulmonar (~0.820  $\mu\text{M}$ ). Inicialmente, estas limitantes desalentaron su uso en COVID-19, sin embargo, estudios subsecuentes permitieron observar que pacientes con apoyo ventilatorio, que habían recibido una dosis de ivermectina (150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), tuvieron un índice de fallecimientos menor que el de quienes no la tuvieron (7.3 % vs. 1.3%), así también, la mortalidad general fue menor (1.4% vs. 8.5%), con un "Hazard Ratio" (HR) de 0.2, IC 95%: 0.11-0.37 ( $p < 0.0001$ ).<sup>18-20</sup> De igual forma, in vitro fue posible apreciar un efecto antiinflamatorio, al disminuir la producción de TNF-alfa, IL-1 e IL-6 y suprimir la traslocación de NF-kB. En modelos animales fue notoria la disminución de moco, inmunocitos, citoquinas e IgE/IgG1 en el lavado broncoalveolar. Esto tendría particular interés en limitar

la gravedad de la enfermedad en la fase de enfermedad inflamatoria severa, dependiente del huésped y el estado hiperinflamatorio (tormenta de citoquinas).<sup>20</sup>

Estudios clínicos realizados por Shouman y colaboradores en la Universidad Zagazig, Egipto, demostró que la ivermectina como profilaxis disminuye el riesgo de contagio entre familiares de pacientes con COVID-19. Este estudio incluyó 340 contactos, de los que se trataron 228 y 112 controles, administrando ivermectina a dosis de 0.24 mg/kg en un lapso de 72 horas. El grupo que había recibido el fármaco enfermaba hasta en 7.4% contra el control de 58.4%.<sup>21</sup>

Pruebas controladas y aleatorizadas llevadas a cabo por Carvallo y compañeros entre el personal sano del hospital Alberto Eurnekian, Argentina, administró ivermectina profiláctica en una población de 229 individuos, de los que 131 recibieron el fármaco 0.2 mg vía oral cada 4 horas durante 28 días. Al término de la investigación, 11.2% del grupo control tuvo pruebas positivas para COVID-19 vs. 0% en el grupo intervenido.

De forma similar, en la India, Behera y colaboradores administraron ivermectina como profilaxis entre profesionales de la salud: 186 controles y 186 casos, en dos dosis de 0.3 mg/kg a intervalos de 72 horas. Los resultados con seguimiento a un mes, mostraron una reducción de hasta 73% en infección por SARS-CoV-2 en el grupo que se implementó profilaxis.<sup>22,23</sup>

A gran escala, las intervenciones realizadas en Perú, Brasil y Paraguay indican que luego de la distribución masiva del fármaco entre la población, las tasas de incidencia de la enfermedad cayeron de forma importante.<sup>24,25</sup>

Estudios clínicos en pacientes enfermos iraquíes, pertenecientes a Hashim A. y compañeros, concluyeron que la administración de la ivermectina y doxiciclina reduce el tiempo de recuperación (6.34 y 20.27 días en enfermedad leve-moderada y severa, respectivamente, con el uso de ambos fármacos, en contraste con 13.66 y 24.25 días en enfermedad leve-moderada y severa sin el uso de

medicamentos), y porcentaje de pacientes que progresan a estadios avanzados de la enfermedad (4.28% de pacientes con fármacos y 10% sin ellos), así como reduciendo la mortalidad en pacientes graves de 27.27% a 0%.<sup>26</sup>

Un estudio retrospectivo observacional, encabezado por Rajter y colaboradores en Broward Health Hospitals en Florida, analizó a 280 pacientes tratados por COVID-19, de los cuales 173 tuvieron ivermectina y 107 no; se apreció la disminución de mortalidad en aquellos pacientes cuyo tratamiento la incluía (15.0% vs 25.2%, OR 0.52, 95% CI 0.29-0.96, p=0.03), además, en 75 de ellos, que tenían involucro pulmonar grave, se redujo también la mortalidad (38.8% vs. 80.7%, OR 0.15, CI 0.05-0.47, p=0.001). Empero, se reconoce la posibilidad que los resultados estén afectados por factores externos al fármaco.<sup>27</sup>

Otro estudio retrospectivo de Khan y compañeros en Bangladesh, incluyó a pacientes con infección confirmada; 115 recibieron ivermectina y cuidados estándar, mientras que otros 133 pacientes únicamente recibieron cuidados estándar. La ivermectina se administró en una sola toma de 12 mg dentro de las primeras 24 horas del ingreso al hospital. El reporte final indica que el grupo con ivermectina tuvo menor necesidad de oxigenoterapia (9.6% vs 45.9%), desarrollo menor de distrés respiratorio (2.6% vs. 15.8%), negatividad a SARS-CoV-2 más rápido (4 días vs. 15, 95% CI, 8.97-10.59; p < 0.001), así como acortar los días de hospitalización (9 días vs. 15; 95% CI, 5.09-7.51; p < 0.001) y menor mortalidad (0.9% vs. 6.8%; p < 0.05).<sup>28</sup>

En un estudio dirigido por Gorial y compañeros, se administró ivermectina a un grupo de 16 pacientes ivermectina, mientras que a 71 pacientes no les fue suministrado el fármaco; ambos grupos recibieron a su vez hidroxiclороquina y azitromicina como parte del tratamiento. Los resultados mostraron que se logró resolver la infección en el grupo de ivermectina 16 (100%) vs. 69 (97.2%), y disminuir los días de hospitalización (7.6 vs. 13.2 días p=0.00005).<sup>29</sup>

En otro estudio de serie de casos clínicos de Carvallo en Argentina, reportó una mortalidad del 3.1% entre 32 pacientes hospitalizados, tratados con ivermectina, mortalidad mucho menor comparada con población sin ivermectina. En el tratamiento, además, se incluyó dexametasona, enoxaparina y aspirina.<sup>30</sup>

Observaciones de otros estudio muestran disminución en la mortalidad (1.4%) en comparación con grupos que no recibieron tratamiento (8.5%), sin embargo, también hubo empleo de otros fármacos. El medicamento tiene potencial profiláctico junto con aporte de oligoelementos (zinc, vitamina C, beta glucanos y glutatión), más esto debe confirmarse.<sup>31</sup>

En una revisión sistemática con metaanálisis, realizada por Padhy y colaboradores se evaluaron todas las causas de mortalidad y cualquier muerte durante el periodo de seguimiento, así como el tiempo de egreso del hospital, tiempo de negativización del virus por RT-PCR y mejoría clínica. En este seguimiento, 397 pacientes habían recibido ivermectina. El modelo de efectos aleatorios mostró que la razón de momios fue de 0.53 (95% IC, 0.29 a 0.96) para el desenlace primario (todas las causas de mortalidad) que fue estadísticamente significativo ( $p=0.04$ ). De forma similar, el modelo de efectos aleatorios muestra que añadir ivermectina llevó a una mejoría clínica significativa, comparado con el tratamiento estándar (razón de momios=1.98, 95% CI: 1.11 a 3.53,  $p=0.02$ ).<sup>32</sup>

En otro estudio en Punta Cana, República Dominicana, Morgenster y compañeros investigaron su uso de forma ambulatoria, donde 3,099 pacientes con sospecha de infección altamente probable o definitiva de COVID-19 leve o moderada fueron evaluados de mayo a agosto de 2020. De ellos, 2,706 pacientes fueron egresados para manejo ambulatorio (87.3%), luego de la primera evaluación, todos con severidad leve de la infección. En 2,688 casos (99.3%) que siguieron tratamiento ambulatorio no regresaron a hospitalización; 16 pacientes (0.59) regresaron para hospitalización, sin ninguna muerte; 2 (0.08%) pacientes requirieron hospitalización

en UCI y 1 (0.04%) murió. De 411 (13.3%) pacientes que fueron hospitalizados, ameritaron área COVID-19 por enfermedad moderada 300 (9.7%) pacientes, de los cuales 3 (1%) murieron; y con enfermedad crítica o grave se hospitalizaron en UCI 111 (3.6%), de los cuales 34 (30.6%) murieron. La mortalidad de pacientes admitidos a UCI fue de 30.6% y total fue 1.2%.<sup>33</sup>

Por su parte, Afsar y colaboradores estudian la duración de enfermedad febril en Pakistán en un estudio de casos y controles. Donde 95 pacientes con sospecha de COVID-19 leve a moderada fueron incluidos; el estudio se realizó en el Colegio Dental y Médico Karachi y Hospital. Los pacientes se presentaron a las clínicas ambulatorias con alta sospecha de COVID-19 leve a moderada entre marzo y agosto de 2020. Los casos (Grupo B) recibieron IVER + AZI + HCQ durante seis días. Un total de 41 pacientes estaban en el Grupo B. La investigación del diagnóstico incluyó PCR, radiografía o tomografía, marcadores inflamatorios. El Grupo B tenía período de fiebre constante y significativamente más corto en los días 5, 7, 10 y 14, cuando la regresión logística mostró al IVER como el principal (Exp B 49.55;  $p < 0.001$ ) factor subyacente. Este estudio incluyó pacientes con enfermedad febril que se presentaron con frecuencia en el día 3 de fiebre (distribución unimodal).<sup>34</sup>

En tanto, un estudio piloto, aleatorizado, controlado, cegado, realizado a 45 pacientes en Argentina por Krolewiecki y compañeros, registraron en una relación 2:1 a cuidados estándar más ivermectina oral a 0.6 mg/kg/día por 5 días contra los cuidados habituales. El desenlace primario fue la reducción de la carga viral en las secreciones respiratorias al quinto día. Una diferencia significativa en la reducción de la carga viral se encontró en los pacientes con niveles de ivermectina más altos en plasma con una media más alta (72% interquartile range 59-77), comparados con los controles sin tratamiento (42% interquartile range 31-73) ( $p=0.004$ ). El promedio de los niveles de concentración de ivermectina en plasma también mostró una correlación positiva con la tasa de disminución de la carga viral ( $r: 0.47, p=0.02$ ).<sup>35</sup>

En Bangladesh, Ahmed y compañeros realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control de 3 brazos con 72 pacientes para determinar la rapidez del aclaramiento viral y la seguridad de la ivermectina entre pacientes adultos con SARS-COV-2 leve. La ivermectina oral sola fue de 12 mg, una vez al día durante 5 días. El aclaramiento o negativización viral se dio más rápido en el tratamiento con ivermectina de 5 días, contra el grupo placebo (9.7 días vs 12.7 días;  $p=0.02$ ).<sup>36</sup>

En otro estudio de cohorte prospectiva, observacional, en un hospital de tercer nivel en Dhaka, Bangladesh, de mayo a agosto de 2020, Alam y colaboradores determinaron la efectividad de ivermectina cuando se administra como profilaxis preexposición para COVID-19 en personal de salud, 118 profesionales de la salud (internos, enfermeros, residentes y adscritos), fueron enrolados propositivamente; dos grupos, uno experimental y otro control. El grupo experimental (58 sujetos) recibió 12 mg de ivermectina mensual por 4 meses; ambos grupos se expusieron a COVID-19 en hospital. Los pacientes sintomáticos fueron evaluados para examen físico, RT-PCR y tomografía de tórax. Un 73.3% (44 de 60) sujetos del grupo control fue positivo, mientras que solo 6.9% (4 de 58) se diagnosticó con COVID-19 ( $p<0.05$ ).<sup>37</sup>

Otro estudio similar, aleatorizado, controlado y multicéntrico, realizado en Egipto por Elgazzar y compañeros, a 600 sujetos, se dividió en 6 grupos. Grupo 1: 100 pacientes con COVID-19 leve o moderado recibieron 4 días de ivermectina a 400 mcg/kg de peso corporal máximo, a razón de 4 tabletas (6 mg por tableta) una vez al día antes del desayuno, más los cuidados estándar establecidos por protocolo egipcio para el tratamiento de COVID-19. Grupo 3: 100 pacientes con COVID-19 grave recibieron un curso de ivermectina de 400 mcg/kg por peso corporal máximo, 4 tabletas (6 mg por tableta) una vez al día antes del desayuno, más los cuidados estándar. Grupo 5: 100 contactos de pacientes, trabajadores de la salud, miembros de la familia, recibieron dosis profiláctica de ivermectina 400 mcg/kg, única dosis vía oral antes del desayuno y con repetición de dosis una semana des-

pués, añadido a uso de equipo de protección personal. Los pacientes que recibieron los cuidados estándar más ivermectina reportaron mejoría sustancial temprana en los parámetros de laboratorio y de gravedad; el conteo total de linfocitos, el % de linfocitos, la proteína C reactiva, Dímero D, días de conversión de PCR de transcripción reversa, comparados con el grupo 2, tratados con los cuidados estándar, una semana después del inicio del tratamiento ( $p<0.001$ ).<sup>38</sup>

Como tratamiento adjunto en pacientes hospitalizados, Niaee y colaboradores en Irán realizaron un estudio aleatorizado, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de ivermectina en pacientes con COVID-19 leves y moderados. El ensayo fue clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, diseñado para 5 hospitales con el fin de determinar la dosis eficaz de ivermectina para 45 días. En él participaron 180 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmada, con enfermedad moderada a grave. Los hallazgos radiográficos, hospitalización y baja saturación de O<sub>2</sub>, duración y los resultados clínicos como la mortalidad y las variables de las muestras de sangre se analizaron utilizando análisis estadísticos estándar en SPSS (V20).

Los participantes fueron colocados aleatoriamente en 6 brazos que incluyeron el régimen común de tratamiento del Ministerio de Salud Iraní (hidroxicloroquina 200 mg/kg 2 veces al día), placebo más régimen común, dosis única de ivermectina (200 mcg/kg una tableta un día), tres dosis de intervalos bajos de ivermectina (200 mcg/kg cada una de las tres dosis y tres tabletas en los días de intervalo uno, tres y cinco), dosis única de ivermectina (400 mcg/kg dos tabletas un día), y tres dosis de intervalos altos de ivermectina (400, 200 y 200 mcg/kg y cuatro tabletas, en los días de intervalo uno, tres y cinco).

La evaluación completa de la biometría hemática estándar y placebo, así como del tratamiento con ivermectina (brazos tres a seis), mostraron que la ivermectina tenía buen efecto en los marcadores sanguíneos y que mejoró otros parámetros clínicos como el conteo absoluto de linfocitos, la proteína C reactiva, el conteo de

trombocitos, el porcentaje de sedimentación globular, la lactato deshidrogenasa, el nitrógeno ureico y la creatinina. Una disminución de la hospitalización y de los términos de baja saturación de oxígeno fue significativa en los brazos del tratamiento con ivermectina, comparados con los controles sin tratamiento ( $p=0.006$  y  $p=0.025$ , respectivamente). Los resultados primarios mostraron cambios significativos entre el día 0 y 5 de admisión en términos de duración de baja saturación de oxígeno, duración de hospitalización, riesgo de mortalidad, entre otros parámetros.<sup>39</sup>

Procter y colaboradores evaluaron un protocolo para manejo de pacientes ambulatorios en Texas. El estudio fue descriptivo, retrospectivo para manejo de pacientes ambulatorios; se incluyó en él a 922 pacientes ambulatorios de marzo a septiembre de 2020, quienes recibieron tratamiento empírico vía telemedicina: se les administró por lo menos 2 agentes antivirales (zinc, HCQ e ivermectina y algún antibiótico, budesonida inhalada o dexametasona IM. Un 97.8% de los pacientes permaneció con manejo ambulatorio, 2.2 fue hospitalizado y 0.3% murió. La terapia ambulatorio temprana (en casa) es segura, accesible y asociada a tasas bajas de hospitalización y muerte.<sup>40</sup>

En otro estudio, Hellwing y colaboradores realizaron un análisis de datos retrospectivo de bases de datos nacionales. Con base en información recolectada de países africanos que utilizan de forma rutinaria quimioterapia profiláctica, utilizando diversos fármacos que incluyen ivermectina, dosis de ivermectina: variable, la correlación reportada es altamente significativa cuando se compara incluso entre las mismas naciones africanas, así como en el contexto del mundo. Se utilizó una base de datos de la OMS que provee información sobre datos actuales e históricos de campañas. Los países que utilizan la administración en masa de quimioterapia profiláctica que incluye ivermectina tienen una incidencia significativamente menor de COVID-19 ( $P<0.01$ ). Se ha observado en dos determinaciones de las bases de datos desde

abril y mayor que la asociación observada entre países que usan profilaxis con IVM; y los que no, con menor incidencia de COVID-19 que crece sobre el tiempo. Para junio la significancia mejoró a  $P<0.001$ .<sup>41</sup>

En México, un pequeño estudio de prueba de concepto en el ISSSTE, dirigido por Espitia-Hernández y colaboradores, evaluó ivermectina, azitromicina y colecalciferol en etapas tempranas I-IIa en pacientes con COVID-19 del 1ero. al 20 de abril de 2020. Se administró ivermectina 6 mg en días 0, 1, 7 y 8 + azitromicina 500 mg 5 días + colecalciferol 400 u dos veces al día por 30 días. La recuperación de los pacientes que recibieron el tratamiento fue de 100%; el promedio fue de 3.6 días y la negativización de PCR, 10 días. Solo 3 pacientes tuvieron efectos adversos leves como náusea y diarrea. Este estudio muestra que la combinación de tratamiento puede mitigar la progresión de la enfermedad sin efectos adversos significativos.<sup>42</sup>

A nivel internacional, en la lucha contra el COVID-19 se han agrupado decenas de investigadores para el estudio de ivermectina, tal es el caso del Proyecto del Equipo Internacional de Ivermectina dirigido por el Dr. Andre Hill, quienes reportan un metaanálisis preliminar de ensayos aleatorizados de ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2. La financiación es de Unitaid.

La revisión se hizo en PUBMED, EMBASE, MedRxiv y registros de ensayos. Se excluyeron estudios de prevención, no aleatorizados o casos y controles. Se identificaron 18 ECAs. Los datos de 2,282 pacientes se combinaron en una revisión sistemática con metaanálisis. La ivermectina se asoció con reducción en marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, Dimero D y ferritina), así como negativización viral más rápida por reacción en cadena de polimerasa (PCR), ésta fue dependiente de la dosis y duración del tratamiento. Ivermectina mostró acortamiento significativo en hospitalización, comparado con el control. En 6 ensayos de infección moderada a severa, hubo una reducción de mortalidad de 75%: (RR=0.25 [95% IC 0.12-0.52];  $p=0.0002$ ); 14/650

(2.1%) mortalidad en ivermectina; 57/697 (9.5%) mortalidad en controles, con recuperación clínica favorable y hospitalización reducida.<sup>43</sup>

En otra revisión sistemática y metaanálisis, realizado por la Dra. Lawrie Tess, confirma que ivermectina reduce sustancialmente el riesgo de mortalidad en personas con COVID-19; hay incertidumbre acerca de la precisión de la extensión de la reducción, no así de la efectividad por sí misma. De forma similar, cuando la ivermectina se utiliza como profilaxis entre el personal de salud y los contactos, es claro que la ivermectina reduce sustancialmente la infección por COVID-19, probablemente de (82% a 92%). Esta revisión fue solicitada para revisar la evidencia del grupo llamado Línea Frontal COVID-19 Alianza de Cuidados Críticos (FLCCC). A pesar que este grupo realiza la recomendación fuerte, según la cual ivermectina debe ser implementada globalmente para salvar vidas, la mayoría de los gobiernos y profesionales de la salud todavía no son conscientes de su efectividad. La ivermectina no solo es segura, efectiva y bien conocida, con un costo económico en tabletas de 12 mg, además, parece ser una droga milagrosa en el contexto de esta pandemia global.<sup>44,45</sup>

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

La limitante principal que mencionan algunos autores es la poca practicidad de alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas de ivermectina con actividad contra SARS-CoV-2 sin incrementar el potencial tóxico, sin embargo, en la práctica clínica y los estudios que se han realizado en los últimos meses, a saber, 60 registrados en [clinical.trials.gov](http://clinical.trials.gov); 22 completados (8 con ivermectina sola y 14 en combinación con otros tratamientos), 38 en proceso (21 con ivermectina en monoterapia y 17 en tratamientos combinados o comparativos), se han encontrado buenos resultados, los cuales apoyan que in vivo las dosis habituales de 200 a 600 mcg/k son suficientes para alcanzar concentraciones que tienen efectos clínicos favorables sin tener mayores efectos adversos, ya que son las dosis que se han utilizado en otras patologías a través de los años.<sup>17,46</sup>

Secundarios a los efectos sobre los receptores GABA en el sistema nervioso central, el fármaco está contraindicado en condiciones que alteren la barrera hematoencefálica (tripanosomiasis, meningitis). Se sugiere evitar el uso concomitante con fármacos que incrementan la actividad gabaérgica (barbitúricos, benzodiazepinas, valproato).<sup>1,2,5</sup> No está de más recordar que la ivermectina no está aprobada para su uso en niños con peso inferior a 15 kg, ni durante el embarazo o periodos de lactancia.<sup>5,12</sup>

Otros fármacos antivirales usados contra el COVID-19, tales como lopinavir, ritonavir, darunavir, cobicistat son inhibidores del citocromo P450, enzima responsable del metabolismo de la ivermectina, por lo que su uso concomitante aumenta la biodisponibilidad de este último. Aunado a esto, el ritonavir y cobicistat inhiben la glucoproteína P, favoreciendo la neurotoxicidad.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

La ivermectina ha sido aprobada por la FDA como fármaco antiparasitario y se ha utilizado en diversos estudios por su actividad antiviral contra un amplio espectro de virus. Sin embargo, algunas organizaciones refieren que hacen falta más datos para demostrar su eficacia y seguridad en ensayos clínicos de mayor amplitud. La OPS emitió un documento con fecha del 22 de junio de 2020, donde se consideraba que, a pesar de las publicaciones con respaldo positivo, también hay sesgos, poca certeza de evidencia y la que existe es insuficiente para confirmar el riesgo y seguridad del fármaco en el contexto del COVID-19, se carece de evidencia científica sustentable como tratamiento, por lo que la posición de esta organización fue desaconsejar su uso en ese momento.<sup>47</sup> El 17 de febrero presentaron una actualización de la evidencia donde se refiere que aunque el pool de estimación sugiere beneficios significativos, los estudios tienen limitaciones metodológicas. De los 22 ensayos clínicos que evaluaron ivermectina, solo 7 reportaron desenlaces clínicamente importantes. Los resultados combinados sugieren una reducción en la mortalidad con ivermectina, sin embargo, la certeza resultó muy baja por limitaciones metodológi-

cas y un número pequeño de eventos señala la necesidad de generar más información procedente de estudios con un diseño adecuado para confirmar o descartar conclusiones.<sup>48</sup>

Los institutos nacionales de salud (NIH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos retiraron ya la restricción de uso de ivermectina y refieren que aún hay datos insuficientes para recomendar, no se pronuncian a favor ni en contra, ya que hacen énfasis en la importancia de realizar ensayos clínicos mejor diseñados y con mayor número de pacientes, para proveer evidencia más específica, sin embargo, dan autorización para su uso en dichos ensayos clínicos.<sup>49</sup>

Por otro lado, el IMSS y la Secretaría de Salud, junto con el gobierno de la CDMX, emitieron algoritmos de manejo ambulatorio temprano, en pacientes con neumonía leve y moderada por COVID-19, luego de apoyarse en una búsqueda de la información disponible y revisión sistemática con la finalidad de evitar la progresión de estos cuadros a requerir manejo hospitalario.<sup>50,51</sup>

A nivel internacional existen diversas agrupaciones de científicos que están a favor del uso de ivermectina, ya que han visto resultados clínicos favorables con un medicamento que es costo-benéfico, accesible, que limita la progresión a cuadros graves cuando se inicia de manera temprana, con escasos efectos adversos, disponibilidad oral, etc. Además de la FLCCC, también otros grupos internacionales están en la plataforma Tratamiento temprano.org<sup>52</sup> Al día de hoy, más países se han sumado tempranamente a la estrategia, como Sudafrica, también la India, con excelentes resultados; la India era el tercer lugar mundial en número de muertes y ha limitado su número de casos y la mortalidad.<sup>52</sup>

Por último, el 5 de febrero la OMS se pronunció sobre la ivermectina informando que en 4 a 6 semanas se darían a conocer los resultados de la revisión de literatura y la postura con relación a los estudios publicados, los cuales refieren –a ese momento–, se tenían ya 1,500 pacientes de 11 estudios y se esperaban 7,000 pacientes en

56 estudios más. Esto se está analizando como un todo, ya que hay estudios pequeños que pueden tener resultados poco confiables por el número, empero, en general se observan resultados prometedores.<sup>53</sup>

## REFERENCIAS

1. Bertram GK. Basic & Clinical Pharmacology. (14 ed.) USA: McGraw Hill Education; 2018.
2. Davida EG, Ehrin JA, April WA. Principios de Farmacología, bases fisiopatológicas del tratamiento. (4ª ed). Barcelona, España: Wolters Kluwer; 2017.
3. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Sep; 73(9): 593-602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Epub: 2020 Jun 12. PMID: 32533071; PMCID: PMC7290143.
4. Rang PH, Ritter MJ, Flower JR, Henderson G. Ring y Dale, Farmacología. (8ª ed.). España: ELSEVIER; 2016.
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann CB. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (13ª edición). Ciudad de México: McGraw Hill Education; 2019.
6. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, Sah R, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ, Leblebicioglu H. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 May 30; 19(1): 23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w. PMID: 32473642; PMCID: PMC7261036.
7. WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
8. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lassetter KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy

- adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct; 42(10): 1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731. PMID: 12362927.
9. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, Et al. A safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Apr 1; 75(4): 827-834. doi: 10.1093/jac/dkz524. PMID: 31960060.
  10. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect*. 2020 Apr 22; 35: 100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. PMID: 32322397; PMCID: PMC7175902.
  11. Jean SS, Hsueh PR. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Sep; 18(9): 843-847. doi: 10.1080/14787210.2020.1771181. Epub: 2020 Jun 1. PMID: 32419524; PMCID: PMC7441793.
  12. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun; 178: 104787. Epub: 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
  13. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020 Jul; 393(7): 1153-1156. doi: 10.1007/s00210-020-01902-5. Epub: 2020 May 27. PMID: 32462282; PMCID: PMC7251046.
  14. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21; 50(SI-1): 611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979.
  15. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull Natl Res Cent*. 2020; 44(1): 86. doi: 10.1186/s42269-020-00341-9. Epub: 2020 Jun 1. PMID: 32514228; PMCID: PMC7266424.
  16. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun; 82(6): e221. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017. Epub: 2020 Apr 10. PMID: 32283237; PMCID: PMC7146719.
  17. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernández-Montero A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EclinicalMedicine*. 2021 Jan 19: 100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720. Epub ahead of print. PMID: 33495752; PMCID: PMC7816625.
  18. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct; 108(4): 762-765. doi: 10.1002/cpt.1889. Epub: 2020 Jun 7. PMID: 32378737; PMCID: PMC7267287.
  19. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. Prioritization of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct; 108(4): 775-790. doi: 10.1002/cpt.1909. Epub: 2020 Jun 14. PMID: 32438446; PMCID: PMC7280633.
  20. Portmann BA, Bryce A, Alfonso AR. Propiedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011>
  21. Shouman W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for

- Patient with COVID-19. Clinical Trials.gov. 2020. NCT04422561
22. Carvallo H. Usefulness of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of COVID-19 (IVERCAR). Disponible en: [www.clinicaltrials.gov/NCT04422580](http://www.clinicaltrials.gov/NCT04422580)
  23. Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, S.R RK, Pradhan SK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among health-care workers in India: A matched case-control study. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>.
  24. Kory P, Meduri UG, Iglesias J, Varon J, Berkowitz K, Kornfeld H, et al. "Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19." OSF Preprints. November 13. doi:10.31219/osf.io/wx3zn.
  25. Connel A. An Old Drug Tackles New Tricks: Ivermectin Treatment in Three Brazilian Towns; 2020. Disponible en: <https://www.trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>
  26. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv. 2020.
  27. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The ICON Study. *Chest*. 2020 Oct 13; 159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009. Epub ahead of print. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.
  28. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>
  29. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). medRxiv; preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
  30. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin, and Aspirin. medRxiv. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>
  31. Horowitz RI, Freeman PR. (2020). Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. *Medical hypotheses*. 143: 109851. Advance online publication. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109851>
  32. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2020; 23: 462-469. doi: 10.18433/jpps31457. PMID: 33227231.
  33. Morgenstern J, Redondo J, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of covid-19 at the medical center bournigal and the medical center Punta Cana, rescue group, dominican republic, from may 1 to august 10, 2020. medRxiv; preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>
  34. Nasir A, Muhammad IG, Mukarram MA, Muhammad YP, Ishaq K. Ivermectin Use Associated with Reduced Duration of COVID-19 Febrile Illness in a Community Setting (11/18/2020). Disponible en: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3734478> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3734478>
  35. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso D, et al. Antiviral Effect of

- High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multi-centre Trial. SSRN; 2020.
36. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec 2; 103: 214-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub ahead of print. PMID: 33278625; PMCID: PMC7709596.
  37. Alam MT, Murshed R, Gomes PF, Masud Z, Saber S, Chaklader MA, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka –An Observational Study. *European Journal of Medical and Health Sciences.* 15 Dec 2020. doi:10.24018/ejmed.2020.2.6.599, <https://ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/599>.
  38. Elgazzar A, Basma H, Shaimaa Abo Y, Basma H, Mohy H, Hany M. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square.* 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-100956/v1 <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>
  39. Niaee MS, Nematollah G, Peyman N, Abbas A, Leila Z, Amir J, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square.* 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>
  40. Procter BC, Ross C, Pickard V, Smith E, Hanson C, et al. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Reviews in Cardiovascular Medicina.* 2020; 21 (4): 611-614. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.260
  41. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Jan; 57(1): 106248. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106248. Epub: 2020 Nov 28. PMID: 33259913; PMCID: PMC7698683.
  42. Espitia HG, Munguía L, Díaz CD, López ER, Jiménez PF. Effects of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: A proof of concept study. *Biomedical Research.* 2020; 31, Issue 5. ISSN: 0970-938X (Print) | 0976-1683 (Electronic) <https://www.biomedres.info/biomedical-research/effects-of-ivermectin-azithromycincholecalciferol-combined-therapy-on-covid19-infected-patients-a-proof-of-concept-study-14435.html>
  43. Hill A. On behalf of the International Ivermectin Project Team. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square.* PrePrint. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>
  44. Tess L. Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Disponible en: <https://covid19.cdmx.gob.mx/storage/app/media/Articulos/Ivermectin%20reducesthe%20risk%20of-death%20from%20COVID-19.pdf>
  45. Chamie J. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC). Prevention & Treatment Protocols for COVID-19. *Epidemiologic Analyses on COVID-19 and Ivermectin.* Disponible en: <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/epidemiologic-analyses-on-covid19-and-ivermectin/>
  46. U. S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov.* Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
  47. Organización Panamericana de la Salud. Recomendación sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. 22 de junio del 2020.

Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52379/OPSIMSCDECOVID-19200033\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52379/OPSIMSCDECOVID-19200033_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

48. The Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 17 February 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-0003. [www.paho.org/coronavirus](http://www.paho.org/coronavirus).
49. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [23/02/2021].
50. Gobierno de la Ciudad de México. Secretaría de Salud. ADIP. Covid19. Evidencia científica sobre el uso de ivermectina para Covid-19 Publicado el 23 Enero 2021. Disponible en: <https://covid19.cdmx.gob.mx/comunicacion/nota/evidencia-cientifica-sobre-el-uso-de-ivermectina-para-covid-19>
51. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Análisis breve de la evidencia y recomendaciones sobre el uso de Ivermectina en COVID-19; 2021. Disponible en: <https://covid19.cdmx.gob.mx/storage/app/media/Articulos/revision-de-ivermectina-corregida13ene20.pdf>
52. Olavarria A. Estrategia de Tratamiento Temprano. Una mirada distinta para enfrentar el Covid-19. Estrategia de Tratamiento Temprano Covid-19” con Ivermectina. Disponible en: <https://tratamientotemprano.org/ivermectina/>
53. Van KG. Organización Mundial de la Salud (OMS). Conferencia de Prensa. Ivermectina: OMS espera los resultados de su propia evaluación. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/ivermectina-oms-espera-los-resultados-de-su-propia-evaluacion-en-6-semanas-48846>. [http://bit.ly/IVER\\_OMS17](http://bit.ly/IVER_OMS17)

## Síndrome de Mirizzi, patología poco frecuente en pediatría. Presentación de un caso clínico

### Mirizzi syndrome rare pathology in pediatrics. Presentation of a clinical case

Brenda Yolanda Moreno-Denogean<sup>1</sup>

Ángel Cabral-Martínez<sup>2</sup>

María del Rocío Blanco-Mancilla<sup>3</sup>

#### RESUMEN

El síndrome de Mirizzi es ocasionado por un cálculo impactado en la bolsa de Hartmann o el conducto cístico, con obstrucción parcial o completa de la vía biliar principal. Se reporta en 0.7 a 3% en pacientes con litiasis vesicular, con predominio en mujeres. Es una entidad rara vez reportada en pacientes pediátricos. El síndrome de Mirizzi representa un gran reto diagnóstico, sin embargo, la conciencia y el reconocimiento de este síndrome es esencial para una intervención segura. Reportamos el caso clínico de femenina de 16 años de edad con 2 meses de dorsalgia, a quien se le diagnosticó con síndrome de Mirizzi por Colangio Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE).

**Palabras clave:** Mirizzi, colestasis, coledocistitis, fístula colecistobiliar.

Fecha de recepción: 6 septiembre de 2020

Fecha de aceptación : 6 de febrero de 2021

1 Servicio de Cirugía. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2 Hospital San José de Hermosillo Sonora

3 Hospital Infantil del Estado de Sonora

Responsable de correspondencia: Servicio de Cirugía Pediátrica, tercer piso. Calle Reforma 355, Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora. Teléfono: 6621264564. Correo electrónico: bmoreno\_denogean@hotmail.com

**ABSTRACT**

Mirizzi syndrome is caused by an impacted gallstone on Hartmanns pouch or cystic duct, with partial or complete obstruction of the main bile duct. It is reported in 0.7 to 3% in patients with cholelithiasis, predominantly in women. It is a pathology uncommonly reported in pediatric patients. To diagnose Mirizzi syndrome represents a great challenge. However, awareness and recognition of this syndrome is essential for safe intervention. We report the clinical case of a 16-year-old woman, who is diagnosed with Mirizzi syndrome by endoscopic retrograde cholangio pancreatography (ERCP).

**Keywords:** Mirizzi, obstructive jaundice, cholelithiasis, cholecystobiliary fistula.

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Mirizzi es una inflamación aguda y crónica ocasionada por un cálculo impactado en la bolsa de Hartmann o el conducto cístico, con obstrucción parcial o completa de la vía biliar principal; a medida que el proceso inflamatorio avanza, puede producir necrosis e, incluso, fistula biliar interna<sup>1</sup> (figura 1). La fisiopatología del síndrome de Mirizzi ha sido descrita por varios autores, quienes establecen la secuencia de eventos a partir del impacto del cálculo en el conducto cístico. Esto produce la obstrucción mecánica de la vía biliar principal hasta la erosión a través de la pared vesicular, formando una fistula colecistobiliar, estos hallazgos explican las diferentes clasificaciones<sup>1</sup> (figura 2). Se reporta en 0.7 a 5.7% en pacientes con litiasis vesicular, con un predominio de hasta 70% en mujeres.<sup>1,2</sup> Fue descrito por primera vez en 1948 por Mirizzi, clínicamente caracterizado por colestasis intermitente o persistente.<sup>3</sup> Es una entidad rara vez reportada en paciente pediátricos, nuestra investigación al respecto solo encontró 5 artículos publicados, ninguno de ellos en México.

El síndrome de Mirizzi representa un gran reto diagnóstico, ya que el estudio de elección para litiasis vesicular es el ultrasonido, no obstante, para este tipo de complicación aporta muy pocos datos; tiene una sensibilidad de solo 27%.<sup>4</sup> Sin embargo, la conciencia y el reconocimiento de este síndrome es esencial para una intervención segura.

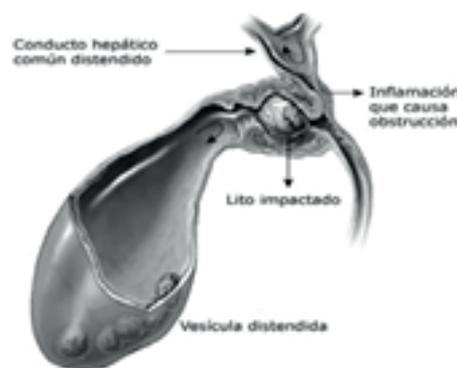


Figura 1. Dibujo donde se muestran las características del síndrome de Mirizzi. Fuente: extraído de Galiano (2016).

	Colecistitis crónica	Compresión extrínseca de la vía biliar principal	Fistula colecistocolédocal			Fistula colecistoentérica
Estadios						
McSherry y otros	1982	Tipo I	Tipo II			
Csendes y otros	1989	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
Csendes y otros	2007	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V

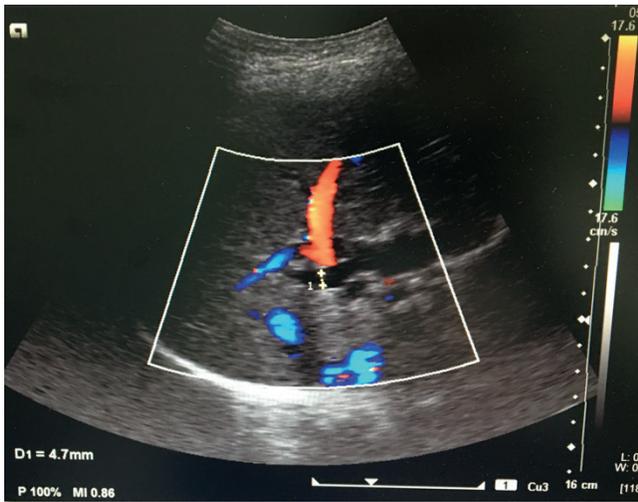
Figura 2. Clasificación del síndrome de Mirizzi. Fuente: Galiano (2016).

**CASO CLÍNICO**

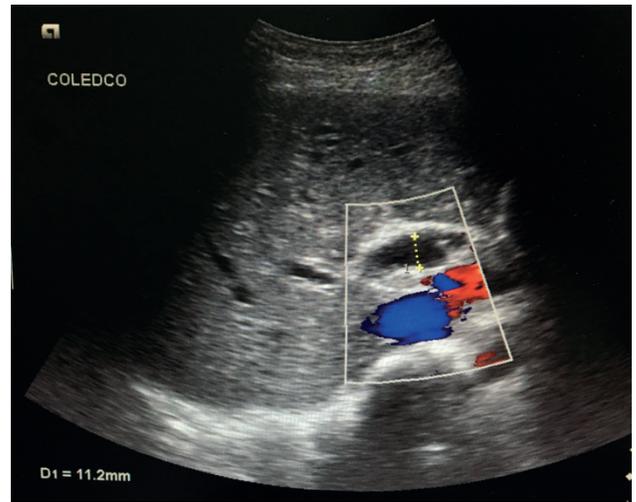
Se trata de paciente femenina de 16 años de edad con antecedente de dorsalgia de 2 meses de evolución, manejada con analgésicos. Refería haber iniciado 2 semanas previas con vómito y diarrea, recibió manejo para cuadro enteral de etiología viral sin mejoría; a los 5 días de iniciado el tratamiento, presentó ictericia, lo que

llevó a sospecha de hepatitis y se le realizó ultrasonido abdominal (USG), éste reportó lito único de 1 cm a nivel de colédoco, por lo que fue enviada a nuestro hospital. A su ingreso presentó tinte icterico, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen plano, blando, depresible, doloroso en hipocondrio derecho, signo de Murphy positivo, peristalsis audible, resto negativo. Sus exámenes de laboratorio a su ingreso: leucocitos de 7,300 u/L, neutrófilos 68.2%, linfocitos 20.2%, hemoglobina 12.2 g/dl, hematocrito 37.3%, plaquetas 213,000 u/L, bilirrubina total 4.74 mg/dl, bilirrubina directa 4.07 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.67 mg/dl, TGO 138 UI/L, TGP 333 UI/L, fosfatasa alcalina 197 u/L, amilasa 47 u/L, lipasa 61 U/L, colesterol 219 mg/dl, triglicéridos 127 mg/dl, TP 14.1 s, TTP 28.3 s. Fue solicitado USG en nuestra unidad, ya que no se contaba con imágenes del que se refería en la nota de traslado; se reportó con dilatación de la vía biliar intra y extrahepática midiendo hasta 4.7 mm, con trayectos vasculares de características habituales, vena porta de calibre habitual, colédoco de 11.2 mm con lito de 9 mm. Vesícula biliar de morfología y topografía habitual, pared delgada, con lito de 6.8 mm (figura 3). Se realizó CPRE, donde se observó ámpula de Vater de aspecto macroscópico normal, colédoco distal delgado y en unión con cístico una importante compresión con una considerable dilatación proximal; la imagen sugería lito impactado, o bien, compresión por síndrome de Mirizzi, por vía biliar distal delgada, se colocó endoprótesis 10 fr de 7 cm de longitud y se obtuvo buen drenaje (figura 4). Se tomaron pruebas de función hepática a las 24 horas de CPRE y se reportó bilirrubina total en 2.3 mg/dl, bilirrubina directa 1.97 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.33 mg/dl, TGO 61 UI/L, TGP 184 UI/L, fosfatasa alcalina 177 U/L, amilasa 623 U/L, lipasa 1407 U/L. A las 48 horas post CPRE se realizó colecistectomía laparoscópica con 4 puertos, se observó bolsa de Hartmann adherida a cístico “ensanchado”, además, se identificaron 2 arterias císticas, una de ellas anterior, y se ligaron ambas con doble grapa proximal y 1 distal. Se abrió cístico y se realizó exploración de vía biliar, sin encontrar lito en la misma. Asimismo, se revisó vesícula biliar y se encontró

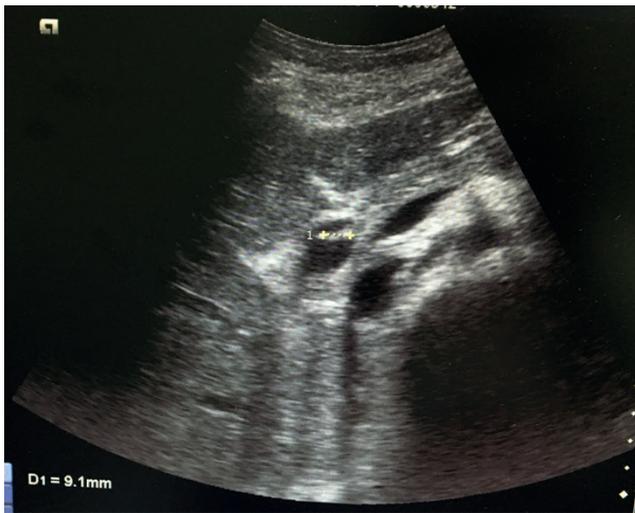
lito de aproximadamente 1 cm en cuello, se dio punto transfixivo con seda para ligar cístico con seda del 1 y reducirlo en tamaño para posteriormente colocar grapa para reforzar. Se procedió a realizar la disección de la vesícula del lecho hepático sin complicaciones, se colocó drenaje (figura 5). Paciente reinició vía oral a las 12 horas posteriores a su cirugía, con buena evolución, a las 48 horas de la cirugía presentó sangrado a través de herida donde estaba colocado el drenaje, se decidió retirar drenaje y dar punto de afrontamiento, se egresó a los 5 días postquirúrgicos sin complicaciones. Acudió a su cita de control a la semana para retiro de puntos con buena evolución. A los 18 días del postoperatorio fue internada en su ciudad de origen por presentar cuadro de dorsalgia, dolor abdominal y vómito, se niega ictericia, pruebas de función hepática en esa ocasión con bilirrubina total de 1.97 mg/dl, a expensas de bilirrubina directa en 1.08 mg/dl, TGO 203 UI/L, TGP 97 UI/L, fosfatasa alcalina 162 U/L, DHL 648 U/L, amilasa 91 U/L, lipasa 100 U/L. Se realizó ultrasonido y se reportó vía biliar intra y extra hepática normal; se egresó a domicilio con manejo analgésico. Paciente reingresó a las 8 semanas para realizar CPRE de control, durante estudio no se encontró endoprótesis, por lo que se supuso autoexpulsión de la misma, así también se mencionó que al aplicar contraste se observó colédoco de calibre normal, sin defectos de llenado que sugiriera litiasis, vaciamiento adecuado. No se manipuló conducto pancreático (figura 6). A los 5 meses, paciente nuevamente reingresó por ictericia; se realizó nueva CPRE la cual reportó colédoco dilatado y un defecto de llenado móvil, correspondiente a un cálculo. Se amplió esfinterotomía, sin incidentes, con salida de material purulento; se introdujo canastilla de Dormia y bajo control fluoroscópico se atrapó lito y se extrajo, al final adecuado vaciamiento, colédoco delgado y no más defectos de llenado (figura 7). Paciente actualmente a 3 años de seguimiento se encuentra en buen estado de salud, ya sin cuadros de dolor ni ictericia.



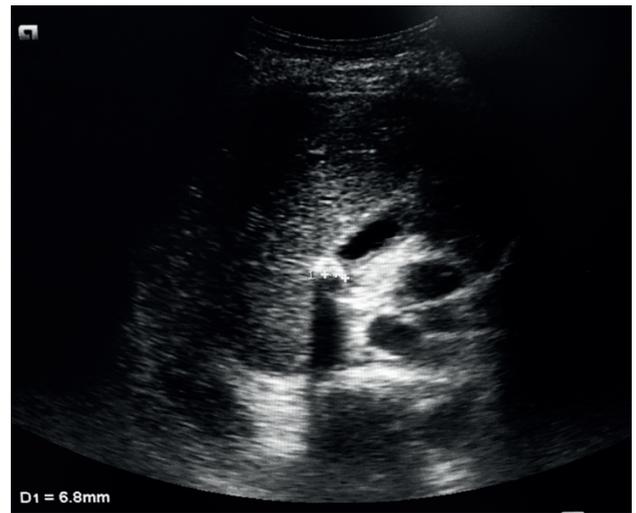
a. Vía biliar dilatada



b. Colédoco

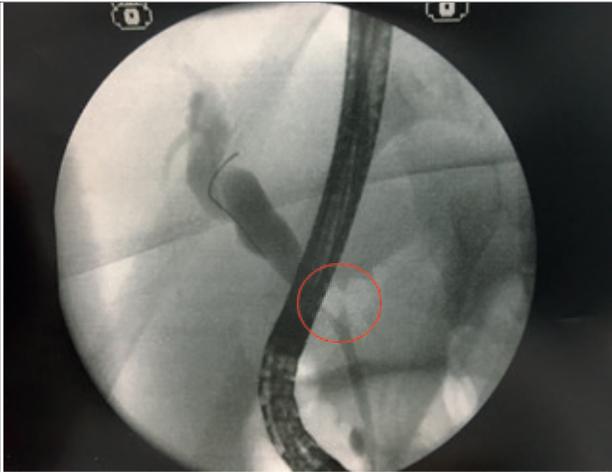


c. Lito al interior del colédoco

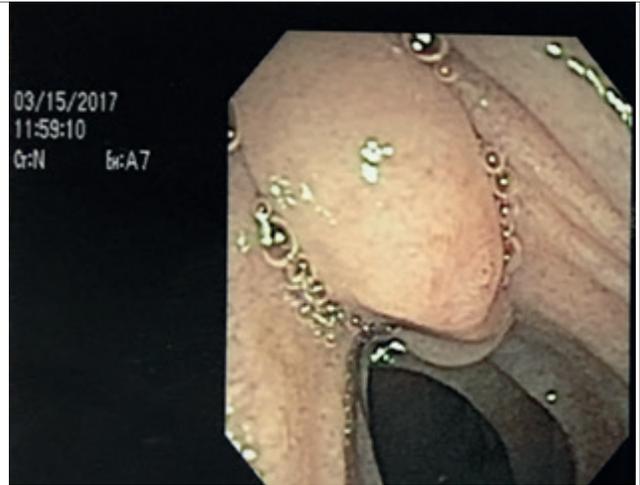


d. Lito al interior de la vesícula

Figura 3. Imágenes de ultrasonido al ingreso.



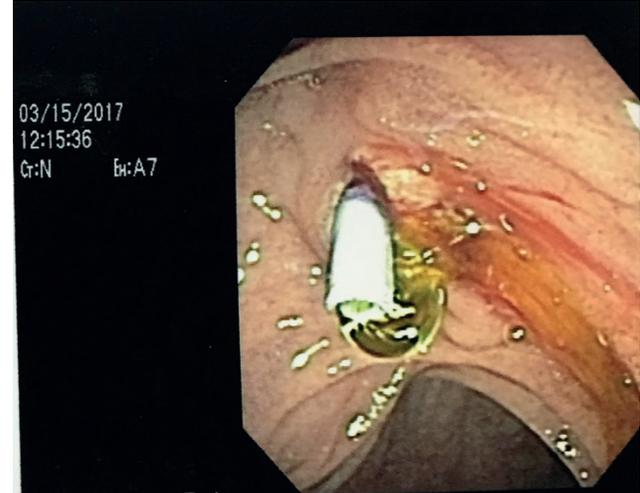
a. Defecto de llenado en unión de cístico y colédoco, el cual sugiere Síndrome de Mirizzi. Vía biliar proximal dilatada.



b. bÁmpula de Váter de aspecto normal



c. Colocación de endoprótesis



d. Drenaje biliar

Figura 4. CPRE inicial

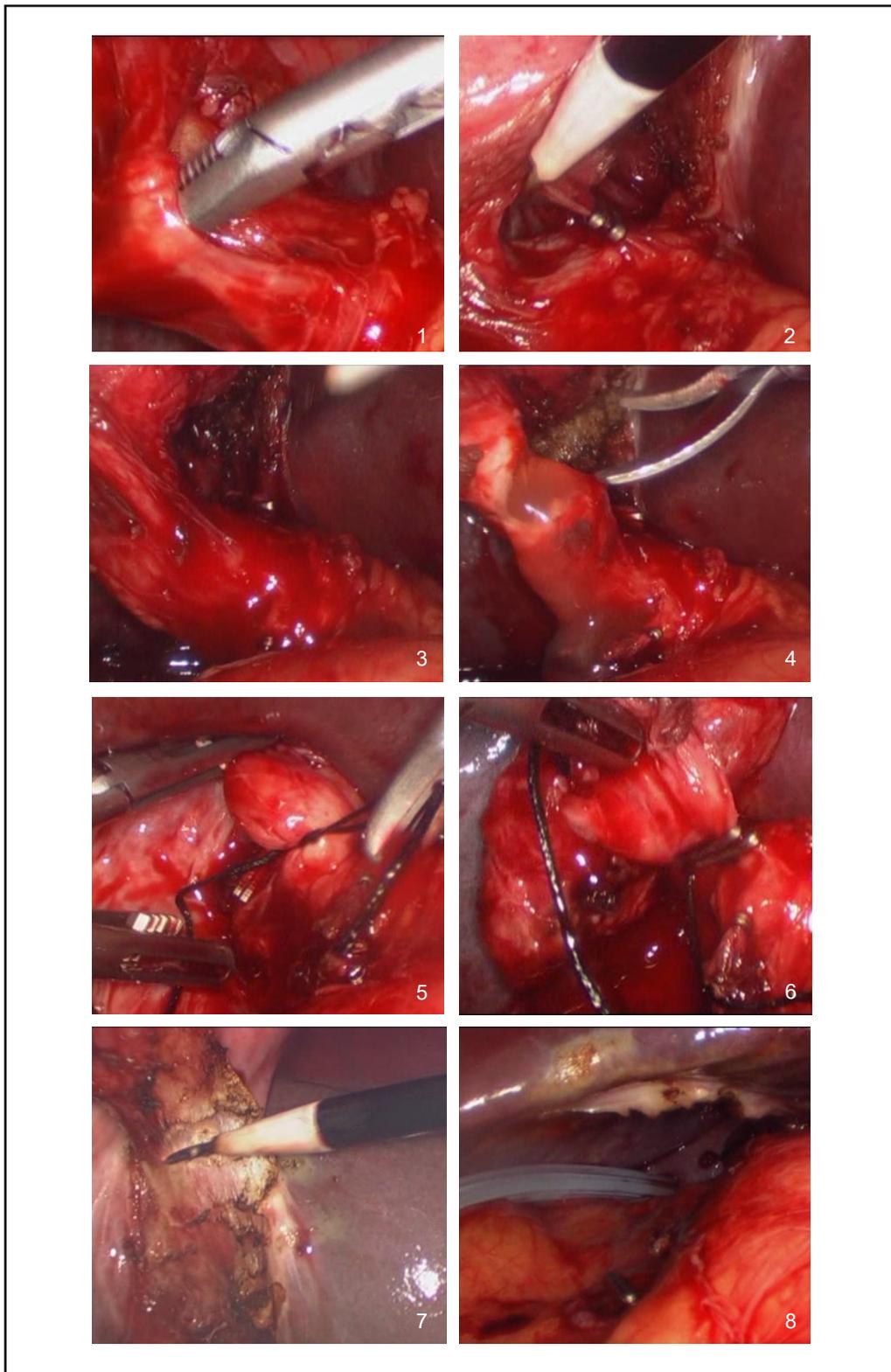


Figura 5. Imágenes del procedimiento quirúrgico. 1) Arteria cística anterior, 2) Arteria cística posterior ligada, 3) se observa bolsa de Hartman adherido a conducto cístico "ensanchado", 4) se decide seccionar cístico para realizar exploración de vía biliar, 5) Se realiza ligadura de cístico con seda 2-0, 6) se colocan dos grapas en cístico proximal, 7) se realiza disección vesícula biliar de lecho hepático, 8) se coloca drenaje tipo Blake.



Ámpula de Vater normal, se canula y se refiere vía biliar normal, no se encuentra endoprótesis colocada 4 semanas antes

Figura 6. CPRE de control a las 8 semanas



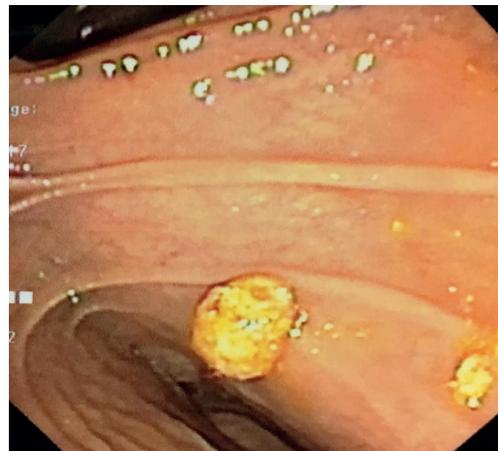
a. Canulación de ámpula de Vater con salida de líquido purulento



b. Postesfinterotomía



c. Extracción de cálculo con canastilla



d. Cálculo ya en duodeno

Figura 7. CPRE a los 5 meses por nueva obstrucción.

## DISCUSIÓN

En el síndrome de Mirizzi es una complicación crónica de la litiasis vesicular. De acuerdo con estudios recientes, la edad media de presentación es de 62 años (rango de 19-86 años).<sup>2</sup> La prevalencia del Síndrome de Mirizzi en pacientes que van a ser operados de colecistectomía es baja, en rangos de 0.06% a 2.7%.<sup>3,5</sup>

El diagnóstico clínico preoperatorio es bastante difícil. El dolor es la presentación más común reportada en 54-100% de los pacientes, seguido de ictericia en 24-100% de los pacientes.<sup>7</sup> El ultrasonido tiene una sensibilidad de 23-46% para detectar el síndrome de Mirizzi; algunos hallazgos sugestivos son la vesícula pequeña y contraída, litos en el conducto cístico, dilatación intrahepática y dilatación proximal del conducto extrahepático, litos en colédoco y calibre normal. La tomografía computada tiene una sensibilidad similar al ultrasonido.<sup>7</sup> La CPRE es el método más confiable para el diagnóstico de este síndrome, es el estándar de oro.<sup>7</sup>

A pesar de lo exitoso de la colecistectomía laparoscópica como abordaje de mínima invasión en patología de litiasis vesicular, el síndrome de Mirizzi continúa siendo un reto, tanto para abordaje abierto como por robótica, debido a lo distorsionado de la anatomía del triángulo hepatocístico.<sup>8</sup>

Mc Sherry y colaboradores propusieron 2 tipos de síndrome de Mirizzi: ya sea simple compresión del conducto hepático común o con fístula colecistobiliar.<sup>1,9</sup> En nuestro caso, la CPRE fue realizada de manera preoperatoria por la advertencia de signos de obstrucción biliar; se diagnosticó el síndrome de Mirizzi y se colocó una endoprótesis en colédoco, lo que protegía la vía biliar y a la paciente de una lesión del mismo. En consecuencia, a las 48 horas fue posible realizar colecistectomía por vía laparoscópica, sin complicaciones.

A pesar de que el síndrome de Mirizzi es una patología rara en etapas pediátricas, cada vez vemos más patología de litiasis vesicular en menores de edad, por tanto, debemos mantener en mente que ante una pre-

sentación de obstrucción de vía biliar, este puede ser un diagnóstico diferencial, así como también debe considerarse la posibilidad de daño de la vía biliar iatrogénico durante la cirugía.

## CONCLUSIÓN

La patología litiásica vesicular años atrás solía ser una patología casi exclusiva de pacientes adultos, sin embargo, cada vez es más común encontrar pacientes pediátricos con patología de obstrucción de la vía biliar por litos. El síndrome de Mirizzi es una patología muy poco frecuente, empero, debe tenerse en cuenta ante un paciente con colestasis intermitente o persistente en quien se evidencia la obstrucción por litos, y siempre se debe realizar un abordaje completo con todos los estudios necesarios para tomar las decisiones correctas con el fin de realizar una intervención segura. La CPRE siempre será el estudio más confiable, el que nos dará el diagnóstico, aunque la resolución de la patología será quirúrgica, siendo el estándar de oro la colecistectomía laparoscópica.

## REFERENCIAS

1. Galiano Gil J. El síndrome de Mirizzi, un desafío para el cirujano. *Revista Cubana de Cirugía*. 2016; (55): 151-163.
2. Prada-Arias M, Vázquez-Castelo J, Blanco-Lobato P, Gómez-Veiras J, Montero-Sánchez M, Vieito-Fuentes J. Exceptional Mirizzi syndrome in a young child: A laparoscopic approach. *Jour Pedia Sur CASE REPORTS*. 2014; (2): 446-449.
3. Tuncer AA, Yilmaz S, Yavuz M, Çetinkurşun S. Minimally Invasive Treatment of Mirizzi Syndrome, a Rare Cause of Cholestasis in Childhood. *Hindawi Publishing Corporation*. 2016; 1-3.
4. Kaya D, Karcaaltincaba M, Akhan O, Uslu N, Haliloglu M. MRCP diagnosis of Mirizzi syndrome in a paediatric patient: importance of T1-weighted gradient echo images for diagnosis. *Pediatric Radiology*. 2006; (36): 980-982.

5. Erben Y, Benavente-Chenhalls L, Donohue J, Que F, Kendrick M, Reid-Lombardo K, et al. Diagnosis and Treatment of Mirizzi Syndrome: 23-Year Mayo Clinic Experience. *Jour Amer Col Surg*. 2011; (213): 114-119.
6. Kulkarni S, Hotta M, Sher L, Selby R, Parekh D, Buxbaum J, et al. Complicated gallstone disease: diagnosis and management of Mirizzi syndrome. *Surgical Endocopy*. 2016; (31): 2215-2222.
7. Kamalesh N, Prakash K, Pramil K, George T, Sylesh A, Shaji P. Laparoscopic approach is safe and effective in the management of Mirizzi syndrome. *Jour Min Acce Surg*. 2015; (11): 246-250.
8. Testini M, Sgaramella L, De Luca G, Pasculli A, Gurrado A, Biondi A, et al. Management of Mirizzi Syndrome in Emergency. *Jour Laparoend & Adv Surg Tech*. 2016; (27): 28-32.
9. 11. Masih I, Moorehead R, Caddy G. Mirizzi's syndrome: a diagnostic dilemma. *Irish Jour Med Scie*. 2020; (180): 893-895.

# Sarcoma indiferenciado embrionario hepático en la infancia

## Undifferentiated embryonal hepatic sarcoma in childhood

Ever Amilcar Fing-Soto<sup>1</sup>  
Brenda Esther Vázquez-López<sup>2</sup>  
Gilberto Covarrubias-Espinoza<sup>3</sup>  
Clarissa Carrillo-Camacho<sup>4</sup>  
Fernando Du Pond-de la Garza<sup>5</sup>

### RESUMEN

Los tumores hepáticos son una enfermedad rara, ocupan 0.5 a 1% de las estadísticas en oncología pediátrica; de ellos, los más comunes son el hepatoblastoma y el carcinoma hepático, y entre los más raros se encuentra el sarcoma indiferenciado embrionario. Estos tumores tienen una incidencia de 2-3/100.000 casos nuevos al año;- corresponden a <1% de todos los tumores malignos y a 2% de la mortalidad por cáncer. Se originan a partir de los tejidos mesenquimales, más frecuentemente en extremidades (40%, predominio en inferiores), tronco (15-20%), cabeza y cuello (10%) y retro peritoneo; los sarcomas viscerales son menos frecuentes (hígado, útero, etc.). En este artículo se reporta un caso de un paciente pediátrico con sarcoma indiferenciado embrionario de un hamartoma mesenquimal hepático.

**Palabras clave:** sarcoma indiferenciado embrionario, pediatría, hamartoma hepático.

Fecha de recepción: 22 octubre de 2020

Fecha de aceptación : 30 marzo de 2021

- 1 Oncólogo Pediatra. Hospital General Celaya, Guanajuato México.
- 2 Patóloga Clínica. Hospital General Celaya, Guanajuato México.
- 3 Jefe de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil del Estado de Sonora, México.
- 4 Medico Privado. Celaya Guanajuato, México.
- 5 Médico Interno de Pregrado. Universidad Latina de México. Guanajuato México.

Correspondencia. Dr. Ever Amilcar Fing Soto. Hospital General Celaya, Guanajuato. Víctor Lizardi y Juan B. Castelazo, Col. Valle del real Tel (416) 18 29 305 correo electrónico: amilcarfing@hotmail.com

## ABSTRACT

Soft tissue hepatic tumors are a rare disease, the most common being hepatoblastoma and liver carcinoma. Other tumors of this group include embryonic undifferentiated sarcoma, angiosarcoma, among others. These tumors have an incidence of 2-3 / 100,000 new cases per year. Corresponding to 1% of all malignant tumors and 2% of cancer mortality. They originate from the mesenchymal tissues of limbs (40%, predominantly in the lower), dorso (15-20%), head and neck (10%) and retroperitoneum; visceral sarcomas are less frequent (uterus, liver). This article reports a case of a pediatric patient with undifferentiated embryonic sarcoma of a liver mesenchymal hamartoma.

**Keywords:** embryonic undifferentiated sarcoma, liver mesenchymal hamartoma.

## INTRODUCCIÓN

El sarcoma indiferenciado embrionario es el tercer tumor maligno más común en la infancia, precedido del tumor de Wilms y el Neuroblastoma.<sup>1</sup> Estos tumores tienen una incidencia de 2-3/100.000 casos nuevos al año, es decir, implican 1% de todos los tumores malignos y 2% de la mortalidad por cáncer. Se originan a partir de los tejidos mesenquimales.<sup>1,2,4,6</sup>

### Caso clínico

Masculino de 7 años de edad, derivado de medio urbano, con diagnóstico de referencia hamartoma hepático, se cuenta con antecedentes heredofamiliares positivos para diabetes, síndrome de Down, cáncer (leucemia aguda linfoblástica) e hipertensión arterial. APNP: producto de la gestación 2, embarazo normal a término, peso al nacer 3,400 gr, nació por cesárea, sin datos de asfixia, fue alimentado al seno materno 2 semanas, cuenta con vacunas completas para la edad, sin antecedentes personales patológicos. Presenta cuadro clínico de 1 mes de evolución con dolor abdominal tipo cólico, astenia, adinamia, hiporexia, náuseas, fiebre de 38.5°C. Exploración física eso: 20 kg; talla: 120 cm. Tranquilo, activo, reactivo, coloración adecuada de piel y tegumentos, orofaringe normal, cuello sin adenopatías, cardiorrespiratorio sin alteración, abdomen distendido a expensas de masa abdominal localizada en hipocondrio derecho, indurada, dimensiones de 10x10 centímetros, con red venosa colateral, fosas renales libres, sin datos de alarma abdominal, área genital normal, extremidades íntegras, llenado capilar 2 seg. Estudios complementarios: ultrasonido abdo-

minal con colección hepática de 391 cc (véase imagen 1). Tomografía de abdomen con presencia de tumor dependiente del lóbulo izquierdo del hígado de 12 x 5 cm (véase imagen 2).

Biometría hemática: Hb 10.7gr/dl leucocitos 13050mm<sup>3</sup>; neutrófilos absolutos 9010 mm<sup>3</sup>; plaquetas 86000 mm<sup>3</sup>; DHL 455 U/L, AFP 1.35 ng/mL; TP 14.3seg. TTP 31seg. Fue intervenido quirúrgicamente para toma de biopsia insicional con diagnóstico de hamartoma hepático, posteriormente, se envió a Hospital Civil de Guadalajara para resección con diagnóstico confirmatorio de sarcoma indiferenciado embrionario hepático con infiltración linfática y vascular positiva. Recibió radioterapia 5 Gy en 25 sesiones a lecho tumoral abdominal. Recibió quimioterapia a dosis convencional para sarcoma con las siguientes drogas: Vincristina 1.5 mg, ciclofosfamida 2200 mg, doxorubicina 30mg. Presentó recaída a pulmón a los 7 meses de tratamiento con mala respuesta a segunda línea de quimioterapia, y se refirió al servicio de cuidados paliativos.

### Descripción macroscópica

Se recibió muestra referida como hígado, en un frasco. Se observó tejido de forma irregularmente ovoide con peso de 1,200gr y medida total de 20x13x5.5cm. Con superficie rugosa, opaca, color café claro con áreas violáceas, de consistencia blanda y algunas zonas semifirmes. Al corte, se observó una lesión quística de 10x6x4cm heterogénea, de color café violáceo, con salida de escaso líquido seroso claro y de consistencia friable; adyacente a esta lesión encontramos una zona extensa de fibrosis,

de 10x9x4cm, con superficie rugosa, opaca, color blanquecino, con aspecto nodular y consistencia semifirme, además de tejido remanente de 13x7x3cm, con superficie rugosa, opaca, homogénea, de color café claro y consistencia blanda. Se procesaron cortes representativos de la muestra en el siguiente orden para su estudio histológico: 1-2) zona quística, 3) transición, 4) zona fibrosis, 5) límite quirúrgico con tejido remanente.

**Descripción microscópica**

*Producto de resección hepática:*

Estudio positivo para malignidad, lesión mesenquimal compatible con sarcoma indiferenciado embrionario originado de un hamartoma mesenquimal hepático, tamaño de lesión: 10x6x4cm, límite de sección quirúrgica libre de neoplasia, infiltración linfática y vascular identificada (véase figuras 1 y 2).

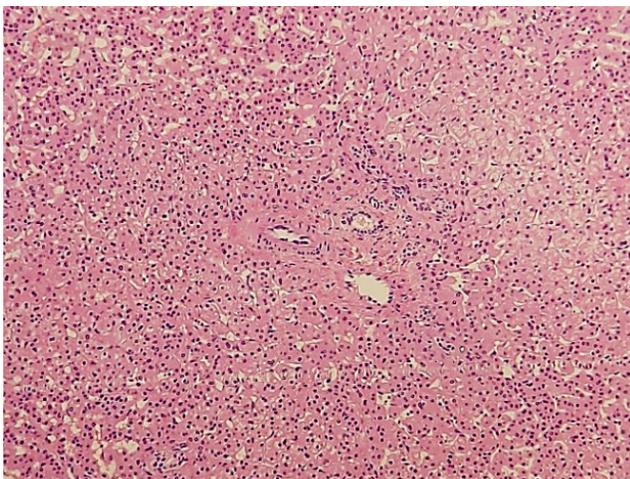


Figura 1. Células pequeñas con núcleos redondos y algunos nucléolos visibles.

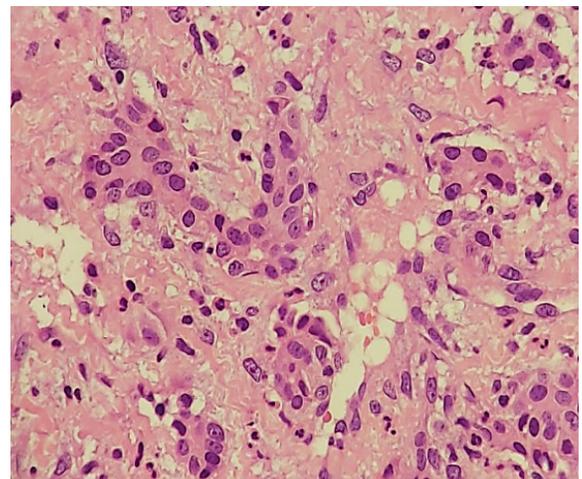


Figura 2. Células pequeñas con núcleos redondos y algunos nucléolos visibles.

**Descripción radiológica**



Imagen 1. Ultrasonido, masa heterogénea, ovalada de predominio sólido y con algunas aéreas quísticas con diámetro máximo de 10 cm. Fuente: cortesía Dr. Agustín González Maldonado, Médico radiólogo.

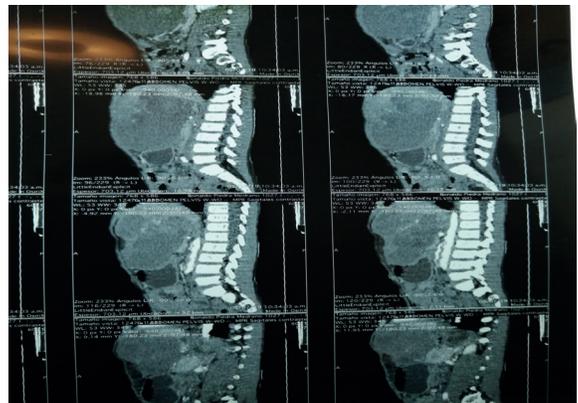


Imagen 2. Sagital de tomografía en fase contrastada, masa hipodensa, septada, de pared gruesa y reforzamiento de la misma a la aplicación medio de contraste Fuente: cortesía Dr. Agustín González Maldonado, Médico radiólogo.

## DISCUSIÓN

El sarcoma embrionario indiferenciado es un tumor raro, maligno, de difícil diagnóstico y diferenciación respecto de otros tumores, con mayor presentación en pacientes menores de 10 años, sin predilección por el sexo, con presentación típica en lóbulo derecho, de aproximadamente 15cm +/- 6cm, y predominante mal pronóstico. Este tumor ocupa el segundo lugar dentro de los tumores de hígado en la infancia, seguido del hepatoblastoma.<sup>1,2,3,4</sup> Las manifestaciones clínicas son poco específicas: principalmente a dolor abdominal en hipocondrio derecho o epigastrio, fiebre, vómito, estreñimiento y la aparición de un tumor abdominal. El tumor puede hacer metástasis a pulmón y serosas. Normalmente no hay alteraciones en marcadores tumorales o pruebas de función hepática. Los datos radiológicos son inespecíficos, siendo la resonancia magnética nuclear el estudio con mayor sensibilidad y especificidad, pues presentados como engrosamiento del borde periférico o pseudocápsula, éste normalmente será hipointenso en T1 y T2, además de que puede detectar invasión vascular, obstrucción biliar o adenopatías.<sup>5</sup> El diagnóstico definitivo es mediante estudio histopatológico con tinción de ácido per-yódico de schiff-diastasa; en cuanto al inmunohistoquímica, el marcador que se presenta más comúnmente es CD56 y éste es por exclusión de otros sarcomas no rhabdomyosarcomas.<sup>7,8</sup> La base del tratamiento es la resección quirúrgica del tumor, acompañado de quimioterapia pre y post resección y radioterapia.<sup>5,6</sup>

Consideramos de importancia el reporte de este caso por la baja incidencia de sarcomas indiferenciados en pediatría, lo que puede dificultar el tratamiento diagnóstico y pronóstico, la resección primaria completa del tumor y la sensibilidad a la radioterapia son estrategias terapéuticas importantes para el control local de la enfermedad, lo que se dificulta en casos de gran tamaño como el presentado; además, la rareza del tumor en la casuística pediátrica dificulta ensayos clínicos de quimioterapia específicos para este tumor, por ende, es difícil conside-

rar un protocolo específico de tratamiento, lo cual afecta a la supervivencia.

## REFERENCIAS

1. López-Pousa AA. Tratamiento de los sarcomas de partes blandas. Sant Pau, Barcelona. 2003; 145-153.
2. Govind B, Chavhan, Iram Siddiqui, Katrina M, Ingle, Abha A, Gupta. Rare malignant liver tumors in children. *PedOncol Imag.* 2019; 49:1404-1421.
3. Wu CH, Chiu NC, Yeh YC, Kuo Y, Yu SS, Weng CY, et al. Uncommon liver tumors. *Medicine.* 2016;95(39): e4952.
4. Putra J, Ornvold K. Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver: A Concise Review. *ArchiPat Lab Med.* 2015; 139(2): 269-273.
5. Gabor F, Franchi-Abella S, Merli L, Adamsbaum C, Pariente D. Imaging features of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a series of 15 children. *Pedia Radio.* 2016; 46(12): 1694-1704.
6. Apellaniz-Ruiz M, Segni M, Kettwig M, Glüer S, Pelletier D, Nguyen VH, et al. Mesenchymal Hamartoma of the Liver and DICER1 Syndrome. *New Engl JourMed.* 2019; 380(19): 1834-1842.
7. Ismail H, Dembowska-Bagińska B, Broniszczak D, Kalicinski P, Maruszewski P, Perek D. Treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in children— single center experience. *JourPed Surg.* 2013. 48:2202–2206.
8. Pérez-Gómez RM, Herrera-Medina H, De León-Bojorge B, Ortiz-Hidalgo C. Sarcoma indiferenciado embrionario del hígado. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de ocho casos con énfasis en el diagnóstico diferencial con tumores intraabdominales en niños y adultos jóvenes. *PatologRev Latino.* 2011; 49(1):25-32.

## Taurodontismo e incisivos laterales en clavija e hipodoncia asociados con un síndrome sistémico

### Taurodontism and peg lateral incisors and hypodontia associated with systemic syndrome

Gerardo Rivera-Silva<sup>1</sup>  
Miguel Guerrero-Ferreira<sup>2</sup>  
Aarón Morín-Juárez<sup>1</sup>  
Sofía González-Garza<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El síndrome Witkop es un padecimiento autosómico dominante con una incidencia estimada de 2/10,000 nacimientos, cuya afectación es exclusiva de dientes y uñas. Se presenta el caso clínico de escolar femenino de 9 años que acudió a la consulta por problemas de caries. Identificándose anomalías en diferentes piezas dentarias, como los incisivos laterales maxilares en clavija, caninos con erupción ectópica, ausencia de premolares mandibulares, que fueron validadas con el estudio radiológico; asimismo, se identificó hipotaurodontismo en premolares superiores bilaterales. Adicionalmente, se detectó que las uñas de los pies eran muy delgadas y quebradizas.

**Palabras clave:** Síndrome de Witkop; Dientes; Uñas, Herencia autosómica dominante.

Fecha de recepción: 23 de noviembre de 2020

Fecha de aceptación : 20 de marzo de 2021

1 Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

2 Facultad de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Gerardo Rivera Silva MD, PED, PhD. Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, Av. Morones Prieto 4500 Pte., 66238, San Pedro Garza García N.L., México. Tel.:

8182151446. Correo-electrónico: geradorivera88@gmail.com

## ABSTRACT

Witkop syndrome is a rare and benign autosomal dominant illness that often goes unnoticed due to dental and nail involvement. The clinical case of a 9-year-old female who came to the clinic due to caries problems is presented. However, abnormalities were identified in different teeth, such as maxillary peg lateral incisors, canines with ectopic eruption, absence of mandibular premolars and the radiological study confirmed these findings, as well as the presence of hypotaurodontism in bilateral upper premolars. Also, the presence of thin and brittle toenails was detected.

**Keywords:** Witkop syndrome; Teeth; Nails; Autosomal dominant disease.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome Witkop es una displasia ectodérmica, que se caracteriza por oligodontia y disgenesia ungueal y que en este caso particular se ven comprometidos las uñas y los dientes, por esta razón se conoce también como síndrome dientes-uñas.<sup>1</sup> La forma de transmisión es autosómica dominante y la mutación heterocigótica es en el gen *MSX1* (4p16.1). Su incidencia es de 1-2 de cada 10,000 nacimientos, con mayor frecuencia en los menonitas holandeses, se evidencia en el período escolar debido a que la dentición decidua persiste, y que los problemas se detectan durante la erupción de la dentición permanente, y se caracteriza por anomalías y la ausencia de piezas dentarias que pueden involucrar a los segundos molares, incisivos inferiores y caninos superiores.<sup>2</sup> Las uñas de los ortijos se presentan quebradizas, adelgazadas, o con crestas longitudinales y coiloniquia.

## CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 9 años de edad, se presenta con caries dentales de 3 meses de evolución. Sin antecedentes personales patológicos, ni heredo familiares de interés en la historia familiar. La exploración física reveló ausencia de los segundos premolares mandibulares (fig. 1A), uñas de ambos pies delgadas y quebradizas (fig. 1B). La radiografía dental panorámica evidenció hipotaurodontismo en segundos molares superiores bilaterales (fig. 1C-flechas), agenesia de los segundos premolares inferiores. Incisivos laterales maxilares en clavija (fig. 1C-asteriscos) y caninos con erupción ectópica (fig.

1C). Resto de la exploración sin anomalías detectables. Ante esta situación se realizaron los estudios de genética molecular mediante al análisis de mutación dirigida en donde el gen testado fue *MSX1*, y se identificó la mutación puntual en el mismo (4p16.1). Se diagnosticó el síndrome Witkop, el cual tiene un pronóstico bueno; y de manera inmediata se inició el tratamiento dental para las caries dentales identificadas, así como el tratamiento de ortodoncia y protésico respectivos, puesto que no tiene repercusiones sistémicas.

## DISCUSIÓN

El caso clínico presentado se corresponde a un síndrome Witkop, también conocido como síndrome dientes-uñas; es un padecimiento autosómico dominante, raro, que es diagnosticado durante la etapa escolar, debido a la permanencia de los dientes primarios o a la hipodontia en la dentición permanente. También suele presentarse anomalías en la morfología dentaria, con o sin presencia de taurodontismo, anomalía caracterizada por el ensanchamiento y distensión de la pulpa dental.<sup>3</sup> Empero, este padecimiento puede ser difícil de diagnosticar porque los defectos ungueales pueden ser insignificantes. El diagnóstico se ratifica mediante la identificación de la mutación en el gen *MSX1* localizado en el cromosoma 4p16. La expresividad de las anomalías de los dientes y las uñas, son variables e inconstantes, esto debido a la mutación S202X en *MSX1*, que es la que condiciona el síndrome.<sup>4</sup> El diagnóstico diferencial debe de realizarse con el síndrome Fried, que es la forma au-

tosómica recesiva de esta condición y se caracteriza por cabello y cejas delgadas y escasos, así como labios evertidos;<sup>5</sup> con el síndrome TOD (trico-onicodental) que es muy similar pero presenta hipohidrosis;<sup>6</sup> con el Síndrome DOOR que presenta sordera y onico-osteodistrofia asociados con retraso mental; y finalmente con el síndrome

de Curry-Hall que se asocia con polidactilia.<sup>7</sup> En general el pronóstico de esta enfermedad es bueno, y el paciente debe recibir el tratamiento dental específico que consiste en la colocación de prótesis destituibles que reemplazarán a las piezas dentarias faltantes.



Figura 1. (A) Ausencia de segundos premolares inferiores. (B) Imagen de los pies y las uñas del paciente. (C) Imagen radiológica con evidencia de hipotaurodontismo en segundos molares superiores (flechas), agenesia de segundos premolares inferiores, incisivos laterales inferiores en forma de clavijas y caninos inferiores con erupción ectópica.

**REFERENCIAS**

1. Memarpour M, Shafiei F. Witkop tooth and nail syndrome: a report of three cases in a family. *Pediatr Dermatol* 2011;28(3):281-5.
2. Ghaderi F, Hekmat S, Ghaderi R, Fardaei M. MSX1 mutation in Witkop syndrome; a case report. *Iran J Med Sci* 2013;38(2 Suppl):191-4.
3. Molano P, Molano R. Taurodontismo, amelogénesis imperfecta, anodoncia parcial, disminución de la formación radicular y tendencia al enanismo esquelético: una asociación poco usual. Reporte de un caso. *Estomatología* 2001;9(2):48-60
4. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, DePalma SR, Seidman CE, Felbor U, et al. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;69(1):67-74.
5. Sybert VP, Zonana J. Ectodermal dysplasias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*, 2nd edn. Spain: Mosby, 2008:874-80.
6. Koshiha H, Kimura O, Nakata H, Witkop CJ Jr. Clinical, genetic and histologic features of trichoonychodontal syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46(3):376-85.
7. Altug-Atac AT, Iseri H. Witkop tooth and nail syndrome and orthodontia. *Angle Orthodont* 2008;78(2):370-80

Conflictos de interés; No existen conflictos de interés que declarar por parte de los autores de este artículo.

## Coinfección congénita por *sífilis* y citomegalovirus. Reporte de caso neonatal

### Congenital co-infection by *Treponema pallidum* and cytomegalovirus A neonatal case report

Juan Pablo Yalaupari-Mejía<sup>1</sup>  
José Arrellano-Galindo<sup>2</sup>  
Javier Mancilla-Ramírez<sup>3</sup>  
Efrén González-Arenas<sup>4</sup>  
José Fernando Huerta-Romano<sup>4</sup>  
Ulises Reyes-Gómez<sup>5</sup>  
Katy Lizeth Reyes-Hernández<sup>5</sup>

Gloria Pila-Aranda<sup>5</sup>  
Manuel Ulises Reyes-Hernández<sup>5</sup>  
Nancy Carmencita Alonso-Pérez<sup>5</sup>  
Armando Quero-Hernández<sup>5</sup>  
Ulises Santiago-Valdivieso<sup>5</sup>  
Liliana Marcos-Cabrera<sup>5</sup>

#### RESUMEN

La Sífilis Congénita (SC) es una enfermedad transmitida por el *Treponema pallidum* al feto por circulación transplacentaria, usualmente a partir de la semana 20 de gestación. En el año 2019, México notificó 372 casos de dicha patología. Por otra parte, la infección por Citomegalovirus Congénita (CMVc) no es considerada de notificación obligatoria. Con estos antecedentes, reportamos el primer caso neonatal de Coinfección por T. pallidum y CMV de acuerdo con la literatura médica en español e inglés. Se trata de un Recién Nacido (RN) prematuro, que vio la luz en el Hospital de la Mujer en la Ciudad de México; gesta 1, de madre de 21 años sin control prenatal. Por vía vaginal se obtuvo producto femenino, peso 1,570 g (<PC 10); talla 39 cm (<PC 3), PC 27 cm (<PC 3), PT 26 cm, PA 26.5 cm, calificado con Apgar de 6/7 al 1 y 5 minutos de vida, por Capurro se clasificó de 34 semanas de gestación, y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). La exploración física documentó hepatoesplenomegalia, dentro del protocolo de estudio se consideró el abordaje TORCH dirigido. Las pruebas treponémicas fueron positivas, en la madre como en el neonato. La prueba para CC fue positiva en saliva. Las radiografías de huesos largos mostraron osteítis y epicondritis, se manejó con base en penicilina y ganciclovir. El control prenatal es importante como manera preventiva para diagnosticar sífilis en la madre y dar un tratamiento temprano al caso. La hepatomegalia en el RN es un dato clínico importante para el abordaje diagnóstico específico.

**Palabras clave:** control prenatal, coinfección, *Treponema pallidum*, sífilis, citomegalovirus, retraso de crecimiento intrauterino, TORCH.

Fecha de recepción: 20 febrero 2021

Fecha de aceptación: 15 de marzo 2021

1. Departamento de Epidemiología del Hospital de la Mujer (SS).
2. Laboratorio de Virología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (SS).
3. División de Investigación y Enseñanza del Hospital de la Mujer (SS).
4. Servicio de Infectología Pediátrica, CMN "20 Noviembre" ISSSTE.
5. Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP), A. C.

Responsable de correspondencia: Dr. Juan Pablo Yalaupari Mejía. Departamento de Epidemiología, Hospital de la Mujer. Prolongación Díaz Mirón, N° 374, Colonia Santo Tomás, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11340, México. Teléfono: 53411100. Extensión 1500. Correo electrónico: juanyalaupari@gmail.com y/o reyes\_gu@yahoo.com

## ABSTRACT

Congenital syphilis (CS) is a disease transmitted by *Treponema pallidum* to the fetus by transplacental circulation, usually from the 20th week of gestation. In 2019, Mexico reported 372 cases, on the other hand, infection by Congenital Cytomegalovirus (cCMV) is not considered mandatory notification. We report the first neonatal case of Coinfection by *T. pallidum* and CMV according to the medical literature in Spanish and English. The clinical case is a premature newborn born in the Hospital de la Mujer in Mexico City, pregnancy 1, 21-year-mother without prenatal control, female product is obtained vaginally, weight 1570 g (<PC 10); size 39 cm (<PC 3), cephalic perimeter 27 cm (<PC 3), thoracic perimeter 26 cm, braquial perimeter 26.5 cm, Apgar score of 6/7 at 1 and 5 minutes of life, it was classified as Capurro of 34 weeks of gestation, and intrauterine growth retardation (IUGR). The physical examination documented hepatosplenomegaly, within the study protocol the directed TORCH approach was considered. Treponemal tests were positive in both the mother and the neonate. The test for CC was positive in saliva. X-rays of long bones showed osteitis and epichondritis, it is managed with penicillin and ganciclovir. Prenatal control is important as a preventive way to diagnose syphilis in the mother and give early treatment to the case. Hepatomegaly in the newborn is an important clinical finding for the specific diagnostic approach.

**Keywords:** prenatal control, coinfection, *Treponema pallidum*, syphilis, cytomegalovirus, intrauterine growth retardation, TORCH.

## INTRODUCCIÓN

La Sífilis Congénita (SC) es una enfermedad transmitida por el *Treponema pallidum* al feto por circulación transplacentaria usualmente a partir de las semanas 20 de gestación; el recién nacido infectado puede ser asintomático o presentar múltiples manifestaciones inespecíficas.<sup>1,2</sup> A nivel mundial, la SC es un problema de salud pública en países en desarrollo.<sup>3</sup> En México, se notificaron 372 casos de SC, con una incidencia de 17.28 casos por 100,000 menores de un año para el 2019.<sup>4</sup> La lúes congénita es de notificación obligatoria de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la Vigilancia Epidemiológica. En cambio, para la infección congénita por citomegalovirus (CMV) se desconoce la prevalencia por no estar dentro de los padecimientos de notificación epidemiológica obligatoria. Sin embargo, la seroprevalencia de la infección por CMV en mujeres embarazadas puede oscilar de 65.6 a 92.6%.<sup>5-7</sup> La infección por CMV es el padecimiento congénito viral más prevalente en el neonato, con múltiples manifestaciones, asintomática y sintomática al nacimiento, siendo la sordera neurosensorial la complicación asociada más frecuente.<sup>8-10</sup> Hay publicación de coinfección de CMVc

y toxoplasma congénita, pero no hay publicación de coinfección de sífilis y CMVc.<sup>11</sup> La detección oportuna de ambos padecimientos es relevante para evitar secuelas.

## CASO CLÍNICO

Producto femenino de madre de 19 años de edad, originaria y residente del Municipio de Ecatepec, estado de México, con escolaridad secundaria. Niega antecedentes patológicos. Antecedentes gineco-obstétricos GI, PI, C0, A0. Pareja sexual: 1; FUM 20-03-2020. Sin control prenatal. No refiere presencia de lesiones en mucosas genital u oral, ni lesiones dérmicas en tórax, abdomen, palmas de las manos y planta de pies. Se obtiene vía vaginal producto femenino, peso 1,570 g (<PC 10); talla 39 cm (<PC 3), PC 27 cm (<PC 3), PT 26 cm, PA 26.5 cm, calificado con un Apgar de 6/7 al 1 y 5 minutos de vida, 34 semanas de gestación por Capurro y con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU).

A la exploración física: fontanela anterior de 2x1 cm normotensa, con buena implantación de pabellones auriculares. Tórax: área cardiaca: latido cardiaco rítmico y de buena intensidad de 140x', sin fenómenos auscultatorios agregados. Campos pulmonares bien ventilados.

Abdomen: globoso, blando, depresible, hígado 5-4-3 cm debajo del borde costal derecho; polo esplénico 3 cm debajo del borde costal izquierdo con normoperistalsis presente. Área genital de acuerdo con edad y sexo con labios menores sobre mayores. Extremidades: hipotróficas, simétricas con tono muscular conservado, y con llenado capilar menor de 2" (figura 1). Los exámenes de laboratorio: Hemograma con Leucocitos 26,000/ml. Hb. 13 gr/dl. Plaquetas: 75,000 mm/ml. Pruebas de función hepática: bilirrubina total: 4.4 mg/dl, bilirrubina directa: 3.1 mg/dl, bilirrubina indirecta: 1.3 mg/dl. ALT: 65 IU/L AST: 95 IU/L. Prueba no treponémica: VDRL: 1:64 en producto (prueba en la madre: 1:8); prueba treponémica: FTA Abs en el binomio positivo. PCR (Dried Blood Spot) en sangre y saliva para CMV (+) en neonato. Pruebas para VIH, HBV y HCV en el binomio negativos. Se difirió punción lumbar para citoquímico y VDRL por estado clínico inestable del neonato. Ultra-sonografía transfontanelar: Dilatación ventricular lateral y del 3er. ventrículo leve sin crecimiento de hidrocefalia.

Rx de huesos largos : epicondritis y osteítis de huesos fémur y tibia. Se inició manejo parenteral con Penicilina G cristalina a 50,000UI/Kg/dosis cada 12 h por 7 días e inició ganciclovir a 6 mg/k/dosis cada 12 h por 6 semanas. Ambos padres recibieron penicilina benzatínica a 2400,000 UI en 2 dosis separado por 7 días. A los 60 días de vida es dado de alta por mejoría clínica con un peso de 2,130 g. Se refiere a hospital de tercer nivel para su seguimiento por neurología para valoración de probable hidrocefalia, estudios de potenciales auditivos. No se realiza VDRL a su egreso, ya que ésta se recomienda hasta el tercer mes para valorar eficacia de tratamiento.<sup>12</sup> Finalmente, en el cuadro 1 se resumen las coincidencias y diferencias de ambos padecimientos.

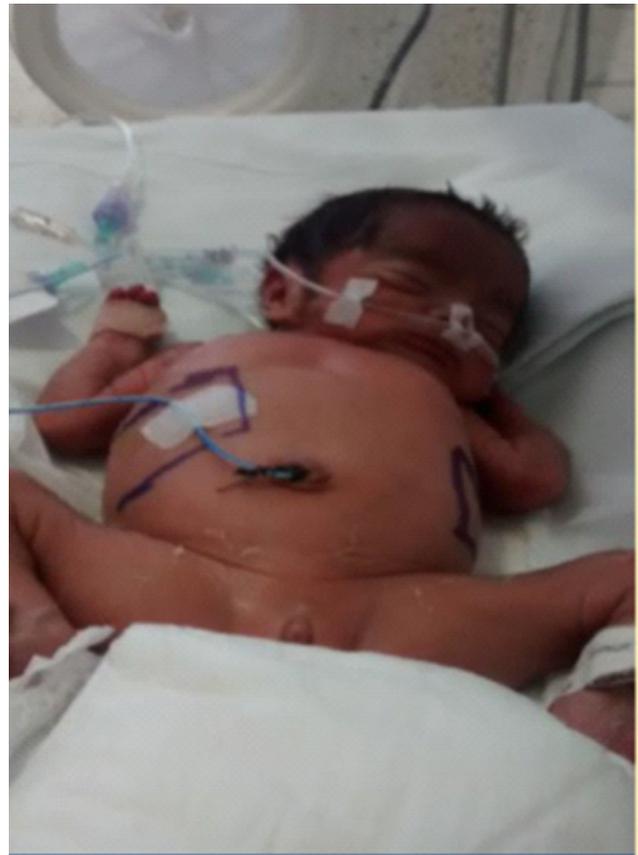


Figura 1. RN prematuro con retraso de crecimiento intrauterino de 34 semanas de gestación con hepatoesplenomegalia.

#### CUADRO 1

Resumen de coincidencias y diferencias de ambos padecimientos

Signos	SC <sup>13</sup>	CMV <sup>13</sup>
Prematurez	+++	+++
RCIU	+++	+++
Microcefalia	-	++
Hepatoesplenomegalia	+++	+++
Epicondritis/Osteítis	+++	-
SNC: Dilatación ventricular	-	++
Plaquetopenia	++	+++

Muy frecuente: +++; Frecuente: ++; Poco frecuente o nulo: -

## DISCUSIÓN

El presente reporte revisa el caso de un neonato femenino prematuro de 34 SDG por Capurro con RCIU con coinfección congénita de SC y CMV, ambos padecimientos del complejo TORCH. El diagnóstico de SC se fundamentó además de las manifestaciones clínicas con la prueba no treponémica (VDRL) que en el producto fue de 1:64 en comparación con la madre de 1:8, y confirmado con prueba treponémica (FTA-Abs) positivos en el binomio, es decir, estamos ante un caso confirmado, en correspondencia con los criterios de la CDC para SC: "Escenario 1: Sífilis congénita probada o altamente probable donde cualquier neonato con A. Examen físico anormal que es consistente con sífilis congénita, o B. Título serológico no treponémico cuantitativo que es cuatro veces mayor que los títulos materno, o C. Examen de campo obscuro positivo o PCR de lesiones o líquido coroporal".<sup>14</sup> No se realizó la punción lumbar para la realización de VDRL por el estado crítico en el neonato. Y para la infección congénita por CMV (cCMV), basado en PCR (DBS) en sangre y saliva para cCMV (+), donde la sensibilidad (84%) es mayor en neonatos sintomáticos de acuerdo con un metaanálisis.<sup>15</sup> Asimismo, el diagnóstico de CMV por las manifestaciones clínicas de microcefalia y dilatación ventricular, mismas que no se observan en la SC.<sup>16-17</sup> La detección y tratamiento oportuno puede prevenir secuelas a largo plazo de ambos padecimientos.<sup>18-20</sup> Actualmente, no hay publicación en la literatura médica de coinfección por *T. pallidum* y CMV congénita, de ahí la relevancia de esta publicación.

## CONCLUSIÓN

El control prenatal es básico para la detección temprana de sífilis en la mujer gestante, por medio de pruebas no treponémicas (VDRL) e inicio de un tratamiento oportuno, recomendación dada por la Secretaría de Salud.<sup>21</sup> La hepatoesplenomegalia en el recién nacido, aunada a retraso de crecimiento intrauterino nos obligan a la detección temprana de SC, con estudios de extensión que incluyen el acrónimo TORCH. Como en este caso,

que documentó una coinfección agregada por CMV, la cual se debe sospechar en gestante joven y primigesta.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS

1. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 2013; 40: 85-89.
2. American Academic of Pediatrics. Sífilis. En: Red book: Informe del Comité sobre Enfermedades Infecciosas. Elk Grove Village, IL: AAP 2012: 690-703.
3. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol.* 2018; 42: 176-84.
4. Anuarios de Morbilidad 2019. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México.
5. Alvarado-Esquivel C, Hernández-Tinoco J, Sánchez-Anguiano LF, et al. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in pregnant women in Durango City, Mexico. *BMC Infect Dis.* 2014; 14, 484. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-484>
6. Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, Rangel-Flores H, Hernández-Nevárez P, Gatica-Marquina R, et al. Prevalence of antibodies against cytomegalovirus in women of reproductive age. *Salud Pública Mex.* 1993; 35: 20-6.
7. Alvarado-Esquivela C, Terrones-Saldívar MC, Hernández-Tinococ J, Enriqueta Muñoz-Terrones MD, et al. Seroepidemiology of Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women in the Central Mexican City of Aguascalientes. *J Clin Med Res.* 2018; 10: 337-44.
8. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018; 42: 149-54.
9. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cy-

- tomogalovirus. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29: 615-24.
10. Yeager AS, Palmubo PE, Malachowski N, et al. Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature. *J Pediatr.* 1983; 102: 918-22.
  11. Newton ER. Diagnosis of perinatal TORCH infections. *Clin Obstet Gynecol.* 1999; 42(1): 59-70.
  12. Walker GJA, Walker D, Molaro-Franco D, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for newborns with congenital syphilis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; Issue 2. Art. No.: CD012071. doi: 10.1002/14651858. CD012071.pub2
  13. TORCH (TORCHZ) infections. En: Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. *Gomella's Neonatology.* McGraw Hill Lange. 2000; 1196-1197.
  14. CDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015; *MMWR* June 5, 2015; 64: 45-47.
  15. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: A meta-analysis. *Virol J.* 2015; 12: 60.
  16. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014; 164: 855-9.
  17. Yalaupari-Mejía JP, Arizmendi-Villanueva R, Cruz-Ramírez JL, Reséndiz-Hernández D, Mendoza-Miranda J. Citomegalovirus congénito. Reporte de caso. *Rev Esp Med Quir.* 2010; 15: 38-40.
  18. Society for Maternal-Fetal Medicine. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214: B5-B11.
  19. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann.* 2015; 44: e108-114.
  20. Reyes GU, Carbajal RL, López CG, Cortés GA, Sánchez CHNP. Sífilis congénita, análisis de 10 casos y revisión de la literatura. *Arch Investig Ped Mex.* 2005; 2 (5): 21-29.
  21. Secretaría de Salud, 14 de julio 2014, Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2014, Para la Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual.
  22. Polanco Marini GG, Puerto Solís M, González Losai MR, et al. Prevalencia e incidencia de infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed.* 1996; 7: 127-131.

## Cartas al editor

# Lactancia materna exclusiva asociada a deshidratación aguda. Algunas medidas sencillas para evitarlo

Roberto Rodríguez-García<sup>1</sup>

Roberto Rodríguez-Silva<sup>2</sup>

### SR. EDITOR

Recientemente fue publicado un artículo por Grajales MP y colaboradores, sobre “Deshidratación hipernatémica secundaria a alimentación inadecuada al seno materno en recién nacidos hasta los 28 días de vida extrauterina que ingresan al servicio de Pediatría del Hospital general Dr. Aurelio Valdivieso”.<sup>1</sup> Este mismo problema les sucedió a niños recién nacidos (RN), alimentados con lactancia materna exclusiva, que reingresaron a la terapia intensiva neonatal por deshidratación, hipernatremia y otras complicaciones, en un hospital de tercer nivel de atención.<sup>2</sup> Esta historia es recurrente, tanto en el hospital del IMSS, como en la consulta privada. Aún recuerdo a un RN normal de 3 días de vida, alimentado con lactancia materna exclusiva, proveniente de la zona rural, que requirió apoyo porque no comía y se quejaba. Al tomarle la temperatura axilar tenía 41°C (por primera

vez como pediatra, veía a un RN con esa temperatura corporal), se quejaba, su respiración era débil, estaba pálido, y tenía secas las mucosas orales y había disminuido 20% de su peso corporal. Inmediatamente lo desnudé, y le administré metamizol y paracetamol oral, puse el aire acondicionado a 16°C y le cubrí el cuerpo con un paño húmedo. En pocos minutos la temperatura empezó a disminuir, el niño dejó de quejarse e inmediatamente le empecé a dar agua embotellada, vía oral, con una jeringa. El RN empezó a tomar lentamente el líquido, la temperatura seguía disminuyendo y empezó a beber ávidamente el agua, empezó a respirar normal, su temperatura se normalizó, y se dio de alta con indicación precisa de no arroparlo en exceso y que lo forzaran a tomar líquidos, además se le citó para el día siguiente. Cuando llegó 24 horas después, ya el niño estaba clínicamente bien, había aumentado de peso y, en la actualidad, aún sigue vivo.

<sup>1</sup> Socio titular de la Academia Mexicana de Pediatría, Minatitlán, Veracruz.

<sup>2</sup> Médico Residente de Primer Año de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar 61, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Boca del Río, Veracruz.

No hay conflicto de interés

No hubo financiamiento

Responsable de correspondencia: Dr. Roberto Rodríguez García, Managua 55, colonia Nueva Mina, CP 96734, Minatitlán, Veracruz.

Correo electrónico: [rorogapediatr@hotmail.com](mailto:rorogapediatr@hotmail.com)

En Oaxaca, en el mes de diciembre, la temperatura ambiental es baja durante la tarde-noche, entre 9°C y 10°C, que fue el mes en que más RN reingresaron al Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso.<sup>1</sup> Seguramente las madres, ante las bajas temperaturas del mes de diciembre, arrojaron demasiado a los RN ocasionándoles deshidratación y su regreso al hospital. Muy similar a las temperaturas ambientales de la Ciudad de México, donde también los RN reingresaron graves. Ahora, en sur de Veracruz, donde el autor trabaja, es una zona tropical, con temperaturas altas todo el año y, en los meses de mayo a agosto las temperaturas son de 40°C o más; con frecuencia se observa el problema de la lactancia materna asociada a deshidratación.

Hace 11 años, publicamos una carta al editor, donde llamamos la atención de los médicos mexicanos y expusimos unas recomendaciones sencillas para evitar este terrible problema en niños RN normales, cuyo título fue “¿Lactancia materna exclusiva? Un tema prioritario de salud”,<sup>3</sup> pero parece que nadie hizo caso, porque siguen ocurriendo casos clínicos de deshidratación en RN alimentados exclusivamente con leche materna.

Seguimos y seguiremos con este problema en los RN que son sometidos a lactancia materna exclusiva, mientras no se den instrucciones precisas a las madres antes de salir del hospital y se deje de usar la indicación por escrito para los RN sanos de término egresados de los hospitales sobre “no le dé nada de comer que no sea leche materna”. Y ya que estamos en este tenor, tampoco se debe dar la indicación de asolearlos.<sup>4</sup>

Estamos de acuerdo con que la transición epidemiológica en nuestro país ha sido en parte, gracias a la lactancia materna, con la cual estoy de acuerdo. Sin embargo, hay que evitar que niños RN sanos estén regresando a los hospitales, graves y en riesgo de morir por deshidratación asociada a lactancia materna, como ocurrió en el Ciudad de México y Oaxaca y en otras partes del país y del mundo.<sup>1,2</sup>

Por otro lado, es importante mencionar, porque también se refiere a la alimentación exclusiva con leche materna, que la lactancia materna exclusiva se asocia con desnutrición en niños de 7 a 12 meses de edad, sobre todo en niñas, y en muchas ocasiones la lactancia materna exclusiva provoca desnutrición grave. Es probable que si se siguiera la recomendación universal de alimentar a los RN sanos de término con lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida se evitarían muchos casos de desnutrición.<sup>5</sup> Todos los días se observan niños desnutridos porque son alimentados con lactancia materna exclusiva. Incrementan bien de peso los primeros tres o cuatro meses de vida, pero después de esas edades ya no ganan el peso que deberían de ganar por mes, y se van quedando abajo del peso normal hasta que se desnutren antes de llegar al año de edad. Recientemente se ha revisado a un varón de 14 meses de edad, alimentado al seno materno exclusivo, que pesó cuando nació 3,200 g, y ahora pesa 8.3 kg, mide 79 cm, y tiene un perímetro cefálico de 44.5 cm. Con base en los rangos de peso para su edad, este niño debería pesar 10.725 kg, talla 79 cm, perímetro cefálico 47.8 cm, según el percentil 50 de las tablas de crecimiento de Ramos Galván.<sup>5</sup>

Pero volvamos al tema de la lactancia materna y deshidratación.

Con frecuencia se observan RN en la consulta pediátrica privada que son traídos por varias razones relacionadas con el problema de lactancia materna y deshidratación:

- 1) Son niños menores de una semana de edad, a veces de 2 a 4 días de vida.
- 2) Son recién nacidos sanos de término.
- 3) Por lo general, son hijos de madres primigestas.
- 4) Nacidos en los hospitales del sector salud.
- 5) Traen a los niños arrojados en exceso.
- 6) Con indicación de egreso del hospital de “No dar nada que no sea leche materna”.

- 7) Indicación de asolearlo durante los primeros días de vida.
- 8) Porque orina “sangre”.
- 9) Porque tiene fiebre.
- 10) Porque se queja.
- 11) Porque no quiere comer.
- 12) Porque a la madre no le sale leche de los senos.

**El problema**

El RN sano, hijo de padres primerizos, que siguen la indicación del hospital al pie de la letra de “No le dé nada al niño, que no sea leche materna”, se llevan al niño a su hogar todo arropado, y ya en casa, la familia, sobre todo las abuelas y compañía, arropan aún más al niño, porque creen, que como está “chiquito” tiene frío, en especial porque los RN tiene sus manos y pies fríos. Además, el RN estornuda desde que nace como parte normal de su desarrollo, la familia lo oye estornudar y exclaman “¡tápalo porque le va a dar gripa!”, y entonces lo arropan con 2, 3, y hasta 4 colchas, aparte de toda la ropa que cubre el cuerpo del niño. El niño se calienta por el exceso de ropa, pierde mucho líquido a través de la piel y baja de peso (recordar que la piel del RN es 10 veces más delgada que la de un adulto). Al estar caliente el niño, se duerme durante muchas horas, no come, y baja más de peso. Ya deshidratado, empieza con fiebre (recordar que los RN no pueden controlar adecuadamente su sistema termorregulador; si hace mucho calor, se calienta, y si hace mucho frío, se enfrían), porque está demasiado arropado, se empieza a quejar, no come, no orina y cuando orina, que es mínima la cantidad, mancha el pañal de anaranjado o rojo, que no es infección, es porque está concentrada la orina por deshidratación.

**Como prevenir la deshidratación**

1. No arropar en exceso a los niños. Si hay duda, tomarle la temperatura, que debe estar entre 36° y 36.5° Celsius. Es importante recordar que el RN sano, al desnudarlo, inmediatamente se pone alerta y desea comer.

O bien, llevar a cabo el método de “madre canguro”, que no solo se utiliza en prematuros y/o niños de bajo peso, sino que también se puede utilizar en RN sanos de término, que da excelentes resultados y evita que la madre arrope en exceso al niño, procura que el niño esté más alerta y que mejore la ingesta de líquidos vía oral y así se evite la deshidratación y que el niño disminuya mucho de peso.<sup>5</sup>

2. Durante las primeras horas y días, 2, 3, 4, 5, posteriores al nacimiento, se debe amamantarlo con el seno materno para que estimule la bajada de la leche. La madre secretará suficiente leche para amamantar a su niño hasta los 5 a 7 días después del nacimiento.
3. Entre mamadas de seno materno, si el niño desea comer, darle agua, té de manzanilla o leche industrializada con vaso o jeringa, para mantenerlo hidratado y que no disminuya demasiado de peso, solo lo que es normal.
4. No se debe darles biberón, porque los niños se acostumbran al chupón y ya después no quieren succionar el seno materno, aunque si es necesario, hay que dárselo.

**Otras medidas de alerta**

Si el RN come bien es porque está bien, y si además de que come bien no disminuye mucho de peso corporal los primeros días de vida y/o incrementa su peso, es porque está excelentemente bien. Lógicamente que esta regla es básica para saber que el RN está normal.

Podemos concluir que los RN sanos de término no deben ser arropados en exceso, que aparte del seno materno se les dé algún otro líquido los primeros 5 días de vida, y con esto se evitará la deshidratación y, sobre todo, dar educación para la salud a las madres durante el embarazo y puerperio inmediato, obligación de todo el personal de salud involucrado en el manejo del binomio madre-hijo.

## REFERENCIAS

1. Grajales MP, Zarate AR, Sánchez SM, Ángeles CAM, Velásquez PAL. Deshidratación hipernatrémica secundaria a alimentación inadecuada al seno materno en recién nacidos hasta 28 días de vida extrauterina que ingresan al servicio de pediatría del hospital general Dr. Aurelio Valdivieso. *Avan C Salud Med.* 2019; 7 (2): 42-46.
2. Ballesteros del Olmo JC, Mendoza ZRM, Rodríguez ICL, Sosa MJ. Readmisión hospitalaria a una unidad de cuidados intensivos neonatales por problemas asociados a la lactancia materna. *Rev Mex Pediatr.* 2007; 74 (6): 260-265.
3. Rodríguez García R. ¿Lactancia materna exclusiva? Un tema prioritario de salud. *Rev Mex Pediatr.* 2008; 75 (1): 35-36.
4. Rodríguez García R, Rodríguez Silva R. Prevención de la hiperbilirrubinemia neonatal y los rayos solares. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2016; 33 (1): 32-37.
5. Javela RJD, Ospino BCE, Javela PL. Crecimiento del recién nacido prematuro durante su primer año de vida en programa de madre canguro. *Pediatr.* 2019; 52 (2): 24-30.
6. Ramos Galván R. Somatometría pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Invest Med.* 1975; 6 Supl 1: 83-396.

## RESPUESTA DE CARTA AL EDITOR:

En respuesta a su carta al Editor nombrada “Lactancia materna exclusiva asociada a deshidratación aguda en los recién nacidos sanos: algunas medidas sencillas para evitar este problema”, donde analiza el artículo “Deshidratación hipernatrémica secundaria a alimentación inadecuada al seno materno en recién nacidos hasta los 28 días de vida extrauterina que ingresan al servicio de Pediatría del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso”, el Comité Editorial desea hacer algunas observaciones:

- La lactancia materna exclusiva es la forma ideal de alimentar al lactante durante los primeros 6 meses de vida. No se requiere suplementar con fórmula de inicio a partir de los 3 a 4 meses de vida, a pesar de aseverarse que todas las madres dejan de producir leche nutricionalmente completa para su hijo. Además, el uso de alimentación mixta ha registrado una mayor mortalidad por infecciones gastrointestinales y respiratorias. Por ello, se deberá individualizar cada caso según se requiera.<sup>1</sup>
- La producción de leche materna está profundamente regulada por la demanda del recién nacido. De tal manera que al nacimiento por parto, el apego a la succión inmediata al seno materno, logra establecer de manera más exitosa una lactancia efectiva. Es importante establecer que la leche materna se produce en cantidades fisiológicamente adecuadas para el recién nacido desde que ocurre el nacimiento, incluso, la primera secreción láctea denominada calostro, como sabemos rica en retinoides, inmunoglobulina A, grasas, proteínas y un volumen pequeño, es totalmente adecuada para la capacidad gástrica del recién nacido, así como para prevenir la hipoglucemia en un lactante a término sano y de peso apropiado para la edad gestacional; estos volúmenes reducidos son fáciles de manejar para un lactante, a medida que aprende a coordinar la succión, deglución y respiración.<sup>2</sup> Por eso, no podemos aseverar que la madre debe “esperar” cantidades suficientes de leche materna hasta el 5to. o 7to. día, es más correcto conocer la normalidad y mostrarle a la madre cómo reconocerla.
- Existen factores de riesgo para que el recién nacido presente deshidratación hipernatrémica. Distintos autores han registrado que el nacimiento por cesárea, madres primigestas y una pérdida de peso mayor a 10% en los primeros 7 días de vida en un recién nacido amamantado, incrementa 2 veces la probabilidad de presentar deshidratación hipernatrémica y sodios séricos mayores a 150mEq/L.<sup>3</sup>
- La administración enteral de líquidos isotónicos en el recién nacido (agua, jugos, tés, fórmula de inicio diluida, soluciones de rehidratación oral) puede producir hiponatremia euvolémica. Los recién nacidos y lactantes que se alimentan en forma exclusiva del seno materno durante los primeros seis meses de vida no requieren ningún otro suplemento, aun en ambientes calurosos y con niveles de humedad extremos. No se recomienda durante este período la suplementación con ningún otro líquido.<sup>4</sup> La leche materna, que está compuesta por 88% de agua, es suficiente para satisfacer la sed del lactante. Los líquidos adicionales desplazan la leche materna y no incrementan la ingesta total. Sin embargo, el agua y los tés son administrados frecuentemente a los lactantes, muchas veces desde la primera semana de vida. Esta práctica se ha asociado con una duplicación del riesgo de diarrea, así como de intoxicación hídrica.<sup>5</sup>
- La administración precoz de suplementos de leche de inicio en aquellos recién nacidos que no los requieran, se asocia a una disminución de las tasas de lactancia materna exclusiva en los 6 primeros meses y a una duración global más breve de la lactancia materna.<sup>4</sup>

Estrategias mencionadas en la literatura para evitar la presentación de deshidratación hipernatrémica en los recién nacidos:

- La capacitación en lactancia de la madre y su familia; es fundamental capacitarse desde el embarazo para facilitar el proceso y evitar complicaciones.
- Se considera que una madre es capaz de alimentar a su hijo con lactancia efectiva cuando, después de 48 horas continuas y posteriores al nacimiento, el recién nacido recibió leche materna de forma exclusiva con evidencia de patrones de succión, sueño, micciones y evacuaciones normales. En nuestro país, en el sistema de salud público o privado, no se lleva a cabo la verificación de una lactancia exitosa antes de que la madre y su hijo egresen, con la certeza de que la alimentación es eficiente y segura. Esto debe cambiar.
- Capacitar a los padres para la detección temprana de signos en el recién nacido que orienten a una alimentación no eficiente al seno materno y con riesgo de deshidratación. La Academia de Medicina de Lactancia propone pautas para el alta hospitalaria segura en su protocolo Going home.<sup>6</sup>
- Las clínicas de lactancia materna deberán ser una realidad para cada hospital con unidad materno-infantil cuyo fin es dar un seguimiento adecuado del binomio.
- Se ha demostrado que una línea de apoyo para resolver dudas de lactancia de los padres es una gran herramienta.

#### Atentamente

#### **Dra. Berenice Gómez-Sapien, Pediatra e Instructora en lactancia materna.**

Encargada del Banco de leche humana del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES). Correo electrónico: beresapiens@hotmail.com

#### REFERENCIAS

1. Benefits of breastfeeding and risks associated with not breastfeeding. *Rev Chil Pediatr.* 2017; 88(1): 15-21.
2. Protocolo ABM No. 3. Tomas suplementarias en el recién nacido a término sano amamantado. BREASTFEEDING MEDICINE. 2017; 12(3). Mary Ann Liebert, Inc. doi: 10.1089/bfm.2017.29038.ajk
3. Ünver Korğalı E, Cihan MK, Oğuzalp T, Şahinbaş A, Ekici M. Hypernatremic Dehydration in Breastfed Term Infants: Retrospective Evaluation of 159 Cases. *Breastfeed Med.* 2017; 12: 5-11. doi: 10.1089/bfm.2016.0077
4. OMS. Alimentación del lactante y del niño pequeño. Modelo de libro de texto para estudiantes de medicina. Organización Mundial de la Salud. 2009.
5. Rodríguez-Weber, Arredondo García, et al. Consumo de agua en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2013; 34: 96-101
6. Protocolo ABM No. 2. Pautas para el alta hospitalaria del recién nacido a término y de la madre. BREASTFEEDING MEDICINE. 2014; 9(1). Mary Ann Liebert, Inc. doi: 10.1089/bfm.2014.9996

## LINEAMIENTO PARA AUTORES

- 1.- El Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora (BCHIES) es una publicación de la Asociación Médica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, y acepta para revisión informes y aquellos trabajos científicos que se refieran a la pediatría y a la salud de niños y adolescentes.
- 2.- Los trabajos enviados deberán ser originales e inéditos. Eventualmente se recibirán editoriales o escritos de interés general.
- 3.- Los manuscritos se prepararán conforme lo establece el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated December 2014. [www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf](http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf). Una versión en español está disponible en: <http://www.medigraphic.com/requisitos>
- 4.- Los trabajos se enviarán vía electrónica a la siguiente dirección de correo: **bolclinhies@gmail.com**, se anexarán como primer documento: lista de cotejo verificada, consentimiento de los autores y cesión de derechos.
- 5.- El editor y co-editores decidirán qué manuscrito será enviado a los revisores. No se aceptarán trabajos incompletos o presentados en forma inadecuada.
- 6.- Los trabajos serán enviados a dos revisores expertos, quienes en un plazo no mayor de 6 semanas, darán su dictamen: aceptado, aceptado con modificaciones y no aceptado para su publicación. En caso de ser necesario, se puede consultar a un tercer revisor. Los formatos de los trabajos pueden ser los siguientes: artículo original, artículo de revisión, caso clínico, artículos especiales, noticias y cartas al editor. Los editoriales se realizan por invitación directa del editor, quien además informará a los autores principales sobre el proceso de revisión y su dictamen final.
- 7.- Todos los textos del manuscrito deberán escribirse a doble espacio, letra Arial 12, con márgenes de 2.5 cm; las páginas deberán numerarse, iniciando desde el título. La extensión del texto no deberá superar las 4,000 palabras o 15 cuartillas.
- 8.- Título. Se colocará en la hoja frontal, tanto en inglés como en español; deberá ser conciso, pero informativo, e ir seguido del nombre del autor o autores y su adscripción institucional. En la hoja de presentación se deberá anotar, además, la dirección, teléfono y correo electrónico del autor principal o responsable de la correspondencia.
- 9.- Resumen. Deberá estar estructurado de acuerdo con los reglamentos y de 250 palabras máximo, tanto en español como en inglés. Las palabras clave no deben de ser más de 6.
- 10.- Abreviaturas. Sólo se aceptarán las de uso común, se debe evitar su uso en el título y en el resumen. Cuando se empleen en el texto por primera vez, la abreviatura extendida debe ir seguido de la abreviatura entre paréntesis.
- 11.- Cuadros. Llevarán interlineado a doble espacio, cada uno en hoja, numerados según el orden de aparición; el número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y la nota explicatoria en la parte inferior.
- 12.- Leyenda de figuras. Llevarán interlineado a doble espacio y estar numeradas de acuerdo con su orden de aparición, así como proveer suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.
- 13.- Figuras. Las imágenes tanto de fotografía o estudios radiológicos deben ser originales y con alta calidad de impresión. Si se utilizan fotografías identificables de pacientes, se deberán acompañar de su permiso escrito para su publicación, ya sea el mismo paciente o un familiar quien lo haga. En caso de no contar con el permiso, las imágenes deberán modificarse.
- 14.- Responsabilidades de los autores:  
El trabajo debe ser inédito y no haber sido enviado a otra publicación,  
tener disposición de aportar a los editores la información adicional que se le solicite,  
autorizar al autor principal la revisión de la copia editada, para la toma de decisiones pertinentes respecto al trabajo, antes de sea publicado,  
en su caso, enviar dictamen de aprobación del Comité de Ética en Investigación,  
especificar en el contenido del artículo la presencia y/o ausencia de conflicto de interés.
- 15.- Dirigir correspondencia a:  
Dr. Jaime G. Hurtado Valenzuela. Editor del Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Reforma Norte 355, entre Avenida 8 y 11, Colonia Ley 57. CP 83100. Teléfono: (662) 2890600 ext. 80734. Hermosillo Sonora, México.  
Correo electrónico: **bolclinhies@gmail.com**

**BOLETÍN CLÍNICO DEL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA**

**LISTA DE COTEJO Y CONSENTIMIENTO DE AUTORÍA**

Antes de enviar su manuscrito, verifique por favor que su documento cumpla con los lineamientos establecidos por la revista

<b>Lineamiento</b>	<b>Verificado por el autor</b>	<b>Verificado por BCHIES</b>
Carta de consentimiento de todos los autores y cesión de derechos		
Página frontal completa		
Resumen en español e inglés con título y palabras clave (de 3 a 6)		
Texto con los apartados específicos para el tipo de artículo		
Referencias bibliográficas en formato Vancouver		
Tablas y figuras en páginas independientes		
El manuscrito deberá estar escrito en Arial 12, márgenes de 2.5 cm y a doble espacio		
Las páginas numeradas		

Los abajo firmantes manifiestan que este artículo es original, que no ha sido enviado a publicación a otra revista, que están de acuerdo con el orden de autoría. En caso de aceptarse para su publicación autorizan la transferencia de los derechos de autor.

<b>Nombre</b>	<b>Firma</b>
_____ <b>Primer Autor</b>	_____
_____ <b>Coautor</b>	_____