



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>



La Revista **PEDIATRÍA** fue fundada en octubre de 1941 como órgano oficial de la Sociedad Colombiana de Pediatría. Su misión es difundir los resultados de investigaciones, revisiones de tema, análisis e informes sobre temas relacionados con la salud infantil y adolescente. Recibe y publica artículos sobre pediatría, puericultura, salud pública, medicina social y otras áreas de interés para la salud de niñas, niños y adolescentes. El público objetivo son todos los profesionales de la salud y de áreas afines. Tiene como título corto **PEDIATRÍA** y su ISSN está identificado como 0120-4912 y e-ISSN: 2444-9369. Tanto las instrucciones como las políticas de publicación se ajustan a los Requerimientos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas publicados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. La revista difunde artículos de interés en pediatría en las modalidades de: artículos de investigación, artículos de revisión, artículos de reflexión, reporte de casos, ensayos y comunicaciones al editor. Se da prioridad a la publicación de artículos de investigación original. La Revista incluye únicamente artículos que no hayan sido publicados previamente, ni en parte, ni en su totalidad. Lo anterior no impide el envío de artículos que hayan sido rechazados por otras revistas ni el reporte completo de investigaciones que hayan sido presentadas previamente en congresos científicos (en forma oral o de carteles) y de las cuales se haya publicado un resumen. En la carta que acompañe al manuscrito al autor debe explicitar este punto.

PEDIATRÍA journal, founded in October 1941, is the official organ of the Colombian Society of Pediatrics. Its mission is to disseminate the results of research, topic reviews, analysis, and reports on topics related to child and adolescent health. Accepts and publishes articles on pediatrics, childcare, public health, social medicine, and other areas of interest for the health of girls, boys, and adolescents. The target audience is all health professionals and related areas. Its short title is **PEDIATRICS**, and its ISSN is 0120-4912, e-ISSN: 2444-9369. Both the instructions and the publication policies comply with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors. The journal publishes articles of interest in pediatrics in the modalities of research articles, review articles, reflection articles, case reports, essays, and communications to the editor. The journal prioritizes the publication of original research articles. The journal includes only articles not previously published, either in part or in full. However, it does not preclude the manuscript submission of papers rejected by other journals or the full reporting of research presented at scientific meetings (orally or posters). In the letter accompanying the manuscript, the author must make this point explicit.

Revista **Pediatría** actualmente se encuentra indexada en Lilacs, Latindex, Actualidad Iberoamericana y Miar. Este año se está presentando a la indexación en PUBLINDEX.

Contáctenos para mayor información/For further information please contact us.

<https://revistapediatria.org/rp/index>
<https://scp.com.co/>

Comité Directivo / Steering Committee

María Isabel Uscher M.	Independiente
Olga Lucía Baquero C.	Universidad de los Andes, Universidad del Rosario
Jhon Camacho Cruz	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Editor / Editor

Fernando Suárez Obando.	Instituto de Genética Humana. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana
--------------------------------	---

Editor invitado Volumen 54 número 4

Alvaro L. Jácome Orozco.	Clinica Country
---------------------------------	-----------------

Gerente editorial / Editorial manager

Diony Constanza Pulido O.	Sociedad Colombiana de Pediatría. Impactos Comunicaciones
----------------------------------	--

Comité Editorial / Editorial Board

Yefry Aragón	Pediatra. Instituto Nacional de Cancerología.
Martha Báez	Universidad El Bosque.
Pedro Barrera	Fundación Santafé de Bogotá
Jhon Camacho Cruz	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Eugenia Espinosa	Universidad Militar
Juan Camilo Gelvez	Universidad del Rosario
Carolina Guzmán	Hospital Militar Central
Adriana Montealegre	Universidad Javeriana
Nicolas Ramos	Universidad del Bosque
Carlos Rodríguez	Universidad Nacional

Comité Científico/Scientific Board

Javier Eslava Schmalbach	Anestesiólogo, Magister en Epidemiología Clínica, PhD en Salud Pública. Profesor Universidad Nacional. Bogotá, Colombia
Nicolás Pineda-Trujillo	PhD en Ciencias Básicas, Biólogo, Genetista, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
Guillermo Sánchez	Médico, Magister en Epidemiología Clínica, PhD en Salud Pública, Profesor Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia

Pares evaluadores del volumen 54

Leyre Madariaga Domínguez	Universidad del País Vasco
Adriana Montealegre	Pontificia Universidad Javeriana
Pedro Alexander Barrera López	Fundación Santafé de Bogotá
Claudia Talero-Gutiérrez	Universidad del Rosario
Emelia Lázaro-García	Universidad Autónoma de Puebla
Juan Francisco Oré Acevedo	Instituto Nacional de Salud del Niño.
Socorro Moreno Luna	Pontificia Universidad Javeriana
Margarita Pedraza Galvis	Hospital Universitario San Ignacio
Eugenia Espinosa	Universidad Militar
William Ricardo Bachiller T	Universidad Militar Nueva Granada

Jhon Camacho Cruz	FUCS - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Pablo Vásquez Hoyos	FUCS - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Helen Preciado Barrera	FUCS - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Lina Caicedo	Clínica del Country
Catalina Ayala	Colsanitas
Juan David Albarracín Bohórquez	Clínica Infantil Colsubsidio

Edición Electronica

Diseño y Diagramación	Impactos Comunicaciones
Diseño de Logo 80 años	Paola Uscher Miranda



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>



Tabla de contenido

Pag

Editorial

- [Investigación en Pediatría, en busca de nuevos escenarios, sin olvidar lo fundamental](#) 126
Dr. Fernando Suárez-Obando

Artículos originales

- [Hallazgos clínicos asociados a un resultado ecocardiográfico normal en recién nacidos hospitalizado en un centro a gran altitud.](#) 128

Pablo Vásquez-Hoyos, Angie Marcela Quintero-Villamizar, Sayda Mercedes Tapias-Devia, Erika Fernanda Merchán-Pinto, Henry Jose Quintero-Buitrago, Bladimir Marín-Montoya, Paula Daniela Galindo-Lopez, León Jairo Londoño Velásquez

- [Apego infantil: implicaciones clínicas, neurobiológicas y genéticas](#) 135

Jhon Camacho-Cruz, Luz Dary Castañeda-Gutiérrez, Antonio José Serna-Ramírez, Ana María Garavito-Acuña, Natalia Alexandra Gordillo-Guerrero, Karla Valentina Rodríguez-Muñoz, Daniela Lucia Espitia-Esquivel, Angie Lizeth Cedano-Nova, Santiago Martínez-Valero, Laura Alejandra Méndez-Benítez, Jaime Nicolás Nieto-Aldana, Melissa Alejandra Rodríguez-Martínez Profesor Jorge Bejarano

Revisiones Temáticas

- [El Síndrome de Morquio en Colombia](#) 146
Natalia Vallejo Alzate, Paula Margarita Hurtado Villa

- [Dieta vegetariana en pediatría, un análisis desde la pediatría y la nutrición](#) 155
Andrés David Aranzazu Ceballos, Adriana Patricia Osorno Gutiérrez, Olga Lucía Ortega Sierra

Reportes de caso

- [Encefalitis por dengue](#) 163
Thomas Felipe Diaz Angarita^a, Malory Alexandra Moreno Sánchez^b, Karen Lorena Cárdenas Parra.

- [Neuromielitis Óptica, en paciente pediátrico](#) 167
Rafael Mauricio Cabrera Avila, Manuel Jose Gonzalez Delgado, Maria Antonia Perdomo Garcia, Marialejandra Hanrry Murillo, Maria de los Angeles Vargas



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>



Editorial

Investigación en Pediatría, en busca de nuevos escenarios, sin olvidar lo fundamental

Fernando Suárez-Obando

Editor

Instituto de Genética Humana. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.

En el 2017 la revista *Pediatrics* de la American Academy of Pediatrics publicó un artículo desafiante titulado *The Next 7 Great Achievements in Pediatric Research* (1). En dicho artículo se listaron, de acuerdo con los autores, los siete grandes logros en investigación en pediatría que hasta el momento se habían alcanzado: 1) La prevención de enfermedades con vacunas. 2) La reducción de la muerte súbita infantil a través de la campaña: «Dormir boca arriba». 3) Curar un cáncer infantil común. 4) Salvar a los prematuros ayudándolos a respirar. 5) La prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo. 6) Aumentar la esperanza de vida de los niños con enfermedades crónicas y 7) Salvar vidas con sillas para automóvil y cinturones de seguridad.

Sin duda son grandes avances. Sin embargo, es imposible no contrastar dichos adelantos con lo que ocurre en nuestro medio y no dejar de sentir que los grandes resultados allí inscritos, parecieran ignorar los contextos que cada país tiene. De tal modo que los logros de la investigación científica en pediatría no se deben circunscribir solamente a un único perfil epidemiológico o a las circunstancias de un solo país. De otra parte, medir el impacto que la investigación tiene sobre un grupo etario es bastante problemático, debido a que las medidas de impacto también se deben a contextos particulares que le dan mayor o menor relevancia a un tipo de desenlace de interés.

Es claro que la investigación proporciona información relevante sobre las tendencias de la enfermedad y sus factores de riesgo asociados, los resultados del tratamiento o las intervenciones de salud pública, las capacidades de atención de un sistema de salud, los patrones de atención y sus costos o el uso de la atención médica. Sin embargo, el interés investigativo de la comunidad científica también se debe a circunstancias propias de cada país, de cada región y a los intereses personales del investigador.

Colombia, el país de los contrastes, aún padece la malnutrición pediátrica (2), al mismo tiempo que es pionero, líder e innovador en el manejo exitoso del prematuro con el programa canguro (3). Ha sido líder y ejemplo mundial con los programas de vacunación pediátrica a pesar de diversas barreras (4, 5), pero padece el drama del reclutamiento forzado de menores por parte de grupos armados ilegales (6). Colombia tiene instituciones de referencia para el manejo de cardiopatías, pero enfrenta barreras de acceso para que más pacientes puedan acceder a servicios de primera calidad disponibles en el país (7). Los siete logros de *Pediatrics*, pueden aplicar perfectamente a una Colombia, mientras que coexisten con otro país, otra Colombia que sufre los embates de un país en desarrollo, profundamente inequitativo que se ensaña en violencia contra la niñez (8).

El citado artículo de *Pediatrics*, también lista los que serían los siguientes siete grandes logros en investigación. 1) Más inmunizaciones pediátricas para prevenir enfermedades emergentes y persistentes. 2) La inmunoterapia contra el cáncer. 3) Los descubrimientos genómicos aplicados a la predicción, prevención y manejo de enfermedades con mayor eficacia. 4) Los orígenes fetales e infantiles de la salud y la enfermedad de los adultos, lo que da como resultado intervenciones tempranas eficaces. 5) El conocimiento de la interacción de la biología y el entorno físico y social que conducen a la prevención eficaz tanto en salud individual y poblacional. 6) La ciencia de la calidad que desarrolla sistemas de atención seguros y eficientes y 7) La implementación y difusión de la investigación como factor relevante en la reducción de la pobreza global.

Este último listado, aunque más abstracto, parece más familiar, especialmente aquellos puntos que reconocen que cuidar la salud infantil es definitivo para la salud de la población en general, y aquel que destaca que la investigación es fundamental para reducir la pobreza. Colombia bien podría ser el escenario perfecto para la investigación de los catorce puntos señalados por el citado artículo. Entonces, ¿Sobre qué investigar en Pediatría en Colombia? Parte de la respuesta se encuentra en la pertinencia social de la investigación, que se define como la correspondencia entre el planteamiento de proyectos de investigación con las

necesidades y prioridades de la sociedad (9). Sin embargo, la pertinencia también es difícil de precisar, por ejemplo, en el campo de las ciencias básicas, o ante la pregunta científica que no necesariamente se circunscribe a conceptos como la trascendencia de un tema para la salud pública o a los datos de prevalencia de una enfermedad. No en pocas ocasiones la investigación surge de la simple curiosidad o del interés personal del investigador, por un tema en particular.

La investigación científica en pediatría abarca campos que van más allá de un ranking o un listado, y las problemáticas que pueden ser enfrentadas con ciencia e innovación, se hacen cada vez más amplias y a su vez, cada vez más interesantes. Siendo Colombia el país de las mil caras, nos corresponde invocar temas de investigación en contextos dispares, variados y transformadores, proyectos e hipótesis de investigación que surgen de las problemáticas prevalentes de salud, pero sin olvidar otras problemáticas que también son parte de las preocupaciones de padres y cuidadores y que surgen luego de crisis como la pandemia COVID-19 o por la introducción masiva de la tecnología a la vida cotidiana. Por ejemplo, 1) Vapeo, tabaquismo y consumo de estupefacientes. 2) Sedentarismo, teleeducación y videojuegos. 3) Derechos sexuales y reproductivos en menor de edad en situación de discapacidad cognitiva. 4) Salud mental en población pediátrica urbana vs. rural. 5) Emergencia de las enfermedades huérfanas y terapias innovadoras. 6) Tamización universal (Bioquímica y molecular) y 7) Barreras a la inclusión social de la niña(o) en condición de discapacidad.

Los campos de la investigación son prácticamente infinitos y Colombia es un escenario propicio para expandir las temáticas e interés de la comunidad científica. Después del artículo de *Pediatrics* se han escrito otros listados, proyectados a la segunda década del siglo XXI (10). Ninguno es definitivo ni tampoco irrelevante, son ejemplos de temáticas que pueden orientar el quehacer investigativo del país, sin embargo, es el investigador y su equipo el que decide y orienta el campo a desarrollar.

La investigación pertinente es fundamental, pero no debe dejarse atrás el entusiasmo de investigar por temas divergentes. Es así como los temas fundamentales no pueden dejarse de lado, sin embargo, la curiosidad científica y la búsqueda de temas novedosos de investigación se deben conjugar en el crisol de la actividad científica, proponiendo, desarrollando e innovando soluciones a las problemáticas que la población pediátrica enfrenta.

Es posible que un futuro cercano, a medida que la investigación en la población pediátrica se consolide, Colombia proponga un listado de sus grandes logros en investigación, logros que sin duda han contribuido al mejoramiento de la salud en la población local y que han contribuido al conocimiento universal en Pediatría.

REFERENCIAS

1. Cheng T, Bogue C, Dover G. The Next 7 Great Achievements in Pediatric Research. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163803.
2. Forero-Ballesteros L, Forero-Torres A. Time trend of undernutrition mortality in Colombia, 2005-2019. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e4.
3. Charpak N, Tessier R, Ruiz J, Uriza F, Hernández J y cols. Kangaroo mother care had a protective effect on the volume of brain structures in young adults born preterm. *Acta Paediatr*. 2022;111(5):1004-1014.
4. Narváez J, Osorio MB, Castañeda-Orjuela C, Zakzuk NA, Cediell N, Choconta-Piraquive LA y cols. Is Colombia reaching the goals on infant immunization coverage? A quantitative survey from 80 municipalities. *Vaccine*. 2017;35(11):1501-1508.
5. Hoyos MC, Hincapié-Palacio D, Ochoa J, León A. Impact of childhood and maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis in Colombia. *J Public Health Res*. 2021;11(1):2588.
6. Alarcón Y. Reclutamiento forzado de niños y niñas (abduction) en el conflicto armado colombiano: los menores de 18 años como víctimas con protección especial reforzada en el DIH y DIDH. *Vniversitas*, 68(138).
7. Sabatino M, Dennis R, Sandoval-Trujillo P, Valencia S, Moreno-Medina K, Londoño D y cols. Access to paediatric cardiac surgery in Colombia: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jan 24;61(2):320-327.
8. Kreif N, Mirelman A, Suhrcke M, Buitrago G, Moreno-Serra, R. The impact of civil conflict on child health: Evidence from Colombia. *Econ Hum Biol*. 2022;44:101074.
9. Canti L, Chrzanowska, Doglio M, Martina L, Van Den Bossche T. Research culture: science from bench to society. *Biol Open*. . 2021 Aug 15;10(8):bio058919.
10. Lebrun-Harris L, Ghandour R, Kogan M, Warren M. Five-Year Trends in US Children's Health and Well-being, 2016-2020. *JAMA Pediatr*. 2022 Mar 14;e220056.



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.316>



Originales

Hallazgos clínicos asociados a un resultado ecocardiográfico normal en recién nacidos hospitalizado en un centro a gran altitud

Pablo Vásquez-Hoyos^a, Angie Marcela Quintero-Villamizar^b, Sayda Mercedes Tapias-Devia^b, Erika Fernanda Merchán-Pinto^b, Henry Jose Quintero-Buitrago^b, Bladimir Marín-Montoya^a, Paula Daniela Galindo-Lopez^b

^a Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

^b Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 06 septiembre 2021

Aceptado: 9 octubre 2021

Editor invitado

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Cardiopatías Congénitas

Cardiopatías

Recién Nacido

Ecocardiografía

Altitud

R E S U M E N

Introducción: Los defectos congénitos cardíacos se presentan entre 4 a 10 por cada 1000 nacidos vivos y representan cerca del 10 % de las muertes. En la actualidad son pocos los hallazgos clínicos que sugieren un ecocardiograma anormal poco lo que se recurre a pruebas de tamizaje como la pulsioximetría, pero existen dudas sobre su precisión en ciudades de gran altitud. **Objetivo:** Determinar la relación entre los hallazgos clínicos de recién nacidos hospitalizados en una unidad a gran altitud y sus hallazgos ecocardiográficos. **Métodos:** Estudio histórico transversal. Pacientes menores de 28 días de vida a quienes se les realizó un ecocardiograma como parte del abordaje diagnóstico, entre mayo del 2017 a enero del 2020. Se compararon las variables clínicas y paraclínicas con la presencia o no de hallazgos anormales ecocardiográficos mediante análisis bivariado y multivariado por regresión logística. **Resultados:** Se incluyeron 849 pacientes con medianas de edad de 4 días y 36 semanas de edad gestacional. Cinco recién nacidos (0.6 %) tuvieron una cardiopatía con defectos críticos, 25.2 % presentaron defectos no críticos (74.9 % presentó ductus arterioso persistente mayor de 2mm, 13.2 % comunicación interauricular mayor de 5 mm y 11.7 % hipertensión pulmonar) y en el 74.4 % fue normal. Al realizar el modelo multivariado, tener ≤ 7 días de vida (OR 2.1 [IC-95 % 1.22-3.34]), $FiO_2 > 35$ % (OR 2.02 [IC-95 % 1.42-2.86]), soplo cardíaco (OR 3.34 [IC-95 % 2.01-5.57]), malformación asociada (OR 2.35 [IC-95 % 1.54-3.58]), dificultades alimentación (OR 1.57 [IC-95 % 1.07-2.31]) y radiografía anormal (OR 1.54 [IC-95 % 1.04-2.31]), se comportaron como factores asociados de forma independiente para la presencia de un ecocardiograma anormal. **Conclusiones:** Este estudio detectó algunos hallazgos asociados a la presencia de ecocardiogramas normales que podría ayudar a crear un modelo predictivo para pacientes a gran altitud para mejorar el rendimiento de las pruebas de tamizaje desarrolladas a nivel del mar.

*Autor para correspondencia. Angie Marcela Quintero Villamizar

Correo electrónico: amquinterov@fucs.salud.edu.co

Clinical findings associated with normal echocardiographic results in newborns hospitalized in a high-altitude center

A B S T R A C T

Introduction: Congenital heart defects occur in 4 to 10 per 1000 live births and represent about 10 % of infant deaths. Currently, few clinical findings suggest an abnormal echocardiogram, so screening tests such as pulse oximetry are used, but there are doubts about their accuracy in high-altitude cities. **Objective:** To determine the relationship between the clinical findings of newborns hospitalized in a high-altitude unit and their echocardiographic findings. **Methods:** Cross-sectional historical study. Patients under 28 days of age underwent an echocardiogram as part of the diagnostic approach between May 2017 and January 2020. Clinical variables were compared with echocardiographic findings using bivariate and logistic regression. **Results:** 849 patients with a median age of 4 days and 36 weeks of gestational age were included. Five newborns (0.6 %) showed heart disease with critical defects, 25.2 % had non-critical defects (74.9 % had patent ductus arteriosus greater than 2mm, 13.2 % atrial septal defect greater than 5mm, and 11.7 % pulmonary hypertension), and in 74.4 % it was normal. When performing the multivariate model, having ≤ 7 days of life (OR 2.1, 95 % CI [1.22-3.34]), $\text{FiO}_2 > 35$ % (OR 2.02, 95 % CI [1.42-2.86]), heart murmur (OR 3.34, 95 % CI [2.01-5.57]), associated malformation (OR 2.35 95 % CI [1.54-3.58]), feeding difficulties (OR 1.57, 95 % CI [1.07-2.31]) and abnormal chest X-ray (OR 1.54, 95 % CI [1.04-2.31]), behaved as independently associated factors for the presence of an abnormal echocardiogram. **Conclusions:** This study detected some findings associated with normal echocardiograms that could help create a predictive model for patients at high altitudes to improve the performance of screening tests developed at sea level.

Keywords:

Heart Defects
Congenital.
Heart Diseases
Infant
Newborn
Echocardiography
Altitude

Introducción

Los defectos congénitos del corazón (CHD) constituyen el grupo más común de malformaciones congénitas, con una incidencia de 4 a 10 por cada 1 000 nacidos vivos. De las muertes infantiles el 10 % es atribuido a cardiopatías (1). El diagnóstico es un reto principalmente por la situación circulatoria transicional a la que están expuestos los pacientes en el momento del nacimiento que puede llevar al enmascaramiento de algunas patologías cardíacas (2).

La detección tardía de las cardiopatías congénitas críticas (CCC) puede resultar en una morbilidad o mortalidad significativa. Entre los cuales, se encuentra su asociación con retraso del desarrollo neurológico, por lo que, el reconocimiento temprano e identificación oportuna es crucial (3).

El ecocardiograma nos ayuda a determinar la estructura y función cardíaca. Este estudio debe comprender una evaluación integral de la anatomía y la función cardíaca por lo que su interpretación está limitada a cardiólogos pediatras o neonatólogos con entrenamiento y requiere ser realizado dentro de un marco de tiempo razonable (4), lo que genera altos costos.

Actualmente se propone como tamización de las cardiopatías congénitas a la oximetría de pulso con el algoritmo de la Academia Americana de pediatría (AAP). Sin embargo, aún hay dudas sobre su precisión en diferentes escenarios. Oster y colaboradores han identificado problemas principalmente por la altitud, donde las saturaciones de oxígeno monitoreadas por oximetría de pulso son más bajas en los bebés nacidos en grandes altitudes y la saturación media de oxígeno disminuye a medida que aumenta la altitud (5).

Esto se debe a que a gran altitud la hipoxia es común por la caída de la presión atmosférica que disminuye la presión parcial del oxígeno inspirado y, por lo tanto, la presión de conducción para el intercambio de gases en los pulmones (6). En Bogotá D.C., al ser una ciudad ubicada a 2 600 metros sobre el nivel del mar (gran altitud), el algoritmo de la AAP con la oximetría de pulso puede sobreestimar los casos de estudios de recién nacidos sanos.

Estas dificultades de tamizaje y de parámetros estandarizados para grandes altitudes han llevado a que se realice con mayor frecuencia ecocardiogramas en las unidades de cuidado intensivo neonatal, produciendo un aumento en el costo. Es importante determinar si existen otros hallazgos clínicos que permitan generar estrategias de tamizaje que reduzcan el número de ecocardiogramas normales a gran altitud. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio consiste en determinar factores clínicos asociados a hallazgos ecocardiográficos normales en una cohorte de recién nacidos que se encuentran en una unidad neonatal de una ciudad a gran altitud.

Métodos

Se realizó un estudio trasversal de recolección histórica. La totalidad de los casos se tamizaron utilizando la base de datos de ecocardiogramas del servicio de cardiología pediátrica y se recogieron aquellos realizados en la unidad de recién nacidos del servicio de pediatría de la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José, entre los años 2017 a 2020. Este es un Hospital general universitario de carácter privado. Cuenta con una unidad materno fetal especializada con una gran afluencia

de casos con defectos congénitos. Se incluyó todo paciente menor de 28 días a quien, a solicitud de su médico tratante, se le realizó un ecocardiograma como parte de su abordaje diagnóstico. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico prenatal de cardiopatía y los registros clínicos incompletos.

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo por conveniencia hasta completar el tamaño de la muestra. El cálculo de la muestra se realizó utilizando el concepto de eventos de interés por variable, propuesto por Feeman (7), en este caso las cardiopatías y 9 variables independientes en el modelo de regresión. La fórmula sugiere contar con 10 eventos por cada covariable más 1, para este caso serán 100 eventos. Se calculó un tamaño de muestra de 833 participantes, esperando hallar un 12 % de cardiopatías (Según reportes del servicio entre enero a abril del 2018).

A partir de los registros clínicos se tomaron para el análisis variables demográficas (edad, sexo, edad gestacional), antecedentes clínicos de la madre y de los familiares, signos vitales (frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), oximetría de pulso) y hallazgos clínicos (presencia de soplo, escala de Silverman, anomalías de pulso, choque, fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), malformaciones asociadas, dificultad en la alimentación, presencia de episodio breve resuelto inexplicado (BRUE: Brief, Resolved, Unexplained Event), imagenológico (cardiomegalias, neumotórax, opacidades) y tipo de soporte respiratorio utilizado.

Se clasificaron los hallazgos ecocardiográficos como, cardiopatías congénitas críticas (CCC) a las cardiopatías que

requirieron tratamiento inmediato al nacimiento, ya que las CCC impactan directamente en la mortalidad y morbilidad. A las cardiopatías congénitas no críticas a aquellas con defectos cardíacos que no requieren manejo inmediato y variantes normales, como lo son el foramen oval permeable (FOP), la comunicación interauricular (CIA) menor de 5 mm y el ductus arterioso persistente (DAP) menor de 2 mm que podrían tener cierre en los primeros años de vida.

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas, al demostrar que no presentaron distribuciones normales (Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk), se expresaron con medianas y percentiles intercuartiles (p25, p75). El análisis de los factores asociados se efectuó mediante regresión logística simple, se presentan en *odds ratio* (OR), con sus intervalos de confianza del 95 %. Con las variables sugestivas de asociación se construyó un modelo multivariado. El análisis de los datos fue realizado en el software estadístico Stata v13.1®.

Este estudio sin riesgo fue avalado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Hospital Universitario San José.

Resultados

Se revisaron 2 050 ecocardiogramas, de estos se incluyeron 849 pacientes para el análisis, de los cuales el 42.5 % eran de sexo femenino. La mediana de edad fue de 4 días (p25: 3 días, p75:

Tabla 1. Hallazgos clínicos relevantes al momento del nacimiento

Variable	n	%
<i>Edad gestacional al nacimiento</i>		
Prematuros extremos (≤ 28 s)	22	2.9 %
Muy prematuros (29 a 32 s)	158	18.6 %
Prematuros tardíos (33 a 36 s)	357	42.1 %
A término (≥ 37 s)	312	36.8 %
<i>Peso al nacimiento</i>		
Extremado bajo peso (≤ 1000 gr)	33	3.9 %
Muy bajo peso (1001-1500 gr)	131	15.4 %
Bajo peso (1501 a 2500 gr)	407	47.9 %
Peso adecuado (≥ 2500 gr)	278	32.7 %
<i>Adaptación neonatal</i>		
Conducida con CPAP o VPP	234	28.1 %
Espontánea	457	54.8 %
Reanimación Avanzada	143	17.2 %
<i>Prueba de Silverman y Anderson</i>		
Leve	100	15.6 %
Moderado	100	15.6 %
Severa	61	9.5 %
Sin dificultad	382	59.4 %

7 días) en el momento de la toma del ecocardiograma. La mediana de edad gestacional al nacer fue de 36 semanas (p25: 33 semanas, p75: 37 semanas), y la de peso al nacer fue de 2 130 gr. (p25: 1.670 gr., p75 2.760 gr.).

El 1.3 % (10 casos) de los recién nacidos presentaban un antecedente familiar de cardiopatía. Al nacimiento el 54.8 % presentaron una adaptación neonatal espontánea y sólo el 17.1 % requirieron reanimación avanzada. Los pacientes que presentaron dificultad respiratoria fueron clasificados por la escala de Silverman, el 9.5 % se clasificó como casos severos (Tabla 1). En cuanto a malformaciones asociadas, el 10.8 % presentó una malformación mayor y el 4.4 % una menor. En 21 casos se hizo un diagnóstico de BRUE.

La mediana de la frecuencia cardíaca máxima fue de 153 (p25: 145, p75: 163), de frecuencia cardíaca mínima de 126 (p25: 117, p75: 135) y de frecuencia respiratoria máxima de 52 (p25: 50, p75: 57). La mediana de FiO_2 al momento de SpO_2 mínima fue de 0.3 (p25: 0.24, p75: -0.4) y relación de 333 (p25: 225, p75: 377).

En 59 casos (6.9%) se tomaron los datos pre y post ductales en la unidad, con una mediana de oximetría preductal de 94 % (p25: 91 %, p75: 96 %) y posductal de 90 % (p25: 86 %, p75: 93 %) y una diferencia mediana pre- post ductal de 3 % (p25: 1 %, 75: 5 %). En el 9.3 % se documentó un soplo cardíaco, mientras que el 3 % presentó apneas. En 4 recién nacidos (0.4%) se evidenció anomalías en el pulso, 12 casos (1.4 %) presentaron signos clínicos de choque y en el 23.2 % se documentaron dificultades para la alimentación.

En imágenes radiológicas, el 20 % presentó alguna alteración, de las cuales la cardiomegalia se observó en el 10.8 % de las anomalías radiológicas, mientras que las opacidades mixtas fueron el hallazgo más frecuente en 142 casos (97.7 %).

El ecocardiograma fue solicitado en hospitalizados en la estancia básica, en el 34.4 % de los casos, en estancia intermedia en el 28.8 % y en estancia intensiva en el 32.6 %. En cinco recién nacidos (0.6 %) se encontró una cardiopatía con defectos críticos, 25.2 % presentaron defectos no críticos y en el 74.4 % no se encontraron signos de cardiopatía. Del total de cardiopatías, 74.9 % presentó DAP mayor de 2 mm, 13.2 % con CIA mayor de 5 mm y 11.7 % con hipertensión pulmonar.

Dentro de las CCC, se presentó un caso con atresia tricúspideas con vasos normo relacionados y comunicación interventricular (CIV) restrictiva. Este caso presentó FC normales, un cuadro de dificultad respiratoria clasificada como Silverman leve, con una FR promedio de 40, sin anomalías radiológicas, SpO_2 mínima de 94 con FiO_2 de 0.35 (de 268). El segundo caso de CCC, correspondió a una estenosis valvular pulmonar severa con FC máxima de 185, cuadro respiratorio por Silverman severo, FR máxima de 71 y promedio 66, sin hallazgos radiográficos de anormalidad y una SpO_2 mínima de 86 con FiO_2 de 0.70 (de 123).

El tercer caso de CCC fue un paciente con corazón izquierdo hipoplásico, sin dificultad respiratoria, FC máxima 149, mínima de 122, FR de 60 y promedio de 54, con opacidades mixtas radiológicas, sin cardiomegalia, SpO_2 mínima de 89 con FiO_2 de 0.5. (de 178). El cuarto caso tenía una transposición de grandes vasos, con FC máxima de 168, mínima de 124, sin dificultad respiratoria, FR máxima de 72, promedio de 50, con evidencia de cardiomegalia en la radiografía y una SpO_2 preductal de 94 y postductal de 88, SpO_2 mínima de 86 y FiO_2 de 0.4 (de 215).

El último paciente con CCC consistió en un paciente con coartación aórtica severa. Tenía FC máxima de 166, FC mínima de 142, cuadro de dificultad respiratoria leve por Silverman, con FR máxima de 76, promedio de 56 y con evidencia de cardiomegalia en la radiografía, una SpO_2 mínima de 90 con FiO_2 de 0.6 (de 150) y se documentó dificultad para la alimentación. Ninguno de estos pacientes presentó apneas, pulsos anormales o clínica de choque.

Dentro de las cardiopatías no críticas, se encontraron en su mayoría DAP mayores de 2 mm en 164 pacientes (19.3 % de todos los casos), es decir, el 74.9 % de las cardiopatías. La CIA mayor a 5 mm representó el 3.4 % de todos los casos (13.2 % de las cardiopatías) y la CIV el 2.9 % (11.5 % de las cardiopatías). Otras cardiopatías no críticas fueron la estenosis de la rama pulmonar (3 sujetos), hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (2 sujetos), insuficiencia en la válvula mitral (2 sujetos) y un único caso de, aorta bicúspide, canal atrio ventricular completo y miocardiopatía hipertrófica (Tabla 3).

Análisis comparativo

Se realizó un análisis de los factores descritos y su relación con la presencia de cardiopatía. En el análisis bivariado se detectó que los siguientes factores: tener más de 7 días de vida, una edad gestacional mayor o igual a 32, no soplo cardíaco o choque, no presentar dificultad o un puntaje de Silverman leve o requerir FiO_2 menor o igual a 35 %, tener una radiografía normal, sin opacidades o cardiomegalia, no tener malformación (mayor o menor) y la presencia de un BRUE, se asociaron con la presencia de hallazgos ecocardiográficos normales. La presencia de apneas, anomalías de los pulsos y valores de FC y FR, no presentaron ninguna relación con el resultado de ecocardiograma (Tabla 2).

Al realizar el modelo multivariado, tener ≤ 7 días de vida (OR: 2.1 [IC-95 % 1.22-3.34]), $\text{FiO}_2 > 35$ % (OR: 2.02 [IC-95 % 1.42-2.86]), soplo cardíaco (OR: 3.34 [IC-95 % 2.01-5.57]), malformación asociada (OR: 2.35 [IC-95 % 1.54-3.58]), dificultades alimentación (OR: 1.57 [IC-95 % 1.07-2.31]) y radiografía anormal (OR: 1.54 [IC-95 % 1.04-2.31]), se comportaron como factores asociados de forma independientes para la presencia de un ecocardiograma anormal (Tabla 3).

Discusión

El presente estudio detecta algunos factores clínicos asociados a hallazgos ecocardiográficos normales que podría ayudar a buscar un algoritmo que permita al clínico limitar el uso de la ecocardiografía a casos con mayor probabilidad de hallazgos anormales y así limitar los costos de esta estrategia diagnóstica.

La mayoría de los recién nacidos con CCC son asintomáticos al nacer y se debe principalmente por la situación circulatoria transicional a la que están expuestos (2). La detección antes de la aparición de los síntomas, por lo general implica el uso de rutina de ecografía prenatal y el examen clínico postnatal del sistema cardiovascular; desafortunadamente, ambos métodos tienen una tasa de detección variable y a menudo baja. Hasta el 30 % de los recién nacidos con CCC, son dados de alta antes

de que se establezca el diagnóstico, con tasas de mortalidad informadas del 50 % (1). Algunos casos se presentarán con mortalidad y otros se presentarán con un colapso agudo, que puede comprometer significativamente los resultados, tanto de cirugía cardíaca exitosa como del neurodesarrollo (3). Por lo tanto, el progreso de las estrategias de detección para mejorar la detección temprana es de suma importancia, especialmente con la tendencia actual hacia el alta posparto temprano (8).

El tamizaje con pulsioximetría ha sido utilizado para el tamizaje de CCC, debido a su alta disponibilidad y fácil uso, con sensibilidad del 77 %, especificidad del 99.8 %, valor predictivo positivo de 25.9 % y negativo de 99.9 %, con un punto de corte del 95 % (9). Estos resultados muestran que la pulsioximetría tiene una alta capacidad para descartar enfermos, pero no para su identificación. Las dificultades de esta baja capacidad pueden estar influenciados por factores humanos y el nivel de capacitación del personal que realiza el examen, así como en los

diferentes modelos de pulsioxímetro. Sin embargo, Zhao et al. realizó el mayor estudio de oximetría de pulso con 122 738 niños y concluyó que la adición de oximetría de pulso a la evaluación clínica mejoró la sensibilidad para la detección de CCC, del 77.4 % ([IC-95 % 70-83.4]) al 93.2 % ([IC-95 % 87.9-96.2]) (10).

Dentro del abordaje diagnóstico, también es importante la medición posductal, ya que algunas formas de CCC están asociadas con derivaciones predominantes de derecha a izquierda a nivel ductal y pueden no identificarse cuando solo se usa SpO₂ preductal (9).

Las saturaciones de oxígeno monitoreadas por oximetría de pulso son más bajas en los bebés nacidos en grandes altitudes y la saturación media de oxígeno disminuye a medida que aumenta la altitud (5). La influencia de la presión atmosférica en la saturación de oxígeno arterial óptima afecta tanto a la saturación preductal como a la postductal en recién nacidos sanos, obteniendo lecturas más bajas que las reportadas sobre

Tabla 2. Análisis bivariado de factores clínicos y hallazgos ecocardiográficos

Hallazgos ecocardiográficos	Normal %		Anormal %		p	OR	IC-95 %	
	630	74.2 %	219	25.8 %				
≤ 7 días de vida	153	24.3 %	190	86.8 %	0.001	2.10	1.37	3.21
Edad gestacional ≤ 32 s	121	19.2 %	59	26.9 %	0.016	1.55	1.08	2.22
Apneas	15	2.4 %	10	4.6 %	0.099	1.96	0.88	4.37
BRUE	20	3.2 %	1	0.5 %	0.026	0.14	0.02	0.79
Anomalía en los pulsos	3	0.5 %	1	0.5 %	0.971	0.96	0.10	9.28
Soplo cardíaco	38	6.0 %	40	18.3 %	0.000	3.48	2.21	5.48
Choque	5	0.8 %	7	3.2 %	0.010	4.13	1.41	12.05
Puntaje Silverman								
Sin dificultad	457	72.5 %	131	59.8 %	-	-	-	-
Leve	71	11.3 %	29	13.2 %	0.143	1.42	0.89	2.29
Moderado	68	10.8 %	32	14.6 %	0.036	1.64	1.03	2.61
Severa	34	5.4 %	27	12.3 %	0	2.77	1.61	4.76
FiO ₂ , p50 (p25, p75)	0,27	(0.24-0.38)	0.42	(0.24-0.5)	0	11.27	5.04	25.22
SpO ₂ , p50 (p25, p75)	91	(90-93)	90	(89-93)	0	0.94	0.91	0.97
SpO ₂ /FiO ₂ , p50 (p25, p75)	340	(241-378)	269	(170-376)	0	1	0.99	1
FC máx., p50 (p25, p75)	152	(143-162)	154	(143-166)	0.176	1.01	1	1.02
FC mín., p50 (p25, p75)	126	(117-135)	127	(117-137)	0.819	1	0.99	1.01
FR máx., p50 (p25, p75)	52	(50-56)	52	(50-60)	0.041	1.02	1	1.04
FR prom, p50 (p25, p75)	49	(46-50)	49	(45-50)	0.423	0.99	0.96	1.02
Radiografía anormal	100	15.9 %	57	26 %	0.001	1.86	1.29	2.69
Opacidades mixtas	94	14.9 %	48	21.9 %	0.017	1.6	1.09	2.35
Cardiomegalia	7	1.1 %	10	4.6 %	0.002	4.26	1.72	10.51
Malformación	71	11.3 %	56	25.6 %	0	2.7	1.85	3.96
Mayor	52	8.3 %	38	17.4 %	0	2.33	1.5	3.63
Menor	19	3 %	18	8.2 %	0.001	2.88	1.52	5.45
Dificultades en la alimentación	115	18.3 %	72	32.9 %	0	2.19	1.56	3.09

P50: percentil 50, p25: percentil 25, p75: percentil 75, mín: mínimo, máx: máximo, prom: Promedio, FC: Frecuencia cardíaca, FR: Frecuencia respiratoria, FiO₂: Flujo inspirado de oxígeno, SpO₂: Oximetría de pulso, BRUE: episodio breve resuelto inexplicado

el nivel del mar (11). El estudio de Paranka y col. ajustó la altitud para reducir la tasa de falsos positivos, usando un algoritmo que aumentó el contenido de oxígeno inspirado para corregir la disminución relacionada con la altitud en la presión parcial de oxígeno, demostrando que puede ser efectivo para examinar a los bebés en grandes altitudes y reducir la tasa de falsos positivos. El estudio realizado por Troncoso y colaboradores, estableció los niveles de corte de oximetría de pulso pre o postdoctoral menor al 90 % y una diferencia entre ambas mayor al 3 % para el tamizaje de cardiopatías congénitas críticas considerando las diferentes altitudes encontradas en Colombia (11), permitiendo con esto que se unifique los criterios y optimizar el uso de la pulsioximetría junto con el examen físico en las primeras 24 horas de vida como herramienta de tamización para el diagnóstico de cardiopatías en ciudades a gran altitud como Bogotá. En este estudio no fue posible analizar la oximetría pre y postductal dada la falta de registro de dichos datos en las historias clínicas.

Otra de las razones por lo que el tamizaje de cardiopatías con la pulsioximetría no es aplicable en las grandes alturas, es

que los estudios informan una mayor incidencia de cardiopatías simples. La incidencia es aproximadamente 20 veces mayor que en alturas bajas y consisten principalmente en cardiopatías simples con cortocircuito de izquierda a derecha. En el seguimiento a los 12 y 18 meses la incidencia de cardiopatías congénitas (CC) sigue siendo aproximadamente 10 veces mayor que la de baja altitud y alrededor del 8 % de los pacientes desarrollan hipertensión pulmonar o muerte (12). En coherencia con los informes anteriores de gran altitud, el espectro de CC en nuestro estudio consistió principalmente en CC simple con DAP y CIA en su mayoría.

Los recién nacidos con CCC pueden diagnosticarse en la sala de adaptación basándose en los hallazgos del examen físico, como soplos cardíacos, taquipnea o cianosis. Estos hallazgos no siempre son evidentes antes del alta hospitalaria, lo que puede ocurrir antes de las 48 horas de vida. La experiencia clínica y las observaciones epidemiológicas sugieren que, aunque el examen físico, el electrocardiograma y la radiografía de tórax son útiles para identificar muchos casos de cardiopatía

Tabla 3. Modelo multivariado de factores clínicos y hallazgos ecocardiográficos.

Modelo	OR	p	IC-95 %	
≤ 7 días de vida	2.11	0.002	1.33	3.34
FiO ₂ >35%	2.02	0	1.42	2.86
Soplo cardíaco	3.34	0	2.01	5.57
Malformación	2.35	0	1.54	3.58
Dificultades alimentación	1.57	0.020	1.07	2.31
Radiografía anormal	1.54	0.033	1.04	2.31

FiO₂: Flujo inspirado de oxígeno. OR, del inglés *odds ratio*, razón de verosimilitud por regresión logística multivariada. IC-95 % intervalo de confianza del 95%

congénita grave en el período postnatal, no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para detectar todos los casos (13). Kang, hace una crítica al estudio de Dilli y cols., donde explica que, aunque los soplos en la auscultación cardíaca se consideraron dentro del diagnóstico de CCC, se debe considerar los grados de sonoridad, la intensidad y su localización. Ya que se encuentran soplos prominentes principalmente en lesiones valvulares. Dependiendo del tipo de soplo se podría hacer un diagnóstico más probable del tipo de cardiopatía (14). Por lo anterior, solo la presencia de soplo no es suficiente como parte del abordaje diagnóstico, es importante la identificación y explicación de sus características, aunque esto genere un desafío dada la dificultad de categorización de los soplos patológicos en los recién nacidos, debido a la necesidad de un entrenamiento y experticia, como lo plantea Kang.

En el presente estudio los soplos como variable independiente son predictivos de cardiopatía. Otros hallazgos clínicos para el diagnóstico de CCC, como el tiempo de llenado capilar, han comprobado ser un mal predictor cardiovascular. La taquicardia tiene una baja especificidad para predecir el compromiso cardiovascular y el gasto cardíaco no es confiable en las primeras 24 horas de vida (15). La acidosis metabólica es un indicador inespecífico de problemas en los que puede haber disfunción cardiovascular, mientras que la presión arterial

sistémica es relativamente fácil de medir y se usa ampliamente como un indicador de la función cardíaca, pero es un predictor deficiente del flujo sistémico y no existe evidencia confiable para definir un umbral de presión arterial para la intervención o que dicha intervención mejore el resultado.

La radiografía de tórax orienta sobre el estado anatómico y fisiológico de la lesión cardíaca, además de evaluar el flujo sanguíneo pulmonar, indicando si es normal o está aumentado. La cardiomegalia generalmente se observa en cualquier lesión post-tricuspidéa significativa de izquierda a derecha, por lo tanto, la presencia de cardiomegalia es un buen indicador de una derivación significativa de izquierda a derecha, de las cardiomiopatías y de las lesiones regurgitantes de la válvula auriculoventricular que también producen cardiomegalia. Además, si hay una prominencia de la aorta ascendente, podría sugerir DAP.

En el presente estudio se aprecia como la cardiomegalia es una variable independiente significativa. Es importante también tener en cuenta que la tasa de detección de las cardiopatías congénitas cada vez se realiza desde el control prenatal lo que favorece un diagnóstico y tratamiento precoz en los pacientes.

Los hallazgos encontrados en este estudio muestran que algunos datos clínicos y paraclínicos están asociados de

manera independientemente a los hallazgos ecocardiográficos y que podrían ser utilizados para buscar escalas clínicas de riesgo para determinar en qué casos, se benefician de ecocardiografía en pacientes nacidos en gran altitud.

Es importante buscar otras variables o mediciones, dado que las CCC son el resultado de un proceso complejo de una variedad de trastornos fisiológicos y genéticos, lo que sugiere que un buen modelo predictivo tendría que incluir mayor diversidad de datos para mejorar su detección. Aunque el uso de los datos clínicos y paraclínicos disponibles puede ayudar, se propone que este refinamiento, al agregar datos adicionales, podría resultar en un mejor rendimiento diagnóstico.

Este estudio, es el primero en Latinoamérica, realizado en nacidos a gran altura, que busca factores asociados a hallazgos ecocardiográficos normales en esta población. Estos hallazgos sirven de base para realizar estudios concurrentes que permitan generar una escala predictiva para reducir el uso de ecocardiografía a una población de más riesgo.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, debe considerarse la recolección de los datos históricos, la cual restringe la información a lo documentado por los médicos tratantes y no tiene en cuenta una evaluación semiológica sistemática y detallada que mejoraría la habilidad clínica predictiva de hallazgos anormales. Además, dada la baja incidencia de CCC, es posible que se requieran tamaños de muestra mayores. También sería ideal contar con múltiples centros, algunos en diferentes alturas, para determinar factores solo presentes en gran altitud.

Conclusiones

La cardiopatía congénita es una patología con alta morbimortalidad en la población infantil. Se identificaron algunas variables independientes asociadas a hallazgos ecocardiográficos normales. Se recomienda para futuros estudios, incluir otras variables clínicas y paraclínicas, así como la modificación de las mediciones de las variables incluidas, con el fin de estructurar un modelo para identificar la población sin riesgo de cardiopatía y así evitar el uso universal de la ecocardiografía como herramienta de tamizaje neonatal, por ser un recurso altamente especializado y costoso.

Agradecimientos

Queremos agradecer al Servicio de Pediatría del Hospital San José por facilitarnos la base de los ecocardiogramas realizados, a Sandra Borda secretaria del programa quien nos ayudó con la recaudación de los formatos de solicitud de los ecocardiogramas, a los residentes de pediatría por colaborar con el registro de los datos.

Conflicto de interés

Los autores declaramos que no presentamos ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011912.
2. Rodriguez L. Indicaciones de ecocardiografía en el paciente pediátrico. In *Procedimientos en cardiología*. Hospital de Cabueñes. Gijón-Asturias-España;2003.
3. Van Naarden Braun KR, Grazel R, Koppel S, Lakshminrusimha J, Lohr P, Kumar B, Govindaswami M et al. Evaluation of critical congenital heart defects screening using pulse oximetry in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2017; 37: 1117-1123.
4. Mertens LI, Seri J, Marek R, Arlettaz P, Barker P, McNamara AJ, Moon-Grady PD et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 1057-78.
5. Paranka MS, Brown JM, White RD, Park MV, Kelleher AS, Clark RH. The impact of altitude on screening for critical congenital heart disease. *J Perinatol*. 2018; 38: 530-536.
6. Britton JR. Altitude, oxygen and the definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2012; 32: 880-5.
7. Ortega-Calvo M, Cayuela-Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Revista Española de Salud Pública*. 2002; 76: 85-93.
8. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 2459-2464.
9. Riede FT, Wörner C, Dähnert I, Möckel A, Kostelka M, Schneider P. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine--results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2010; 169: 975-81.
10. Tin W, Lal M. Principles of pulse oximetry and its clinical application in neonatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20: 192-7.
11. Troncoso GA, Fonseca A, Domínguez MT, Sandoval NF, Taborda A, Aranguren HC, et al. Altitude at Birth on Critical Congenital Heart Disease Screening Through Pulse Oximetry in Newborns in Colombia - A Validation by Experts. *Glob J of Ped & Neonatol Car*. 2(4): 2020. GJPNC.MS.ID.000543.
12. Li JJ, Y Liu SY, Xie GD, Zhao T, Dai H, Chen L, F Mu et al. Newborn screening for congenital heart disease using echocardiography and follow-up at high altitude in China. *Int J Cardiol*, 2019; 274: 106-112.
13. Kannan, B. R. Clinical Diagnostic Approach to Congenital Cyanotic Congenital Heart Disease in Infants and Children. *Indian J Pediatr*. 2020; 87: 381-384.
14. Kang G, H Zhang. Significance of cardiac murmurs in detection of congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2019; 29: 1317-1318.
15. Dilli DV, Do an BM, Özyurt A, Özyurt N, Hakan S, Bozabali , Caner H et al. Should we start a nationwide screening program for critical congenital heart disease in Turkey? A pilot study on four centers with different altitudes. *Cardiol Young*. 2019;29: 475-480.



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.335>



Originales

Apego infantil: implicaciones clínicas, neurobiológicas y genéticas

Jhon Camacho-Cruz^{a,b}, Luz Dary Gutiérrez-Castañeda^a, Antonio José Serna-Ramírez^a, Ana María Garavito-Acuña^a, Natalia Alexandra Gordillo-Guerrero^a, Karla Valentina Rodríguez-Muñoz^a, Daniela Lucia Espitia-Esquivel^a, Angie Lizeth Cedano-Nova^a, Santiago Martínez-Valero^a, Laura Alejandra Méndez-Benítez^a, Jaime Nicolás Nieto-Aldana^a, Melissa Alejandra Rodríguez-Martínez^a, Natalia Castillo^c.

a Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS

b Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José

c Psicóloga con enfoque Perinatal, educadora de padres en disciplina positiva, Profundización y formación continua en Apego y buenos tratos.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 06 de junio de 2021

Aceptado: 14 de marzo de 2022

Editor invitado

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Apego a Objetos

Impactos en la Salud

Corteza prefrontal

Genes

Pediatría

RESUMEN

Introducción: El término apego en la comunidad médica es poco conocido, sin embargo, cumple un papel de gran importancia dentro del desarrollo humano ya que está involucrado en la determinación de las características psicológicas y emocionales de los infantes respecto a su personalidad y la consolidación de sus relaciones interpersonales. **Objetivo:** realizar una revisión narrativa de los tipos de apego, asociaciones clínicas, bases genéticas y neurobiológicas de la formación de un apego seguro e inseguro. **Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos y revistas académicas donde se abarcaron los genes COMT, SLC6A4 - 5 HTTLPR, DRD4, DRD2, OXTR. **Resultados:** Se encontró que el apego inseguro es un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos, trastornos del espectro de la psicosis, pensamientos e intentos suicidas, mayor proporción de déficit de atención y uso de sustancias psicoactivas a largo plazo. **Conclusiones:** la presencia de las variaciones genéticas documentadas no permite establecer una relación directa con el tipo de apego desarrollado y sus consecuencias. Todas las variaciones genéticas guardan un mayor grado de influencia si se acompañan de la presencia de factores ambientales negativos como lo es la exposición a madres poco sensibles y otros factores medioambientales como las experiencias adversas de la niñez.

*Autor para correspondencia. Jhon Camacho Cruz

Correo electrónico: jhcamacho@fucsalud.edu.co

Attachment: clinical, neurobiological, and genetic implications

A B S T R A C T

Keywords:

Object Attachment
Impacts on Health
Prefrontal cortex
Genes
Pediatrics

Introduction: The term attachment in the medical community is little known; however, it plays a critical role in human development since it determines the psychological and emotional characteristics of infants regarding their personality and the consolidation of their interpersonal relationships. **Objective:** To carry out a narrative review of the types of attachment, clinical associations, and genetic and neurobiological bases of forming a secure and insecure attachment. **Methods:** A systematic literature search was conducted in databases and academic journals covering the COMT, SLC6A4 - 5 HTTLPR, DRD4, DRD2, and OXTR genes. **Results:** Insecure attachment was found to be a risk factor for the development of depressive symptoms, psychosis spectrum disorders, suicidal thoughts and attempts, a higher proportion of attention deficit, and long-term use of psychoactive substances. **Conclusions:** documented genetic variations do not allow establishing a direct relationship with the type of attachment developed and its consequences. All genetic variations have a more significant influence if accompanied by adverse environmental factors, such as exposure to insensitive mothers, and other environmental factors, such as adverse childhood experiences.

Introducción

Los seres vivos tienden a buscar refugio cuando se sienten amenazados por condiciones ambientales, sociales, culturales o demográficas. Esta búsqueda surge de la necesidad de protección e instinto inherente al ser para la conservación de la vida propia. Además, es necesaria la búsqueda de un refugio que regule emocionalmente y sirva como soporte frente a situaciones adversas (1,2). El presente artículo revisa narrativamente los tipos de apego, sus componentes neurobiológicos, asociaciones clínicas, consecuencias y algunos de sus componentes genéticos.

Métodos

Se realizó un artículo de revisión narrativa y se planteó una estrategia de búsqueda sistemática de la literatura de los genes implicados en el apego, con los siguientes términos MeSH: «Object Attachment», «Serotonin Plasma Membrane Transport Proteins», «Catechol O-Methyltransferase». Como términos adicionales de búsqueda libre se abarcaron: «DRD2 protein, human», «5HTTLPR», «OXTR protein, human», «DRD4», «SNV», «SNP», «Polymorphism», «COMT protein, human»; «Meta-analysis», «Personality disorders», «Mental disorders», «Substance use».

Se incluyeron estudios escritos en inglés, francés y español, no se limitó la búsqueda por fecha de publicación, ni por tipo de diseño epidemiológico. La búsqueda fue realizada en la base de datos *PubMed* y *Science Direct*. Se realizó búsqueda manual en revistas de psicología, psiquiatría y neurología. La extracción de los datos se realizó teniendo en cuenta los artículos elegidos (Ver figura 1).

Estos fueron revisados por diferentes autores con el objetivo de llegar a un consenso sobre la definición de apego de acuerdo con la literatura. Posteriormente, se establecieron los parámetros para el desarrollo de la narrativa en tres aspectos:

tipos de apego e implicaciones y consecuencias del apego, los aspectos neurobiológicos y los genes asociados al apego y su función.

Definición de apego

John Bowlby, médico psiquiatra y psicoanalista y Mary Ainsworth, psicóloga, establecieron las bases teóricas del apego (1). El término «apego» se define como la necesidad inherente de los individuos de construir vínculos afectivos confiables y seguros con personas determinadas a lo largo de la vida (2). La creación de estos lazos emocionales entre el niño (menos dotado) y su adulto cuidador (más dotado) surgen para que el adulto al cuidado supla la necesidad biológica y emocional que naturalmente tiene la cría humana de ser protegida y regulada frente a los peligros o situaciones de estrés (1,2).

La búsqueda de proximidad con una persona definida (competente), guía los comportamientos individuales y orienta las elecciones y decisiones dentro del entorno social. Si el niño se mantiene cerca de la figura de apego se sentirá protegido en el marco de cualquier situación que perciba como amenazante o estresante, y de esta manera aumentará sus posibilidades de realizar ajustes sociales que le impliquen supervivencia (3). Aunque el principal modelo donde se vislumbra el forjamiento del vínculo es en la relación entre la madre y su hijo, también es posible que los niños establezcan este condicionamiento con padres, cuidadores o familiares que proporcionan seguridad y que dan una respuesta de calidad a las necesidades del infante. En este orden de ideas, la aparición de este vínculo implica la aparición de una sensación permanente de disponibilidad que sustenta la base segura desde la cual el niño va a explorar el mundo (4).

La teoría del apego propuesta por Bowlby se fundamenta en tres postulados básicos: 1) Desarrollo de sentimientos según sea el vínculo establecido. Cuando un individuo cuenta con una

Figura 1. Diagrama PRISMA

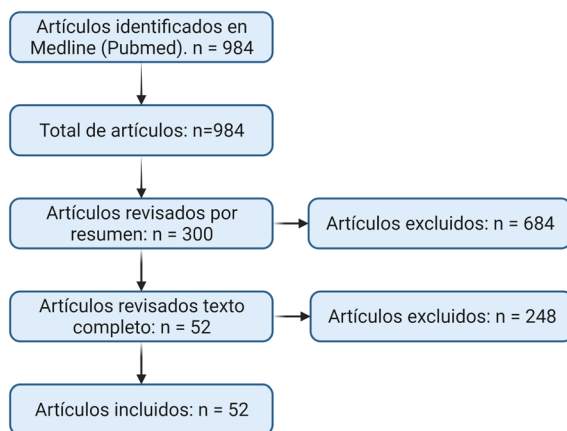


figura de apego estable, predominan los sentimientos de confianza, seguridad y afecto, mientras que, si el sujeto no logra establecer una relación adecuada con su figura cuidadora, sobresalen los sentimientos de miedo, inseguridad y abandono (5). 2) Desarrollo de la confianza de los niños, la cual es dependiente del grado de sensibilidad de los padres y de la calidad de su respuesta, reconociendo así un proceso en permanente construcción que va a mantenerse por el resto de la vida (6) y 3) Accesibilidad y capacidad de respuesta de las figuras de apego, que le permitirán al niño la configuración de esquemas cognitivos y emocionales que se irán reforzando con la experiencia (7).

El sistema de guía que utiliza el individuo para dirigir acciones, comportamientos y procesamiento de emociones y su regulación se conoce como modelo operativo interno (MOI). Este le permite al niño moldear su conducta, formar su autoconcepto y su autoestima, definir la calidad y tipo de relaciones afectivas que entablará en el futuro, por lo tanto, una parte del desarrollo posterior del ser humano es el reflejo del patrón de apego establecido en la infancia (8).

Tipos de apego

Los tipos de apego surgieron de la aplicación de un modelo experimental reconocido como la «situación del extraño» (el rango de edad en que se realiza este modelo es inferior a los 12 meses). Este tenía como objetivo determinar la reacción de los niños en un ambiente controlado (habitación) ante la ausencia de la madre y la presencia de un extraño, para así poder evaluar cómo se modificaban las conductas de exploración (9). (Ver figura 2).

Apego seguro

El apego seguro se desarrolla gracias a la sensibilidad y disponibilidad de la madre ante la presencia de peligro revelando calidez, confianza y seguridad. Estos niños mantienen una interdependencia en sus relaciones, son capaces de usar a sus figuras de apego como una base segura

desde la cual pueden explorar su entorno y volver a estar en momentos de angustia teniendo certeza de su disponibilidad total, así como permitir el desarrollo de su autonomía progresiva y un modelo mental interno de confianza (10). La principal característica de estos niños es la disminución de la conducta exploratoria ante la ausencia de la madre, mostrando actitudes de molestia y angustia que se resuelven al reencuentro.

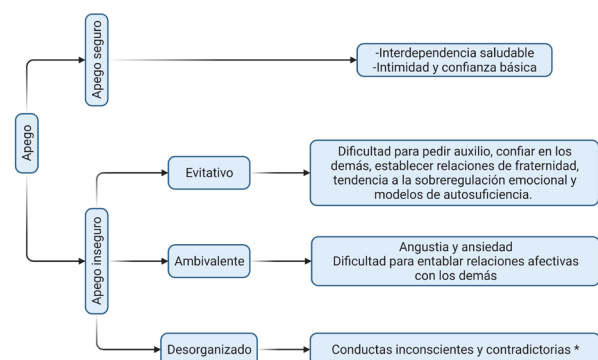
Esto deja en evidencia que la madre cumple el rol de una base segura, desde la cual el niño puede volver a explorar su entorno. Las madres sensibles y que responden a las señales de sus hijos se encargan de propiciar y resolver la necesidad de proximidad e interdependencia establecida (7). En la vida adulta impacta en el afecto positivo, alto grado de concentración y disminución de los estados de tristeza o apatía. Adicionalmente, estos casos expresan su enojo de manera controlada y tienden a buscar soluciones ante la adversidad (1).

Apego inseguro evitativo

Este tipo de apego se caracteriza por la falta de confianza por parte del niño respecto a su madre o cuidador, respuesta de baja calidad debido a una sensación de escasa disponibilidad por parte del adulto cuidador y a la presencia de acontecimientos pasados donde fue rechazado ante la búsqueda de protección en eventos estresantes. Estos individuos en su etapa adulta exponen hostilidad, dificultad para confiar en los demás, para establecer relaciones emocionales y tendencia a la autosuficiencia. La autosuficiencia es un rasgo que se va desarrollando en la medida que las necesidades auténticas del bebe y/o niño son atendidas de manera adecuada y el niño va adquiriendo habilidades (11).

Estos niños se muestran independientes de forma prematura llegando al punto de no requerir a su madre o cuidador como base segura. En ausencia de ellos, se puede evidenciar ansiedad e irritabilidad, sin embargo, al regreso de la madre, no presentan angustia ni preocupación, pero sí muestran necesidad del adulto, pero renuncian a su presencia. Estos niños evitan el contacto físico y adoptan posturas de indiferencia al saber que su madre podría no estar disponible (12).

Figura 2. Tipos de apego y consecuencias a largo plazo



Se muestran los tipos y subtipos de apego y las conductas generadas en cada uno por el niño. *Conductas no esclarecidas para este subtipo de apego (1, 4, 5,12).

Apego inseguro ambivalente

Este patrón de apego se caracteriza por una actitud variable, dependencia excesiva en donde la figura del cuidador está disponible sólo en ciertas ocasiones. Estos niños denotan preocupación ante la ausencia de la madre, pero al momento de su regreso, adoptan conductas como irritación, resistencia al contacto y al acercamiento (ambivalencia). Este relacionamiento se explica a partir de una disponibilidad variable de la madre que péndula entre momentos cálidos y sensibles y otros fría y seca. Esto genera mayor grado de dependencia, falta de autonomía del niño y un pensamiento contradictorio frente a su figura de apego (1). Así mismo, predispone a que no se establezca una base segura desde la cual el niño pueda explorar el entorno y es usual que tiendan a presentar alto grado de ansiedad ante la separación. En términos generales, el niño suele presentarse angustiado y ansioso, y con dificultad para entablar relaciones afectivas con los demás. Sus modelos operativos internos se centran en emociones que son reflejo de la preocupación que manifiestan por las situaciones adversas de su vida (4,5).

Apego inseguro desorganizado

Este estilo de apego presenta una conducta ambigua de los niños respecto a su madre. Se produce una vinculación utilitaria en la cual la cría humana busca protegerse de la frustración y la vulnerabilidad en el experimento de la situación extraña. Las características que presentan estos niños son: expresión triste ante el encuentro con la madre, llanto inesperado después de mostrarse tranquilo, adopción de posturas rígidas o movimientos estereotipados, alto grado de inseguridad, depresión, enojo y pueden llegar a ser completamente pasivos o directamente no responden caracterizando sus conductas impredecibles (1,5). Lo cual los deja en riesgo por la necesidad de dependencia por sus adultos de acuerdo con la edad y tiempo madurativo.

Implicaciones del apego en el desarrollo del individuo

La consolidación y desarrollo de cualquier tipo de apego es multifactorial. Los factores que intervienen son de tipo ambiental, cultural y genéticos, los cuales están asociados al niño, la madre, su padre, su familia y sus cuidadores. Se puede afirmar que las personas con apego seguro suelen responder de forma neutral ante los problemas, fomentando la búsqueda de soluciones. Según lo anterior, los patrones de apego que se consolidan durante la niñez están íntimamente relacionados con la capacidad de los sujetos para formar relaciones sociales durante la vida.

Específicamente, el apego seguro se correlaciona de manera positiva con la capacidad de los individuos para establecerse socialmente (5). Por otro lado, aquellos casos de apego desorganizado presentan dificultad para formar y mantener vínculos con otros y, sobre todo, para consolidar habilidades sociales (5). De la misma forma, la carencia de empatía no permite que los seres humanos desarrollen relaciones sanas y duraderas con su ambiente y en un escenario prospectivo predispone al individuo a desarrollar problemas de salud mental (13).

Dentro de los factores ambientales relacionados con el apego se destaca la sensibilidad materna, esta se caracteriza por ser una capacidad innata de la madre y permite la percepción de las señales de estrés o satisfacción que el bebe emite para poder ofrecer una respuesta ajustada. Este sistema de reconocimiento de patrones resulta especialmente importante ya que hay evidencia que postula que madres con patologías como depresión y/o ansiedad, tienden a exponer una baja sensibilidad e identificación de necesidades del niño, con lo cual se ve limitada la calidad de la respuesta que le ofrecen a sus hijos y se presta cómo punto desencadenante de condiciones que comprometen el apego seguro. La calidad de la respuesta tiene componentes como la contingencia, la cercanía en el tiempo, la sensibilidad, la amabilidad y la eficacia de la resolución que se traducen en disponibilidad. En un metaanálisis realizado por Barnes y Theule en 2019, se encontró asociación entre depresión materna y riesgo de aparición de apego inseguro en los niños, en comparación con aquellos menores que contaban con madres sin depresión (OR de 1.8, IC-95 % [1.42 – 2.29]) (14).

Consecuencias del apego inseguro

Los individuos con un apego de tipo inseguro muestran un mayor grado de asociación con alteraciones en los procesos sociales y a trastornos internalizantes como la depresión. A menor disponibilidad de una figura de cuidador, los niños desarrollan sentimientos negativos, rabia o falta de confianza, lo cual se relaciona con baja autoestima y deterioro de la autoimagen.

Las personas que tienen un tipo de apego ansioso tienden a buscar la aprobación en los demás y no en ellos mismos. Bravo y Tapia, demostraron que los adolescentes que puntuaron como seguros en el cuestionario de relaciones interpersonales (RQ) tienen mayores puntajes de autoestima respecto a los de apego inseguro (15). Dagan y cols. demostraron en su metaanálisis que los individuos con apego inseguro presentaban un aumento en los niveles de depresión en comparación con aquellos que tenían un apego seguro ($d = 0.21$, IC-95 % [0.08 – 0.33]), el tipo inseguro-preocupado manifestó más síntomas depresivos ($d = 0.48$, IC del 95 % [0.30 – 0.65]), comparado con aquellos que presentaban apego inseguro evitativo ($d = 0.09$, IC-95 % [-0.03 – 0.22]).

En ese mismo estudio se encontró que aquellos sujetos que tenían un apego inseguro presentaban más síntomas depresivos que aquellos con apego seguro y organizado ($d = 0.29$, IC-95 % [0.14 ± 0.44]) (16).

Miniati M., sugiere que la presentación de ideas y conductas suicidas pueden depender de la interacción entre factores relacionados con emergencias psiquiátricas y la presencia de patrones de apego inadecuados, sin embargo, es necesario aclarar esta relación. Al comparar diferentes estudios donde se buscaba la relación del apego inseguro como predictor de riesgo suicida, se encontró que los estudiantes con antecedentes de pensamientos suicidas o intentos de suicidio tenían un apego menos seguro que los controles ($p < 0.05$), esto a su vez se asoció con inestabilidad familiar (padres que estuvieron emocionalmente ausentes durante su infancia). Por otro lado, los pacientes que presentan ideas suicidas e historia

de comportamiento suicida tenían una mayor prevalencia de apego inseguro y en el 86 % de los casos habían experimentado un trauma relacionado al apego. Finalmente, los adultos con depresión bipolar o unipolar con intentos de suicidio exhibían un estilo de apego ansioso (OR de 1.33, IC-95 % [1.01 – 1.72], $p=0.038$) en comparación con pacientes sin antecedentes de intentos suicidas (17).

Algunos autores han descrito una mayor capacidad de atención en niños con un patrón de apego seguro en comparación con aquellos que presentan apego de tipo inseguro. Estos últimos se caracterizan porque determinados procesos de atención pueden tornarse rígidos o resistentes a su moldeamiento a expensas de la poca confianza que exponen en su cuidador, lo que implica una alteración de su atención y seguridad. Con respecto a los menores con un estilo de apego evitativo, estos prefieren desviar su atención de las emociones que perciben, mientras que, en el marco del tipo de apego desorganizado, los infantes se caracterizan por el colapso de su atención y por un incremento en el grado de desorientación.

Estos postulados han sido soportados con los hallazgos obtenidos en un metaanálisis conducido por Pallini y cols. quienes determinaron que los niños con apego inseguro desarrollaron una mayor proporción de problemas asociados con déficit de atención comparado con los casos de menores que presentaban apego seguro ($r=0.21$)(18). Fairbairn y cols. encontraron una asociación entre el apego que desarrolla el individuo y el uso de sustancias psicoactivas. A medida que incrementa la edad, la correlación negativa entre uso de sustancias psicoactivas y el apego disminuye. Por ejemplo, participantes a la edad 11 años, la asociación encontrada fue $r = -0.16$, IC-95 % [-0.19 - -0.12]), mientras que a la edad de 20 años el valor estimado fue ($r = -0.08$, IC-95%[- 0.12 - -0.05]).

Adicionalmente, encontraron que el apego en la infancia actúa como un predictor en el uso posterior de sustancias psicoactivas a largo plazo ($rY1 = -0.11$, IC-95 %=-0.14 - -0.08).

Estos resultados pueden ser utilizados como estrategias tempranas para prevención del consumo de sustancias psicoactivas (19).

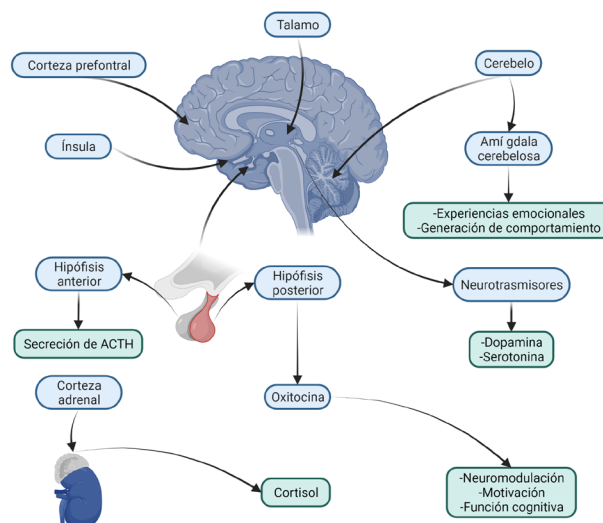
Aspectos neurobiológicos: estructuras, neurotransmisores y hormonas implicadas en el apego

Desde el aspecto neurobiológico, el apego se desarrolla de manera temprana en el útero y continúa su formación varios años después del nacimiento (20). Este proceso implica múltiples estructuras cerebrales, neurotransmisores y hormonas, las cuales están involucradas principalmente en el afecto y el sistema emocional (Figura 3).

La corteza prefrontal medial inicia su desarrollo temprano durante la fase neonatal y sigue su curso hasta casi la tercera década de vida, momento en el cual abarca su cúspide madurativa. Se correlaciona con la capacidad de regular emociones. Un ejemplo de esta capacidad es la de inhibir la activación de la amígdala y por ende reducir la expresión del miedo (20,21). La amígdala cerebelosa termina su maduración hacia en sexto o séptimo mes de vida (20). Sobre las áreas cerebrales vinculadas al apego, Naveed y cols. describieron interacciones entre las estructuras corticales y subcorticales cerebrales, que influyen sobre la asimilación, la identificación de la información externa, la presentación de experiencias emocionalmente relevantes y el tomar una conducta reactiva, inhibitoria o modulada frente a los estímulos (20).

En los individuos con apego inseguro, denotan un deterioro en el funcionamiento de esta corteza, lo que marca una tendencia a afectar el juicio de manera que se debilita la capacidad de discernimiento en su cotidianidad. En el contexto infantil también falla la expresión de emociones que, junto con el fallo en la comprensión de las reglas sociales, derivan en la adopción de respuestas inapropiadas (22).

Figura 3. Estructuras, neurotransmisores y hormonas implicadas en el apego.



Aspectos neurobiológicos de glándulas, estructuras y hormonas y su relación con las conductas de apego (20, 26). *ACTH: hormona adrenocorticotropa.

Por otro lado, por Emde RN y cols. usando resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) observaron el efecto del impacto físico o emocional sobre las neuronas en espejo, encontrando que afecta la generación de empatía e intersubjetividad, procesos de imitación, y reconocimiento de acciones al predecir o atribuir las intenciones de los demás (23). El cerebro social se desarrolla principalmente después del nacimiento y surge de la interacción con los cuidadores primarios debido a un contacto emocional estrecho. Además, facilita la regulación emocional y potencia la integración neuronal. Esta integración consta de redes que tienen la posibilidad de reorganizarse al experimentar experiencias tempranas negativas (24).

A nivel de neurotransmisores, la dopamina, se sintetiza en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP) en induce una vía de señalización cuando esta se une a receptores acoplados a proteínas G (D1, D2, D3, D4 y D5). El sistema dopaminérgico está involucrado en la neuromodulación, el control motor, la motivación, funciones cognitivas y se ha encontrado asociación con los comportamientos maternos y reproductivos (25). Además, actúa como moderador del comportamiento de los padres y la seguridad del apego de los niños (26). La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual es sintetizada por las células enterocromafines intestinales y el SNC ha sido relacionada con el apego. Los efectos de este neurotransmisor están mediados por múltiples receptores (familias de receptores 5-HT1,5-HT2,5-HT3,5-HT4,5-HT5,5-HT6 y 5-HT7).

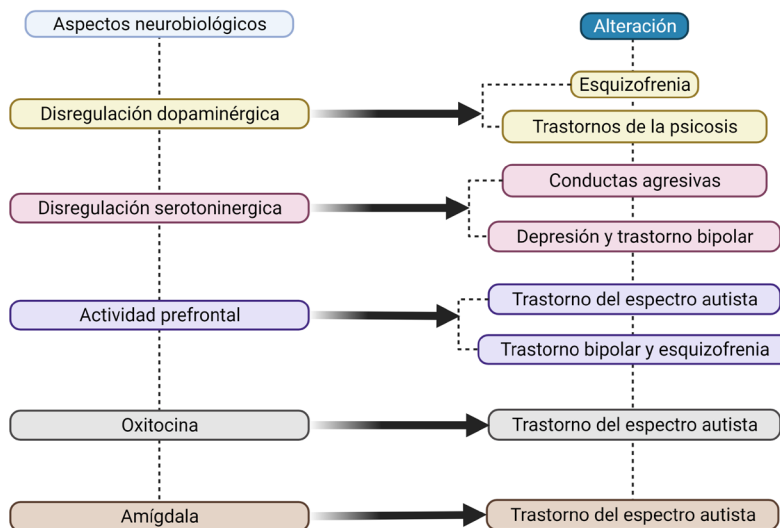
Las funciones fisiológicas que cumple la 5-HT son la regulación del estado de ánimo, procesamiento del miedo y modulación de la motilidad gastrointestinal (27, 28). La 5-HT afecta la activación de la amígdala en respuesta a estímulos emocionales. Un aumento en la secreción de estos neurotransmisores, específicamente en el SNC se asocian con una figura de un apego seguro, el cual ha demostrado ser un factor protector en el desarrollo del lóbulo frontal entre otras estructuras encefálicas relacionadas con procesos psicopatológicos. Factores como como la crianza negativa

(conductas coercitivas, gritos, maltrato, negligencia, aislamiento afectivo) y las experiencias traumáticas generan una disregulación dopaminérgica cortical y subcortical asociada a conductas agresivas y otras patologías afectivas, como la depresión y trastorno bipolar por una disregulación serotoninérgica cortical (26). De modo que, factores como la crianza negativa (conductas coercitivas, gritos, maltrato, negligencia, aislamiento afectivo), las experiencias traumáticas o los comportamientos en edades tempranas alteran la salud mental del individuo expresándose como trastornos afectivos, depresión y trastorno bipolar (26). Los pacientes con maltrato podrían tener disregulación dopaminérgica y serotoninérgica, pero esto no es constante (Figura 4).

El desarrollo del hipotálamo en el feto depende de la adecuada funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal de la madre y de la adecuada función de la placenta. Esto permite que al momento del nacimiento se eleve el cortisol (20). Entre las funciones del cortisol se encuentra el mantenimiento de la respuesta al estrés, estimulando la gluconeogénesis y el metabolismo de grasas, proteínas e hidratos de carbono. El cortisol es captado por receptores, principalmente del hipocampo y otras zonas del prosencéfalo. Cuando aumenta la concentración de cortisol el hipocampo inhibe el factor de liberación de corticotropina (CRF) se genera una retroalimentación negativa que disminuye la respuesta al estrés (29).

En situaciones traumáticas se produce un aumento disregulado de los niveles de cortisol sanguíneos, sensaciones de miedo que conducen a un proceso inflamatorio sistémico. Ehrlich describió que la respuesta inflamatoria es alterada por las experiencias traumáticas vividas durante la infancia y la adolescencia (30). Así mismo, se ha descrito que individuos adultos con patrón de apego inseguro presentan incremento en la secreción de cortisol dado por la hiperactividad del eje hipotálamo hipofisario adrenal (20, 21). Por otro lado, disminución de cortisol plasmáticos es asociado con la concentración de oxitocina y el relacionamiento social. Esto muestra que durante el desarrollo temprano del individuo el

Figura 4. Correlación neurobiológica y enfermedades mentales



Correlación neurobiológica y enfermedades mentales. Alteraciones de los aspectos neurobiológicos cerebrales y neurotransmisores (26).

relacionamiento madre-hijo impacta en el desarrollo cerebral y en la liberación y el paso de oxitocina desde la madre hacia el feto (29, 31).

La formación de vínculos afectivos se logra a través del neocórtex frontal, en el que por medio de la interacción entre todos los neurotransmisores mencionados anteriormente dopamina, la oxitocina y la serotonina permiten la sincronía bioconductual típica de los mamíferos. Esta sincronía funcional y estructural es afectada cuando se genera un apego inseguro (32). Debido a los efectos orgánicos que pueden generarse a partir de un apego inseguro se han encontrado consecuencias neuronales (Ver Tabla 1), mediante el uso de resonancia nuclear magnética (RNM) estructural, funcional y ultrasonido.

Genética del apego

Los estudios iniciales en este campo fueron realizados en gemelos, los cuales pudieron permitir mostrar la relación de apego entre hermanos de edad similar y bajo condiciones de crianza similares. Un estudio realizado en 1998 encontró un 62

% de concordancia de apego seguro analizando 138 pares de gemelos de 12 a 14 meses. (35, 36). La concordancia entre hermanos del mismo sexo fue comparable a la concordancia encontrada para gemelos monocigóticos. Así que los factores genéticos podrían desempeñar un papel en el desarrollo del apego. En general, la evidencia es controversial, los estudios en gemelos mono o dicigóticos no han mostrado una relación clara entre el aporte genético. Posteriormente se han realizado estudios centrados en identificar las frecuencias en las variantes de nucleótido sencillo o SNP (*single nucleotide polymorphism*) genes involucrados en el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y el oxitocinérgico (Ver figura 5, Figura 6 y tabla 2).

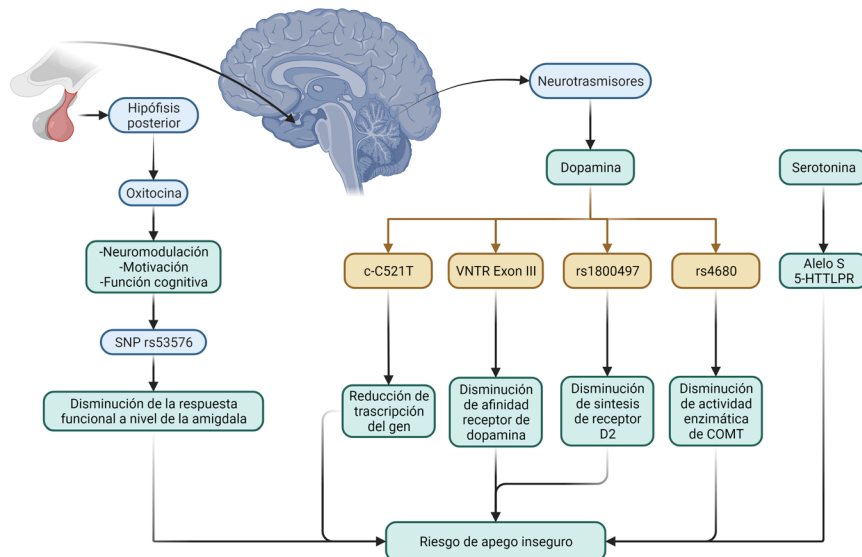
Sistema dopaminérgico

Para el caso del sistema dopaminérgico, los genes que pueden destacarse son principalmente tres (3), el gen del receptor de dopamina D4 (DRD4), el gen del receptor de dopamina D2

Tabla 1. Hallazgos cerebrales en apegos inseguros.

Autor	Hallazgos
Antonucci y cols. (26)	Mediante RMN con morfometría basada en vóxel, muestra que individuos con apego ansioso y evitativo tienen una reducción de la materia gris del hipocampo.
Ein dor y cols. (31).	Con el uso de RMN se encontró reducción bilateral de las células del hipocampo en individuos con apego evitativo.
Perlini y cols. (33).	Mediante RMNf se demostró que los estilos de apego evitativo activan la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior en respuesta a escenas sociales negativas. Además, el apego inseguro y ansioso está asociado a volúmenes más altos de materia gris en la amígdala y disminución del volumen del lóbulo parietal, lóbulo temporal y áreas frontales bilaterales.
Tharner y cols. (34).	Los lactantes con ovoide gangliotalámico (ganglios basales y el tálamo) más grande a las 6 semanas de vida presentaban un menor riesgo de apego desorganizado a los 14 meses, medido por ultrasonido. (OR = 0.73 por aumento del diámetro de la desviación estándar IC-95 % [0.57- 0.93], p < .05).

Figura 5. Principales aspectos genéticos del apego



Se muestra la glándula hipófisis, las variantes en el gen que codifica para el receptor de la dopamina y la oxitocina y su relación con el desenlace de apego seguro e inseguro (41-52.)

Tabla 2. Revisión de la literatura de genes candidatos a intervenir por sobre el apego.

Autor	Año	n	Origen de la población	Gen	Variante	Desenlace
Van Ijzendoorn MH y cols**	2006	85	-	DRD4	c. C521T	Sin asociación entre la variante y apego inseguro
Van Ijzendoorn MH y cols**	2006	85	-	DRD4	VNTR en el exón III	Presencia del alelo acompañado de trauma materno deriva en apego inseguro desorganizado
Gervai J y cols	2007	138	Hungría y EE. UU.	DRD4	VNTR en el exón III	Sin asociación entre la variante y apego inseguro desorganizado
Lakatos K	2000	90	Hungría	DRD4	VNTR en el exón III	Presencia del alelo acompañada de riesgo social se asocia a apego desorganizado
Spangler G	2009	106	Alemania	DRD4	c. C521T, VNTR en el exón III	Sin asociación entre genes y apego inseguro
Spangler G	2009	106	Alemania	SLC6A4	5-HTTLPR: alelo S	Presencia del alelo se asoció a apego desorganizado solo para bebés de madres que exhibían baja capacidad de respuesta
Lakatos K	2003	90	Hungría	DRD4	VNTR en el exón III	Polimorfismo DRD4 se asoció a apego inseguro desorganizado. Portadores de DRD4 y el alelo L de la variante 5HTTLPR fueron menos ansiosos. Portadores de polimorfismo DRD4 y homocigotos para el alelo S de la variante 5-HTTLPR presentaban características de apego inseguro
Wazana A	2015	650	Canadá	DRD4	VNTR en el exón III	Presencia del alelo se asoció como factor protector para un apego desorganizado. Niños que no tienen el alelo tienen más probabilidades de ser clasificados como apego desorganizado
Lakatos K	2002	90	Hungría	DRD4	VNTR en el exón III, c. C521T	El genotipo c.-521T en sí no tiene ningún efecto sobre el estado del apego. Presencia de c.-521T sumado a polimorfismo DRD4 aumenta en 10 veces el OR para apego desorganizado
Bakermans-Kranenburg MJ	2004	132	Países bajos	DRD4	VNTR en el exón III c. C521T	Sin asociación entre el alelo 7 repeticiones de DRD4 y el gen promotor c.-521C/T en el apego desorganizado
Leerkes EM	2016	259	EE. UU.	DRD2	Alelo A1 (T) o (rs1800497)	Sin asociación entre la presencia de la variante y el resultado de apego asociado a la sensibilidad materna
Leerkes EM	2016	259	EE. UU.	COMT	rs4680 G/G	Homocigotos (G/G) tienen asociación entre comportamiento materno negativo y menor seguridad del apego. Sin embargo, el alelo G no fue estadísticamente significativo en población Afroamericana y Americanos con ancestría europea
Hygen BW	2014	704	Noruega	COMT	rs4680 G/A	Homocigotos o heterocigotos para el alelo G (G/A, G/G) presentaron mayor asociación con apego desorganizado
Luijk MP	2012		EE. UU. y Países bajos	COMT	rs4680 (G/A, G/G, A/A)	Portadores del genotipo Val/Met mostraron más apego inseguro desorganizado que los homocigotos Val/Val y Met/Met.
Cicchetti D	2011	153		DRD4	VNTR en el exón III, c. C521T	Entre los bebés maltratados, la variación genética tuvo un efecto mínimo en la organización del apego. Entre los bebés no maltratados, los polimorfismos 5-HTTLPR y en el gen DRD4 influyeron para formación apego desorganizado
Raby KL	2012	155	EE. UU.	SLC6A4	5-HTTLPR: Alelo S	Presencia del alelo S se asoció con apego desorganizado
Viddal KR	2017		Noruega	SLC6A4	5-HTTLPR: Alelo S	Niños con genotipo SS se encontró disminución en la seguridad del apego
Barry RA	2008	88	EE. UU.	SLC6A4	5-HTTLPR: Alelo S y Alelo L	Niños con genotipo S/S o S/L acompañado con adecuada capacidad de respuesta de las madres se asoció con apego seguro. Para los niños homocigotos L/L, no hubo asociación entre capacidad de respuesta y organización del apego
Leerkes EM	2016	259	EE. UU.	OXTR	rs53576 A/G, A/A	Heterocigotos (A/G) presentaron mayor tendencia a apego desorganizado. Homocigotos no se presentó correlación (r=0)

(DRD2) y el gen que codifica a la enzima Catecol-O-Metiltransferasa (COMT).

El gen DRD4 codifica para el subtipo 4 del receptor de dopamina. Este receptor es acoplado a proteína G e inhibe la actividad postraduccional de la enzima adenilato ciclasa. Esta proteína se asocia con la cognición o emoción determinadas en la corteza prefrontal. Adicionalmente, está relacionada con el sistema de recompensa social en el apego madre-hijo (37).

El gen DRD4 presenta polimorfismos del tipo, número variable de repeticiones en tándem (VNTR- *variable number of tandem repeats*) en el exón 3, los cuales se han asociado con disminución en la expresión del receptor (38). De este polimorfismo se han descritos dos alelos; el «alelo largo» (siete repeticiones) y el «alelo corto» (seis repeticiones). El alelo largo hace el receptor tenga menos avidez por la dopamina comparado con el «alelo corto» (39). Por lo cual, la presencia del alelo largo se asocia con apego desorganizado (40).

La variante C-521T o -521C/T (rs1800955¹) en el promotor del gen DRD4 ha sido asociada con variación en la expresión del gen. Individuos con una o dos copias del alelo T(CT o TT) son asociados con reducción hasta el 40 % en la transcripción del gen comparado con los que tienen solo el alelo C (3).

El gen DRD2 (Receptor de Dopamina D2), codifica el subtipo 2 del receptor de dopamina (42). El alelo A1(T) o Taq1A (rs1800497) del gen DRD2 se ha asociado con disminución en la síntesis de receptores D2 de dopamina (43, 44) lo que impacta en la concentración de dopamina. Incremento en la ansiedad ha sido asociado con la presencia del alelo A1 homocigoto (41, 45).

El gen COMT codifica para la enzima Catecol-O-metiltransferasa (COMT) (46). La enzima COMT cataliza la transferencia de grupos metilo de la S-adenosilmetionina hacia las catecolaminas (epinefrina - norepinefrina) y al neurotransmisor dopamina. Esta O-metilación tiene como función la degradación de dopamina a nivel de la corteza prefrontal. El polimorfismo más común surge de la sustitución G>A (rs4680), el cual genera un cambio de valina por metionina (Val158Met) en el codón 108(S-COMT) y 158(MB-COMT). La presencia de la valina o el alelo G ha sido referido como «alelo de alta actividad» el cual está asociado a disminución de las concentraciones de dopamina a nivel prefrontal.

Sistema serotoninérgico

El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina (5-HTT) (47). La serotonina es considerada una molécula importante en el contexto de interacción social de los humanos. Se ha visto que un incremento en la actividad del sistema serotoninérgico guarda una asociación positiva con el relacionamiento social. El apego seguro se ha asociado con alta actividad del sistema serotoninérgico y el apego desorganizado con baja actividad de este (41). La variante más estudiada es la ubicada en la región promotora de este gen y la cual es denominada *serotonin-transporter-linked polymorphic region* (5-HTTLPR), la cual es una inserción o delección de 43 pares de bases. (47). La variante 5-HTTLPR presenta 2 alelos, uno corto

(S o *short*: 14 repeticiones) y uno largo (L o *long*: 16 o más repeticiones) (47). El miedo y la ansiedad generado por la inestabilidad materna se ha asociado con la presencia del alelo S (48). En un estudio llevado a cabo por Spangler y cols. se identificó que la presencia de la variante S entre los bebés con madres poco sensibles les denotaba una mayor tendencia a desarrollar apego desorganizado frente a aquellos portadores del alelo L (49).

Sistema de la oxitocina

En los humanos, el gen del receptor de oxitocina (OXTR) se ubica en el cromosoma 3 y codifica para el receptor de la oxitocina, una proteína transmembranal asociada a proteína G inhibitoria. Polimorfismos en OXTR han sido investigados por su probable influencia en el establecimiento del estilo de apego seguro. El alelo «A» del OXTR (rs53576) ha sido asociado a disminución en la respuesta funcional a nivel de la amígdala, lo cual altera la generación de un apego seguro. Así mismos individuos que desarrollan mayor empatía, y mayor capacidad social son portadores de los «GG» (rs2254298) (48, 50, 51). En el estudio de Raby y cols. se describen las variantes genéticas en el OXTR y su relación con el cambio de la seguridad del apego durante el crecimiento. En este estudio encontraron que el apego seguro solo se presentaba en individuos portadores del genotipo «GG», mientras los individuos que portaban el alelo «A» presentaban mayor tendencia a variaciones en el desarrollo del tipo de apego (52). En la tabla 2 se presentan los genes encontrados que guardan relación con el tipo de apego (Ver figura 5).

Influencias del medio ambiente

Un genotipo específico puede ser un factor de riesgo y de predisposición para que los individuos respondan de manera pobre cuando se exponen a un ambiente negativo. Sin embargo, se ha mostrado que estas personas puedan desarrollar o ejercer funciones de manera eficaz al someterse a circunstancias positivas. Esto indica que las condiciones del entorno (ambiente) influyen en la resolución final. Un estudio que incluyó 85 niños entre los 14 a 15 meses, mostró que la exposición de niños con variantes en el gen DRD4 en presencia de madres con pérdidas no resueltas o traumatizadas se asociaba con mayor tendencia de desarrollar un patrón de apego desorganizado. Contrario a lo que se obtuvo cuando esta población infantil estuvo en contacto con madres que no presentaban estas características.

Como resultado se evidenció una menor posibilidad de aparición de alguna característica de apego inseguro, independientemente de contar con la variante en el gen DRD4 (41). Por otro lado, un estilo de apego inseguro es desarrollado en niños que están en contacto con madres con baja respuesta a sus necesidades y que además presentan una baja actividad del sistema serotoninérgico. Por el contrario, si el niño tiene una baja actividad serotoninérgico, pero se desarrolla en presencia de madres con una adecuada respuesta a sus necesidades, genera un apego seguro (41). Lo anterior muestra

1. La número de clasificación de los SNP es un número de acceso del locus específico, rs significa RefSNP o referencia del SNP.

el papel de la influencia del contexto ambiental en el desarrollo del individuo

Conclusión

La consolidación de un apego inseguro es un factor predictor para el desarrollo de consecuencias intrapersonales como los síntomas depresivos, trastornos del espectro de la psicosis, pensamientos e intentos suicidas, mayor proporción de déficit de atención y uso de sustancias psicoactivas a largo plazo.

Dentro de los aspectos neurobiológicos implica múltiples estructuras cerebrales, como amígdala y la corteza prefrontal, las cuales están involucradas en el desarrollo del apego inseguro y en especial esta primera pues sus variaciones están influenciadas por aspectos genéticos; algunos de los neurotransmisores que están involucrados son la dopamina, serotonina y finalmente la parte hormonal, como la oxitocina y el cortisol. Por otro lado, la presencia de las variaciones genéticas documentadas no permite establecer una relación directa con el tipo de apego desarrollado, pues los análisis genéticos reportan resultados controvertidos.

No se han realizado suficientes estudios acerca de genes como OXTR y COMT que permitan establecer una asociación directa entre el apego y sus consecuencias; sin embargo, los pocos estudios realizados proponen que el ser heterocigotos para la variación respectiva de cada uno de estos genes representa un factor que puede influir en la formación de apego inseguro (desorganizado). También debe rescatarse que todas las variaciones genéticas guardan un mayor grado de influencia si se acompañan de la presencia de factores ambientales negativos cómo lo sería la exposición a madres poco sensibles.

REFERENCIAS

- Fernández-Galindo M. Teoría del apego y psicoanálisis. Hacia una convergencia clínica. Cuadernos de psiquiatría y psicoterapia del niño y del adolescente, 2002; 33/34: 5-34.
- Levy KN, Kivity Y, Johnson BN, Gooch CV. Adult attachment as a predictor and moderator of psychotherapy outcome: A meta-analysis. *J Clin Psychol*. 2018; 74(11):1996-2013.
- Karaka NM, Da li F. The importance of attachment in infant and influencing factors. *Turk Pediatri Ars*. 2019;54(2):76-81.
- Garrido- Rojas L. Apego, emoción y regulación emocional. Implicaciones para la salud. *Rev.latinoam.psicol*. 2006;38(3):493-507.
- Lorenzo H. La teoría del apego. En: *El Mundo de la Salud Mental en la Práctica Clínica*. 1ra ed. Akadia Editorial; 2018. Capítulo 13. p 157-177.
- Chamorro-Noceda LA. El apego. Su importancia para el pediatra. *Pediatr*. (Asunción) 2012;39(3):199-206.
- Gago J. Teoría del apego. El vínculo. 2016. Disponible en: <https://www.avntf-evntf.com/wp-content/uploads/2016/06/Teor%C3%ADa-del-apego.-El-v%C3%ADnculo.-J.-Gago-2014.pdf>. Consultado el 6 de marzo del 2022.
- Marrone M. La teoría del apego y el psicodrama. *Revista Clínica Contemporánea* 2018; 9, e11, 1-9.
- Lecannelier F, Kimelman M, González L, Núñez C, Hoffmann M. Evaluación de Patrones de Apego en Infantes Durante su Segundo Año en Dos Centros de Atención de Santiago de Chile. *Revista argentina de psicología clínica*. 2008;XVII(3):197-205.
- Benoit D. Infant-parent attachment: Definition, types, antecedents, measurement, and outcome. *Paediatrics & Child Health*. 2004;9(8):541-544.
- Mikulincer M. Adult attachment style and individual differences in functional versus dysfunctional experiences of anger. *J Pers Soc Psychol* 1998;74(2):513-24.
- Mikulincer M, Shaver P, Pereg, D. Attachment theory and affect regulation: The dynamics, development, and cognitive consequences of attachment-related strategies. *Motivation and Emotion*. 2003;27:77-102.
- Hornor G. Attachment Disorders. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(5):612-622.
- Barnes J, Theule J. Maternal depression and infant attachment security: A meta-analysis. *Infant Ment Health J*. 2019;40(6):817-834.
- Bravo LG, Tapia L. Relación entre autoestima, depresión y apego en adolescentes urbanos de la comuna de Concepción, Chile. *Terapia psicológica*. 2006; 24(1): 5-14.
- Dagan O, Facompré CR, Bernard K. Adult attachment representations and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;236:274-290.
- Miniati M, Callari A, Pini S. Adult Attachment Style and Suicidality. *Psychiatr Danub*. 2017;29(3):250-259.
- Pallini S, Morelli M, Chirumbolo A, Baiocco R, Laghi F, Eisenberg N. Attachment and attention problems: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2019;74:101772.
- Fairbairn CE, Briley DA, Kang D, Fraley RC, Hankin BL, Ariss T. A meta-analysis of longitudinal associations between substance use and interpersonal attachment security. *Psychol Bull*. 2018; 144(5):532-555.
- Naveed S, Saboor S, Zeshan M. An Overview of Attachment Patterns: Psychology, Neurobiology, and Clinical Implications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2020; 58(8):18-22.
- Bosmans G, Bakermans-Kranenburg MJ, Vervliet B, Verhees MWFT, van IJzendoorn MH. A learning theory of attachment: Unraveling the black box of attachment development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;113:287-298.
- Cassidy J, Shaver P. Internal Working Models in Attachment Relationships .En: Bretherton I. Munholland K. *Handbook of Attachment*. New York: Guilford Press; 2008.p. 102-122
- Emde RN. Engaging imagination and the future: frontiers for clinical work. *Attach Hum Dev*. 2007;9(3):295-302.
- Gantt S, Cox P. Introduction to the special issue: neurobiology and building interpersonal systems: groups, couples, and beyond. *Int J Group Psychother*. 2010;60(4):455-60.
- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31-59.
- Antonucci LA, Taurisano P, Coppola G, Cassibba R. Attachment style: The neurobiological substrate, interaction with genetics and role in neurodevelopmental disorders risk pathways. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 95:515-527.
- David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. *Encephale*. 2016;42(3):255-63.
- Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;125:105776.
- Barg, Beltrame Gabriel. Bases neurobiológicas del apego: revisión temática. *Cienc. Psicol*. 2011; 5(1):69-81.

30. Ehrlich KB. Attachment and psychoneuroimmunology. *Curr Opin Psychol.* 2019; 25:96-100.
31. Ein-Dor T, Verbeke WJMI, Mokry M, Vrti ka P. Epigenetic modification of the oxytocin and glucocorticoid receptor genes is linked to attachment avoidance in young adults. *Attach Hum Dev.* 2018;(4):439-454.
32. Feldman R. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(2):80-99.
33. Perlini C, Bellani M, Rossetti MG, Zovetti N, Rossin G, Bressi C, Brambilla P Disentangle the neural correlates of attachment style in healthy individuals. *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* 2019;28(4):371-375.
34. Tharner A, Herba CM, Luijk MP, van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Govaert PP, Roza SJ, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. Subcortical structures and the neurobiology of infant attachment disorganization: a longitudinal ultrasound imaging study. *Soc Neurosci.* 2011;6(4):336-47.
35. Ward MJ, Vaughn BE, Robb MD. Social-emotional adaptation and infant-mother attachment in siblings: role of the mother in cross-sibling consistency. *Child Dev.* 1988;59(3):643-51
36. Van Ijzendoorn MH, Moran G, Belsky J, Pederson D, Bakermans-Kranenburg MJ, Kneppers K. The similarity of siblings' attachments to their mother. *Child Dev.* 2000;71(4):1086-98.
37. Insel TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav.* 2003; 79(3):351-7.
38. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature.* 358(6382):149-52.
39. Munafò MR, Yalcin B, Willis-Owen SA, Flint J. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry.* 2008; 63(2):197-206.
40. Lakatos K, Toth I, Nemoda Z, Ney K, Sasvari-Szekely M, Gervai J. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Mol Psychiatry.* 2000; 5(6):633-7.
41. Picardi A, Giuliani E, Gigantesco A. Genes and environment in attachment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 112:254-269.
42. Marino C, Vanzin L, Giorda R, Frigerio A, Lorusso M, Nobile M y cols. An Assessment of Transmission Disequilibrium Between Quantitative Measures of Childhood Problem Behaviors and DRD2/TaqI and DRD4/48bp-Repeat Polymorphisms. *Behavior Genetics.* 2004;34(5):495-502.
43. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(7):648-54.
44. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(3):290-6.
45. Lawford BR, Young R, Noble EP, Kann B, Ritchie T. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry.* 2006; 21(3):180-5.
46. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(5):446-58.
47. Hernández-Muñoz S, Camarena-Medellin B. El papel del gen del transportador de serotonina en los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2014; 43(4):218-24.
48. Leerkes EM, Gedaly LR, Zhou N, Calkins S, Henrich VC, Smolen A. Further evidence of the limited role of candidate genes in relation to infant-mother attachment outcomes. *Attach Hum Dev.* 2017; 19(1):76-105.
49. Spangler G, Johann M, Ronai Z, Zimmermann P. Genetic and environmental influence on attachment disorganization. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2009; 50(8):952-961.
50. Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, Ryu C, Suh EM, Graham K, Taylor SE. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(36):15717-21.
51. Schneiderman I, Kanat-Maymon Y, Ebstein RP, Feldman R. Cumulative risk on the oxytocin receptor gene (OXTR) underpins empathic communication difficulties at the first stages of romantic love. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014; 9(10):1524-9.
52. Raby KL, Cicchetti D, Carlson EA, Egeland B, Collins WA. Genetic contributions to continuity and change in attachment security: a prospective, longitudinal investigation from infancy to young adulthood. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013; 54(11):1223-30.



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.193>



Revisión

El Síndrome de Morquio en Colombia desde la molécula a la clínica

Natalia Vallejo Alzate^a, Paula Hurtado-Villa^{a,b}

a ISSEM Semillero de innovadores en Salud, Facultad Ciencias de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana – Cali, Colombia.

b Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana – Cali. Genetista Centro Médico Imbanaco de Cali

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 05 mayo de 2020

Aceptado: 17 de febrero de 2022

Editor

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Errores innatos de metabolismo

Mucopolisacaridosis IV

Mucopolisacaridosis

Enfermedades por Almacenamiento

Lisosomal

Enfermedades Raras

R E S U M E N

La mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o Síndrome de Morquio es una enfermedad de depósito lisosomal, autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas del gen GALNS (16q24.3) encargado de codificar la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS), catalizadora de los glucosaminoglicanos (GAGs) como el keratán sulfato y condroitin-6-sulfato. Una variante patogénica causa una deficiencia de la acción enzimática de GALNS, generando el acumulo de los GAGs dentro de los lisosomas y ocasionando pérdida de la funcionalidad y displasia celular. Esta enfermedad afecta principalmente el sistema osteomuscular y los tejidos de sostén, causando múltiples manifestaciones clínicas que evolucionan de manera progresiva, limitando cada vez más las actividades diarias y afectando la calidad de vida de las personas que lo presentan, así como la de sus familias, conllevando además a complicaciones de riesgo vital. Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del paciente con Síndrome de Morquio se requiere de un equipo multidisciplinario para su manejo y así alcanzar los objetivos terapéuticos en cada caso. En Colombia, al igual que en muchas partes del mundo, hay desconocimiento con respecto al diagnóstico y manejo de la MPS IV-A, sumado, a las dificultades en el sistema de salud del país que impide el desarrollo satisfactorio de este objetivo. Por tal razón se vuelve pertinente la realización de una revisión de la literatura científica actual sobre el tema, en donde se realice una descripción de la patología desde sus bases moleculares hasta su manifestación clínicas, planteando las herramientas predictivas, diagnósticas y tratamientos actuales disponibles para Colombia y el mundo.

*Autor para correspondencia. Paula Margarita Hurtado Villa
Correo electrónico: pmhurtadov@javerianacali.edu.co

The Morquio Syndrome in Colombia from the molecule to the clinic.

A B S T R A C T

Keywords:

Metabolism
Inborn Errors
Mucopolysaccharidosis IV.
Lysosomal Storage Disease
Mucopolysaccharidoses
Rare Diseases

Mucopolysaccharidosis type IV-A (MPS IV-A) or Morquio syndrome is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by pathogenic variants of the GALNS gene (16q24.3) responsible for encoding the lysosomal enzyme N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), a catalyst for glycosaminoglycans (GAGs) such as keratan sulfate and chondroitin-6-sulfate. A pathogenic variant causes a deficiency of the enzymatic action of GALNS, generating the accumulation of GAGs within the lysosomes and causing loss of functionality and cell dysplasia. This disease mainly affects the musculoskeletal system and supporting tissues, causing multiple clinical manifestations that evolve progressively, increasingly limiting daily activities and affecting the quality of life of people who have it and that of their families, also leading to life-threatening complications. Given the heterogeneity of clinical manifestations of patients with Morquio Syndrome, a multidisciplinary team is required for its management and thus achieve the therapeutic objectives in each case. In Colombia, as in many parts of the world, there is a lack of knowledge regarding the diagnosis and management of MPS IV-A, added to the difficulties in the country's health system that prevent the satisfactory development of this objective. For this reason, it becomes pertinent to carry out a review of the current scientific literature on the subject, where a description of the pathology is made from its molecular bases to its clinical manifestation, proposing the predictive, diagnostic tools and current treatments available for Colombia and the world.

Introducción

El Síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) (OMIM #253 000) es una enfermedad de depósito lisosomal, con patrón de herencia autosómica recesiva, causada por la mutación del gen GALNS (16q24.3) encargado de codificar para la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS), requerida para la degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs). La enfermedad es causada por una actividad enzimática deficiente, generando depósitos de GAGs, como el keratan sulfato (KS) y condroitin-6-sulfato (C6S) dentro de los lisosomas, ocasionando daño celular progresivo, que conlleva a la pérdida de su funcionalidad y displasia estructural (1,2).

La enfermedad afecta principalmente el sistema osteomuscular y los tejidos de sostén, causando diversas manifestaciones clínicas que evolucionan progresivamente, limitando las actividades diarias, implicando riesgo vital y afectando la calidad de vida de los pacientes y sus familias (1-3). Se presenta con una frecuencia estimada entre 1 por cada 75.000 a 1 en 200.000 nacimientos en el mundo, con una prevalencia aproximada de 1 de cada 250.000 nacidos vivos (4).

Las personas con Síndrome de Morquio no presentan manifestaciones clínicas al nacer, sino que se empiezan a revelar dentro de los primeros dos o tres años de vida, lo que contribuye a que, en la mayoría de los casos, los diagnósticos sean tardíos. Esto también sucede por el amplio espectro clínico de la enfermedad, el cual requiere ser valorado a través de un examen diagnóstico, semiológico y clínico sistemático, apoyo de laboratorio clínico y un trabajo interdisciplinario para su manejo. El pronóstico y la expectativa de vida dependerá de la gravedad clínica de cada individuo y de la actividad enzimática residual que presente GALNS (4,5).

Para el manejo de la enfermedad se requiere de un equipo multidisciplinario, el cual debe incluir especialistas en

pediatría, genética médica, neurología, cardiología, ortopedia, fisioterapia, y otros profesionales del área de la salud como psicología. El grupo de manejo debe trabajar de forma integral con el paciente y su familia para alcanzar los objetivos terapéuticos de cada caso. Sin embargo, en Colombia y el mundo, falta mayor difusión respecto a la MPS IV-A, además, las deficiencias en el sistema de salud del país impiden el desarrollo satisfactorio de los objetivos de manejo. Por tal razón, se vuelve pertinente la realización de una revisión de la literatura científica sobre el tema, en donde se realice una descripción de la patología desde sus bases moleculares hasta su manifestación clínicas, planteando las herramientas predictivas, diagnósticas y tratamientos actuales disponibles (1).

Aspectos moleculares y genéticos de la enfermedad

Los GAGs, importantes componentes estructurales de la matriz extracelular (MEC) de los tejidos, son producidos por células epiteliales y mesenquimales como los fibroblastos y miofibroblastos. Son compuestos heteropolisacáridos no ramificados constituidos por ácido hialurónico y una hexosamina. Los GAGs tienen grupos carboxilo y sulfato, constituyéndose en polianiones con carga negativa, polaridad que les permite unirse por electrovalencia a diversos cationes, manteniendo las propiedades hidrofílicas de la MEC en donde los GAGs se organizan para formar proteoglicanos (PG) (6-8).

Los PG son componentes de la MEC, conformados por GAGs sulfatados, que interactúan con el medio intra y extracelular, al permitir la transmisión de señales a proteínas transmembrana, a su vez, facultan la interacción con el citoesqueleto, mantienen la adhesividad celular, modulan la deformación por compresión, dan sostén, elasticidad, amortiguación e hidratación características de los tejidos (6,7). Estos componentes de la MEC deben estar en constante equilibrio

anabólico y catabólico (síntesis, formación, desgaste y remodelación) realizado por fibroblastos, leucocitos, linfocitos y macrófagos encargadas de la síntesis y degradación de los GAGs, células que poseen enzimas líticas lisosomales funcionales que realizan este proceso, renovando los GAGs cada 2 a 120 días, manteniendo así un equilibrio que garantiza la formación de tejidos morfológicamente simétricos y funcionales. Si se presenta una alteración funcional de las enzimas lisosomales encargadas del catabolismo de estas macromoléculas, se genera su acumulo dentro de los lisosomas, ocupando el citoplasma, ocasionando pérdida de la funcionalidad y displasia celular. Este proceso de acúmulo lisosomal inicia en el periodo fetal, sin embargo las manifestaciones clínicas se presentan de manera tardía en los primeros años de vida (6,7,9,10).

El principal GAG que se acumula y se excreta en los pacientes con MPS IV-A es el keratán sulfato (KS). El KS, es un glucosaminoglicano ubicado principalmente en la córnea, compuesto por los monosacáridos D-galactosa y D-glucosamina 6-O-sulfato, como su unidad de repetición. El KS tipo II, que se encuentra en los tejidos esqueléticos, contiene D-galactosa y D-galactosamina-6-O-sulfato como la unidad de repetición.

El gen de la enzima GALNS tiene una secuencia de 2 339 nucleótidos, compuesta por 14 exones y 13 intrones, que codifica una exohidrolasa lisosómica de 522 aminoácidos. La enzima GALNS se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, tales como el sistema cardiovascular, digestivo, inmunológico, tegumentario, nervioso, respiratorio, músculo esquelético y urinario, predominando su expresión en tejido musculoesquelético, testículos y pulmón.

El gen GALNS se caracteriza por su amplia heterogeneidad genética con más de 175 variantes patogénicas descritas (2, 11-15). Las Alteraciones de esta secuencia incluidas las variantes puntuales missense generan una importante deficiencia de su función enzimática lo cual afecta el proceso de hidrólisis de KS (16).

Este proceso de acúmulo de GAGs en los tejidos conduce a elevación de citoquinas proinflamatorias, aumentando la secreción de metaloproteinasas que a su vez, causan la degradación de los demás componentes de la matriz extracelular, activando procesos apoptóticos de las células del tejido conectivo y destrucción del cartílago, ocasionando así la patología osteoarticular de la enfermedad (17).

Características clínicas

El síndrome de Morquio tiene múltiples manifestaciones clínicas de progresión variable, derivadas de la heterogeneidad genética. Aunque la característica clínica principal es el trastorno osteoarticular (disostosis múltiple), el cuadro clínico incluye alteraciones de otros sistemas, exceptuando el sistema nervioso central, lo que diferencia la MPS IV-A de otras mucopolisacaridosis (15,18-20).

Alteraciones esqueléticas

Las alteraciones osteoarticulares de los pacientes con síndrome de Morquio se caracterizan por una alteración de la condrogénesis y displasia ósea progresiva conduciendo a mineralización ósea deficiente y por ende a un crecimiento

anormal, son pacientes con baja talla desproporcionada, con estatura promedio de 122 cm. para los hombres y 113 cm. para las mujeres, se considera que esto es debido a la hipoplasia de los tejidos óseos y conectivos.

Presentan retardo del crecimiento alrededor de los 7 a 8 años. El cuadro se acompaña de dimorfismo facial, facies tosca, puente nasal plano, arcos supraorbitarios prominentes, prognatismos mandibulares y maxilares, cuello corto y anomalías en el esmalte dental, causantes de fracturas dentales que aumentan la incidencia de caries y gingivitis en estos pacientes. En las extremidades inferiores el paciente presenta genu valgum, displasia de cadera e hiperlaxitud articular debido a la alteración en la formación de cartílago, tendones y huesos. Estas alteraciones generan trastorno en la marcha, aumentando el riesgo de lesiones y caídas. De igual manera se presenta displasia ósea en las extremidades superiores y mano en garra, dificultando las actividades de movimientos finos, como escribir, comer, vestirse, entre otras actividades de la vida diaria (1,4,7,19-24).

Desde temprana edad se presenta pectus carinatum, escoliosis, cifosis y rigidez costal que reduce la cavidad torácica, afectando la capacidad pulmonar. De forma progresiva se desarrolla cifoescoliosis severa, debido a la incompleta osificación osteocondral y en la mayoría de los casos hipoplasia del odontoides, causando inestabilidad cervical y compresión del canal medular. Estas alteraciones óseas se generan manifestaciones respiratorias, cardiovasculares y neurológicas (19, 22).

Alteraciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas se dan principalmente como una complicación de las alteraciones óseas de la columna cervical. La consecuencia más común es la compresión del canal medular por la hipoplasia del odontoides o por estenosis del canal medular, las cuales interrumpen la comunicación corticoespinal, y por consiguiente se presenta déficit motor y progresiva interrupción en el control visceral autónomo. Puede presentarse desde una miopatía compresiva crónica hasta una compresión medular total o luxación atlanto axoidea (19,25). A diferencia de las demás mucopolisacaridosis, el síndrome de Morquio presenta menores alteraciones del SNC, por lo cual estos pacientes generalmente tienen un desarrollo neurológico-cognitivo normal (4,19,26).

Alteraciones auditivas

La audición se afecta progresivamente, la hipoacusia tanto conductiva como neurosensorial se presenta en el 50 al 80 % de los pacientes. La hipoacusia conductiva, se deriva de las infecciones respiratorias altas, otitis medias a repetición y la deformidad de los huesecillos del oído medio. El tipo neurosensorial es secundario al acúmulo de GAGs. Este deterioro de la audición es de carácter progresivo e inicia en la adolescencia, en la mayoría de los casos se presenta una hipoacusia bilateral de tipo mixto (27-29).

Alteraciones oculares

Las alteraciones oculares de los pacientes con MPS IV-A, se presentan principalmente en la cámara anterior. Desde los primeros años de vida se desarrolla queratinopatía secundaria al acúmulo de KS en la córnea, en la malla trabecular, el epitelio pigmentario de la retina y en el endotelio corneal ocasionando opacidad corneal progresiva, simétrica y bilateral y por consiguiente la pérdida total o parcial de la visión. Los pacientes presentan además errores de la refracción como astigmatismo, miopía, hipermetropía o Glaucoma (8, 28-30). Hay algunos reportes de atrofia del nervio óptico, secundario a glaucoma, el acúmulo de GAGs o por distrofia retiniana; en estas circunstancias los pacientes refieren nictalopía y se evidencia la presencia de constricción de arteriolas retinianas en la oftalmoscopia (29). Adicionalmente se presenta pseudoexoftalmos, debido a hipoplasia del piso orbitario y por acúmulo de GAGs en tejidos blandos subyacentes (28,19).

Alteraciones respiratorias

Las complicaciones en el sistema respiratorio son la primera causa de morbimortalidad en los pacientes con MPS IV-A, las cuales pueden presentarse desde cuadros de disnea, eventos de hipoxia severa, hipertensión pulmonar secundaria y obstrucción de la tráquea como su manifestación más severa (23, 24).

La función respiratoria se ve afectada inicialmente por un notorio deterioro de la capacidad pulmonar por cambios en la morfología facial y de la caja torácica. Morfológicamente se evidencia prognatismo, puente nasal plano, macroglosia y estenosis traqueal, lo cual favorece la obstrucción de la vía aérea superior en especial cuando los pacientes se encuentran en decúbito y en momentos de hipotonía muscular faríngea que pueden llevar a apnea.

Adicionalmente los depósitos de GAGs en laringe, adenoides y amígdalas aumentan el riesgo de obstrucción y la aparición clínica de broncomalasia y traqueomalasia. Así mismo hay inflamación de la vía aérea inferior con disminución del lumen, en este caso por infiltración de GAGs en mucosa sumado a hipersecreción bronquial y en algunos casos a la disfunción mucociliar, lo que predispone a colapso del árbol traqueo bronquial y alta susceptibilidad de infecciones respiratorias recurrentes. Así las manifestaciones respiratorias se presentarán en conjunto con la progresión de la enfermedad (23, 26, 31, 32). El aumento de tamaño de la mucosa respiratoria genera una estenosis de evolución progresiva hasta generar una obstrucción total, siendo la segunda causa de mortalidad (31,33).

Alteraciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares en la MPS VI-A se presentan principalmente por el acúmulo de GAGs en todas las válvulas cardíacas, sin embargo, el depósito predomina en el lado izquierdo del corazón y por lo tanto mayor presencia de estenosis valvular aórtica y mitral. El ecocardiograma demuestra acortamiento y engrosamiento anormal de las cuerdas de la válvula mitral, cúspides aórticas engrosadas con

fusión de las comisuras, ocasionando regurgitación o estenosis valvular e hipertrofia ventricular izquierda secundarias a la carga de trabajo extra, llevando al paciente a una insuficiencia cardíaca, incluso en edades tempranas (3, 29, 34, 35).

Se ha reportado un aumento del 21% en la frecuencia cardíaca en reposo, para mantener un gasto cardíaco óptimo, asociado a la expansión de la raíz aórtica con una desviación 6.9 veces mayor al valor normal y alteración del llenado diastólico en el 60% de los pacientes. Por otro lado, se describe el engrosamiento de las paredes miocárdicas y tamaño coronario sugestivos de una cardiomegalia, sin embargo, la presencia de la disminución del volumen sistólico y dimensiones diastólicas más pequeñas, en comparación con los individuos sanos, hace pensar que estos pacientes realmente presentan el síndrome de corazón pequeño, secundario a las alteraciones óseas de la caja torácica, limitando el espacio para el crecimiento fisiológico del corazón; lo cual explicaría la presencia de fatiga crónica (34).

Alteraciones de la pared abdominal y gastrointestinales

Se manifiestan comúnmente con la aparición de hernias umbilicales e inguinales, también se han reportado la mayor predisposición a la presencia de hernias diafragmáticas bilaterales (29, 35). Frente a la exploración física abdominal se han reportado hallazgos de hepatomegalia, hepatoesplenomegalia, manifestaciones de disfunción gastrointestinal, cuadros diarreicos crónicos y problemas digestivos y nutricionales derivados de las alteraciones del desarrollo dental típicas de este síndrome; dentadura separada, cúspides dentales puntiagudas, incisivos en forma de pala y la hipoplasia de esmalte dental aumentando el riesgo de fracturas y caries, afectando la salud bucal, función masticatoria, digestiva y por consecuencia directa la calidad de vida del paciente (29).

Diagnóstico

La detección temprana de enfermedades metabólicas y anomalías congénitas impacta positivamente en la mortalidad infantil. Por tanto, se debe realizar un examen físico sistematizado estandarizado de manera rutinaria en el neonato, sin embargo, en el síndrome de Morquio dicha evaluación se encuentra totalmente normal, por tal razón su diagnóstico puede ser desafiante, lo cual requiere de un juicioso análisis a los hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio, en la búsqueda de realizar un diagnóstico temprano y oportuno (36-38). Frente a la sospecha clínica de MPS IV-A se recomienda obtener imágenes radiológicas, cuantificación de glucosaminoglicanos en orina y pruebas de actividad enzimática específica para su diagnóstico (38).

La imagen radiográfica se debe emplear como una herramienta rutinaria del proceso diagnóstico; debido a la variabilidad de los hallazgos se recomienda realizar un estudio de múltiples partes del cuerpo incluyendo cráneo, columna vertebral y extremidades. Dicho estudio puede reportar hipoplasia de odontoides, subluxación atlantoaxial, cráneo engrosado, silla turca en forma de J u omega, costillas

acampanadas, alas ilíacas constreñidas, hipoplasia acetabular, epífisis femoral aplanada, coxa valga, cúbito corto y displasia de carpo, tarso, metacarpos y metatarsos entre otros (38).

Existen diferentes métodos para realizar las pruebas de laboratorio, que no se discutirán en este artículo, que permiten la realización del diagnóstico mediante la medida de GAGs en orina y la presencia en exceso de KS en sangre. Para esto es esencial la calidad de la muestra tomada. En el caso de muestras de orina se recomienda una muestra de la primera micción de la mañana o una recolección de 24 horas, con un mínimo de 15 ml. La evaluación de los resultados es crítica frente a la posibilidad de falsos positivos en un 19 a 35 %, puesto que se puede presentar elevación de KS sin elevación total de los GAGs, por tal razón los resultados del examen deben arrojar datos tanto cualitativos como cuantitativos del exceso de GAGs para facilitar su interpretación (38, 39).

La confirmación de una deficiencia de la actividad de GALNS es el método esencial para el diagnóstico de MPS IV-A, se recomienda realizar el análisis una muestra de fibroblastos, leucocitos o células vellosidades coriónicas en el caso de diagnóstico prenatal, los cuales son cultivados para dar un resultado en aproximadamente dos semanas, para lo cual es importante tener en cuenta que los rangos de referencia varían significativamente según las, unidades, tipo de muestra y método utilizado (38).

Por último, existe la posibilidad de realizar un análisis molecular, en donde se evalúan las variantes del gen GALNS, facilitando además el asesoramiento genético del paciente y su familia. Típicamente se analiza a partir de una muestra de sangre, muestras de fibroblastos o de saliva en donde son evaluadas las regiones codificantes del gen.

Se han descrito potenciales biomarcadores para MPS IV, tales como, EGF, IL-1 β , IL-6, MIP-1 α y MMP-9 proinflamatorios, IL-6 y TNF- α , que en un futuro podrían ser medidos como parte de las opciones para el diagnóstico de la enfermedad (17, 38).

Tratamiento

Existen diferentes estrategias terapéuticas que ofrecen alternativas para el manejo de este síndrome, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir complicaciones. No obstante, es importante aclarar que estos tratamientos aún no representan una cura para la enfermedad (33, 40). Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del paciente se presentan numerosos desafíos para su manejo por lo tanto se requiere principalmente de un enfoque multidisciplinario para su manejo (Ver esquema 1).

Con la participación de un equipo médico conformado por especialistas en pediatría, genética médica, neurología, cardiología, ortopedia, fisioterapia, y otros profesionales del área de la salud como psicología entre otros, se deben trabajar de forma integral con el paciente y su familia para lograr alcanzar los objetivos terapéuticos de cada caso (33, 40, 41).

Tratamiento Sintomático

Manejo Farmacológico: el tratamiento con fármacos se realiza con fines paliativos especialmente el uso de antiinflamatorios

no esteroideos para el manejo de procesos inflamatorios sintomáticos agudos, β -Bloqueadores y digitálicos para problemas cardiovasculares, tratamiento con antibióticos cuando se requiera y terapia respiratoria de base, oxigenoterapia o soporte ventilatorio tipo BIPAP (Del inglés: bilevel Positive Airway Pressure) o CPAP (Del inglés: continuous positive airway pressure) para los pacientes con compromiso de la función pulmonar o que presentan apneas obstructivas del sueño (26, 40, 42).

Es importante tener en cuenta que mientras el paciente continúe presentando deficiencia en la función enzimática, los procesos patológicos de la enfermedad persistirán de manera progresiva y por ende la necesidad de mantener de manera crónica los tratamientos(42).

Intervenciones Quirúrgicas: teniendo en cuenta que los pacientes con síndrome de Morquio presentan displasia esquelética progresiva con osificación incompleta, la mayoría de sus intervenciones quirúrgicas son ortopédicas, se busca analizar la necesidad de realizar la fijación cervical mediante la fusión de las vértebras para estabilizar la articulación atlantoaxial, y se debe evaluar la necesidad de corrección de las deformidades de columna y extremidades (18, 24, 42).

También se deben tener en cuenta los manejos quirúrgicos de las deformidades en las extremidades o para el manejo de la fusión vertebral, compresión del canal medular o hipoplasia de odontoides que puedan interrumpir la comunicación corticoespinal. Así mismo, pueden estar indicados la traqueostomía, tonsilectomía y adenoidectomía que se realizan para mejorar la función respiratoria, debido al compromiso crónico de las vías respiratorias, se debe considerar la traqueotomía. Se deben considerar también, cirugías oftalmológicas para el manejo de la opacidad de medios o el remplazo de válvulas cardíacas, entre otras (23, 26, 29, 31, 42, 43).

Tratamiento Específico

Terapia Génica

Según la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular (ASGCT), la terapia génica se define como el conjunto de estrategias que modifican la expresión de un gen o que corrigen genes anormales, mediante la administración de un ácido nucleico específico(44)(33)(42). La terapia Génica consiste en administrar al paciente por medio de un vector una versión normal del gen que produzca la proteína faltante y por lo tanto compensar la falta del gen alterado. Aun no se han comprobado los resultados del tratamiento. Hasta el momento la terapia génica aún no ha sido aprobada como una opción terapéutica para las MPS (33, 42).

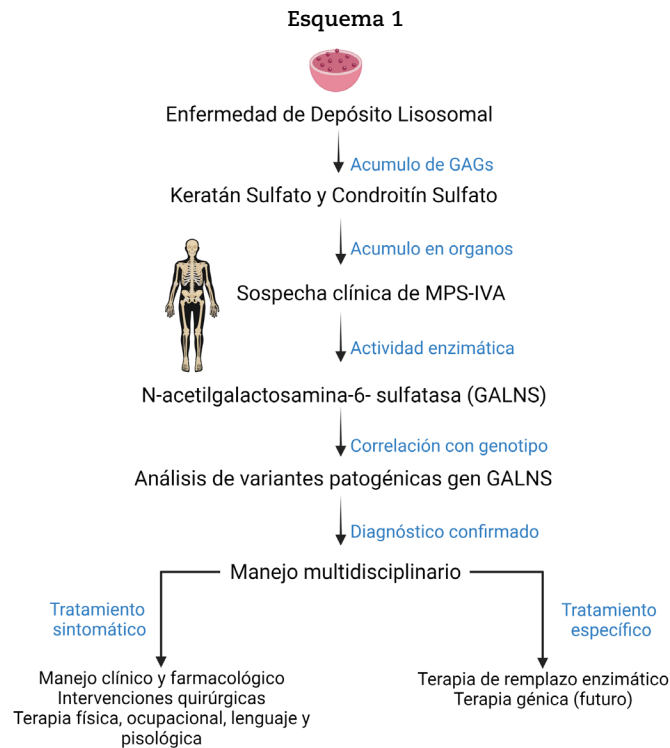
Terapia de Remplazo Enzimático

La terapia de remplazo enzimática (TRE) es la terapia específica para el manejo de la MPS IV-A. Se realiza a través de infusiones semanales de la enzima, que ha sido obtenida por tecnología de DNA recombinante. El objetivo es reemplazar la enzima

deficiente permitiendo la eliminación de depósitos lisosomales (42, 45, 46).

Las enzimas recombinantes humanas, están formadas por cadenas de oligosacáridos, con modificaciones postraduccionales que les permiten expresar residuos de Manosa-6-fosfato facilitando su ingreso a los lisosomas a través de los receptores específicos de Manosa-6-fosfato. La enzima

en el lisosoma cataliza los GAGs. La administración inicial de la TRE debe ser realizada oportunamente por un médico con experiencia en trastornos metabólicos y en un centro de infusión u hospital con las instalaciones adecuadas para manejar el tratamiento de forma efectiva y segura (42, 45, 47, 48).



Los beneficios clínicos de la TRE han sido demostrados para varias enfermedades de depósito lisosomal. Actualmente están aprobadas para MPS I, MPS II, MPS VI y MPS IV-A (En Colombia se autorizó desde 2016). La evidencia indica que mejora la resistencia física, la función pulmonar y la función cardíaca lo cual se verá reflejado en la prueba de marcha de seis minutos y en la ejecución de las actividades diarias. De igual manera los estudios reportan una disminución de GAGs en orina, disminuye tamaño de megalias y un impacto positivo en el crecimiento y desarrollo de los pacientes (41, 42, 44).

El seguimiento del tratamiento se realiza tras la evaluación de la concentración de GAGs, función motriz, función respiratoria, crecimiento, altura y peso, dolor, actividades de la vida diaria y calidad de vida (48). El análisis de efectividad 24 horas posinfusión mostró que la enzima recombinante es encontrada principalmente en órganos viscerales como hígado y en menor cantidad en cerebro, pulmón, corazón, bazo y riño y de manera limitada en hueso y articulaciones debido principalmente a que su eficacia depende de la biodistribución. La enzima no puede ser entregada directamente a los tejidos con escasa o nula vascularización, por lo tanto, la ERT proporciona un impacto limitado en, lesiones esqueléticas y SNC, por lo cual su uso es limitado para las MPS con deterioro neurológico, esto debido a que la enzima recombinante no puede de atravesar la barrera hematoencefálica. En otros

estudios, se han descrito que pueden activar procesos inmunológicos como reacción alérgica y anafiláctica (42, 49). En todo caso, se hace indispensable realizar un diagnóstico temprano para garantizar su efectividad (42, 45, 46).

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Este manejo puede proporcionar una fuente de enzimas para reducir rápidamente el almacenamiento de GAGs y alterar el curso de la enfermedad. La restauración de la función enzimática y la posterior mejora de las complicaciones de la enfermedad puede beneficiar el desarrollo cognitivo y de forma más limitada un efecto en el hueso y córnea (42, 45). El trasplante de médula ósea ha probado tener importantes beneficios en pacientes con MPS I, MPS II, MPS III y MPS VI, aunque con resultados variables (26, 42). Existen grandes obstáculos que superar, como encontrar un donante compatible y la reducción de las tasas de morbilidad asociadas con el procedimiento. Tiene un efecto limitado sobre las anomalías cardíacas, visuales y esqueléticas (49). Sin embargo, recientemente se reportaron los resultados de un paciente con MPS IV-A, luego de cinco años de recibir trasplante alogénico de médula ósea. Mejoraron la actividad motora, disminución de las complicaciones respiratorias y visuales y aumento de la densidad ósea (42, 44, 47).

Síndrome de Morquio en Colombia

Marco normativo

A partir del año 2010 y según lo decretado en el artículo 2 de la ley 1392, el ministerio de salud y protección social colombiano reconoce las enfermedades huérfanas como un tema de especial interés para la salud y adopta políticas públicas que garanticen la protección social de esta población y sus cuidadores, de igual manera se dispone a implementar un sistema de información con los que se establezcan datos epidemiológicos que permitan conocer la realidad actual de estas enfermedades en el país. (50-52). La ley 1980 del 26 de Julio del 2019 crea el programa de Tamizaje Neonatal, el cual está a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social, para garantizar la organización y mantenimiento de la operatividad del tamizaje neonatal en el territorio nacional. Esta ley le proporciona al sistema de salud y personal de salud lineamientos importantes para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes (37).

En Colombia han sido priorizadas 2 149 enfermedades huérfanas (EH) las cuales, por definición, tiene una prevalencia inferior a 1 por cada 5 000 personas. En el reporte epidemiológico número seis del 2018, del Sistema de Vigilancia de Salud Pública (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud (INS), en el periodo 2016 - 2018, se notificaron 1 191 casos de enfermedades huérfanas, en donde los departamentos que reportaron mayor número de casos fueron el Valle del Cauca con 483 casos, Antioquia 207 casos y Bogotá 100 casos.

Epidemiología y bases moleculares

Hasta el momento del registro la prevalencia de EH en el país se estableció en 1.4 casos por 100.000 personas y una incidencia de 1 por cada 100 000 personas. Según el reporte epidemiológico de EH a la semana 24 del 2018 se han notificado 71 casos de síndrome de Morquio y se estableció como enfermedad causal del 1.4 % de las muertes por EH en Colombia con el reporte de 3 casos letales para dicho periodo (1, 52, 53, 54).

El síndrome de Morquio es la mucopolisacaridosis más común que se presenta en Colombia, se han identificado once variantes genotípicas con una prevalencia de 1 en 201 000 nacidos vivos. Estas variantes presentan un carácter clínico, molecular y bioinformático similar a los reportados en otras poblaciones a nivel mundial.

Las variante patogénica c.919G>T (p.Gly301Cys) representa la mayor proporción de alelos (51.6 %) encontrada en los casos de formas más graves. La variante c.1158G>T (p.Arg386Cys) es la segunda variante patogénica más frecuente de la enfermedad en el país, con 16.1 %. El 97% de los pacientes en Colombia presentan fenotipos severos de la enfermedad (68.4 %), mucho más alto en comparación con el resto de la población según el registro internacional, estadística que se considera producto de subdiagnóstico (1, 55, 56).

Por otro lado, es importante resaltar el impacto que tienen enfermedades como Síndrome de Morquio en el sistema de salud y salud pública para el país. En los reportes de casos notificados en SIVIGILA entre el 2016 y el 2018, se evidenció

que la tercera parte de los casos reportados, que presentan condiciones clínicas que comprometen habilidades físicas y mentales, han llevado a los pacientes a un estado de vulnerabilidad conduciendo a la estigmatización, aislamiento y exclusión social, reflejada en la reducción de acceso a oportunidades educativas, laborales y de recreación (8, 53).

Conclusiones

El Síndrome de Morquio, es una enfermedad de depósito lisosomal que se presenta con manifestaciones clínicas múltiples, en diferentes sistemas y progresivas, en donde la calidad de vida de los pacientes y sus familias se ven considerablemente afectadas.

Actualmente existen diferentes aproximaciones terapéuticas para el manejo de estos pacientes en donde el trabajo multidisciplinario juega un papel importante en el tratamiento, tanto para el manejo sintomático como en el específico y aunque aún estos tratamientos no son una cura para la enfermedad si muestran tener un impacto relevante en la calidad de vida y disminución de las complicaciones clínicas de los pacientes. Cabe resaltar que el manejo de los pacientes con síndrome de Morquio y en extensión a las demás Mucopolisacaridosis debe hacerse de manera integral, enfocado a cada caso con la interacción constante entre los profesionales de la salud, los pacientes y sus familias.

Agradecimientos

Profesor Pedro Hernández MSc. en Ciencias Químicas de la Universidad del Valle, Estudiante Doctorado en Ingeniería, Facultad de Ingeniería. Pontificia Universidad

Javeriana – Cali por su asesoría y acompañamiento. Profesor Freddy Moreno Gómez D.D.S., MSc., Odontólogo Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Asistente Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, director Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas de la Salud por su asesoría.

REFERENCIAS

1. Tapiero-Rodríguez SM, Guio JCA, Porras-Hurtado GL, García N, Solano M, Pachajoa H, et al. Determination of genotypic and clinical characteristics of Colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet.* 2018;11:45–57.
2. Su JL, Katherine A, Su B, Santos CV, Contreras GA. Caracterización clínica, estudios genéticos, y manejo de la Mucopolisacaridosis tipo IV A. *Medicas UIS.* 2013;2b(2):34–50.
3. Pachajoa H, Ruiz-botero F, Hernández-amariz MF, Eichler S, Castillo-giraldo AO. en dos hermanos del suroccidente colombiano. Análisis clínico, molecular y bioinformático. *2016;83(3):85–92.*
4. Hung S, Hernández G, Briceño Y, Silvestre R, Barrios MC. Morquio Syndrome as a rare cause of disproportionate short stature. pathophysiological, diagnostic and therapeutic approach . about a case. *Rev venez Endocrinol Metab.* 2016;5(P 90):217–25.

5. Zarante I, Suárez F. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Univ Médica PUJ Bogotá*. 2007;48(2):166-74.
6. Noguera-salv R, Fari F. La matriz extracelular: morfología y función. *Rev española patología*. 2009;42(parte 1):249-61.
7. Alba L, Arenas S. La matriz extracelular: salud uninorte. 2002;16:9-18.
8. Clínicas M. Errores innatos del metabolismo. 1993;18:31-40.
9. Menéndez C, Zaldivar C, González A. Errores innatos del metabolismo. enfermedades lisosomales. *Rev Cuba Pediatr*. 2002;74(1):68-76.
10. Barrera L. Errores innatos del metabolismo. *Acta medica Colomb*. 1993;18:31-40.
11. HGNC. GALNS galactosamina (N-acetil) -6-sulfatasa. Vol. 9, NCBI. 2019.
12. Gene T, Mala T, Gene G, Galns G, Galns P, Alacart G. GALNS GENE [Internet]. GENE Cards- human gene database. 2019. p. 1-18. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GALNS&keywords=GALNS#localization>
13. Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397-406.
14. Tomatsu S, Masue M, Sukegawa K, Fukao T, Yamagishi A, Iwata H, et al. Morquio disease: Isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *elsevier*. 1991;181(2):677-83.
15. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):54-61.
16. Navegador G, Galns H, Espejos H, Mís D, Sobre PA. Human GALNS (ENST00000268695.10) Descripción e índice de página Descripción: Homo sapiens galactosamina (N-acetil) -6-sulfatasa (GALNS), transcripción variante 2, ARNm. (de RefSeq NM_001323544). *ucsc Genomics Inst [Internet]*. 2019;3-6. Disponible en: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?hgg_gene=ENST00000268695.10&hgg_prot=uc002fly.5&hgg_chrom=chr16&hgg_start=88813733&hgg_end=88856947&hgg_type=knownGene&db=hg38&hgside=778378329_SKZXVF6EznLUYHWq4hvoTiPg33IY
17. Fujitsuka H, Sawamoto K, Peracha H, Mason RW, Mackenzie W, Kobayashi H, et al. Biomarkers in patients with mucopolysaccharidosis type II and IV. *Mol Genet Metab Reports [Internet]*. 2019;19(January):100455.
18. Kristian O, Thomas G. Trastornos de almacenamiento lisosómico. NCBI. 2013;1-15.
19. Amalnath DS, Kalaimani S, Dutta TK. Atlantoaxial instability as the presenting feature of Morquio syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(2):202-3.
20. Johanna L, Giraldo M, María Á, Rodríguez E, Sánchez A. Clinical and molecular characteristics of colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA, and description of a new galns gene mutation. *Mol Genet Metab Reports*. 2018;16(July):53-6.
21. Mitrovic S, Gouze H, Schaevebeke T, Gossec L, Fautrel B. Reply to the comment of Alkan Melikoglu 'Joint manifestations can provide diagnostic clues in Morquio syndrome, a case report.' *Jt Bone Spine [Internet]*. 2018; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.06.016>
22. Khan S, Alméciga-díaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2016;18:4c.
23. Manifestations R, Mucopolysaccharidosis IN. Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis. *Neumol Pediatr*. 2013;8(1):27-33.
24. Sawamoto K, Suzuki Y, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, Yabe H, et al. Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(9):941-51.
25. Amalnath DS, Kalaimani S, Dutta TK. Atlantoaxial instability as the presenting feature of Morquio syndrome Case Report. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17:202-203.
26. Javier C, Díaz A, María A, Suárez M, Tomatsu S, A lab. contribución colombiana al conocimiento colombian contribution to knowledge. *ISSN*. 2012;34(3):221-41.
27. Politei J, Schenone AB, Guelbert N, Fainboim A, Szlago M. Enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos , diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):359-64.
28. Couprie J, Denis P, Masset H, Beby F, Guffon N, Reynes N. Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV). *J Fr Ophtalmol* . 2010;33(9):617-22.
29. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):309-22.
30. Khan S, Alméciga-díaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab [Internet]*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.007>
31. Hernández J. Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis. *Neumol Pediatr*. 2013;8(1):27-33.
32. Kenth JJ, Thompson G, Fullwood C, Wilkinson S, Jones S, Bruce IA, et al. The characterisation of pulmonary function in patients with mucopolysaccharidosis IVA : A longitudinal analysis. *Mol Genet Metab Reports*. 2019;20(April):100487.
33. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, Vanzella C. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):1-6.
34. Kampmann C, Abu-tair T, Gökce S, Lampe C, Reinke J, Mengel E, et al. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio-A Syndrome). 2016;1-12.
35. Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, Rowan DJ, Smith M, Barrera L, et al. Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment : A Special Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:931-45.
36. Colombia SG de SS en S-. Guía de práctica clínica Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. 2013. 320 p.
37. Congreso Republica de Colombia. ley 1980 del 26 de julio de 2019 programa de tamizaje neonatal en Colombia. 2019.
38. C. TW, Harvey K, Beck M, Burin MG. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab disaease*. 2013;36(2):293-307.
39. Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, et al. Development and Testing of New Screening Method for Keratan Sulfate in Mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res*. 2004;55(4):592-7.
40. A. Gonzalez, A. Barcia, JI D. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Asoc Española Pediatr*. 2010;1:24-36.
41. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS IVA :

- systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:2-25.
42. Hurtado PM, Vallejo N. Alcances y avances. *Salut Sci spiritus.* 2016;5(3):1-11.
43. Kadic L, Driessen JJ. General anaesthesia in an adult patient with Morquio syndrom with emphasis on airway issues. *Bosn J basic Med Sci.* 2012;12(2):130-3.
44. Giugliani R, Harmatz P, Burton BK, Mitchell JJ, Parini R, Raiman J, et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on six-minute walk test distance in patients with Morquio A syndrome. 2015;(September):2015.
45. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Mucopolysaccharidosis Patients Is Safe and Effective: Results after Implementation of International Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):1106-9.
46. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, Meara AO, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015;125(13):2164-73.
47. Yasuda E, Suzuki Y, Shimada T, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, et al. Actividad de la vida diaria para el síndrome de Morquio A. *NCBI.* 2018;118(2):111-22.
48. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS IVA: Systematic evidence- A nd consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1-21.
49. Sambasivarao S V. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *NIH Public Access.* 2013;18(9):1199-216.
50. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015. *Repub Colomb Gob Nac.* 2015;1-18.
51. Congreso Colombiano. Ley 1751 del 2015 [Internet]. Ley estatutaria 2015 p. 13.
52. Ana Milena Gómez, Reggie García FS. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. 2012;32:602-9.
53. Sandra M Castrillón. INFORME DE EVENTO DE ENFERMEDADES HUÉRFANAS - RARAS, COLOMBIA, 2018. *Inst Nac salud.* 2018;3:2-22.
54. Martínez JC, Misnaza SP. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia , 2008-2013. *Biomedica.* 2018;38:198-208.
55. Tapiero-Rodríguez SM, Guio JCA, Porras-hurtado GL, García N. Determinación de las características genotípicas y clínicas de pacientes colombianos con mucopolisacaridosis IVA. *Appl Clin Genet.* 2018;11:45-57.
56. Gómez AM, García-robles R, Suárez-Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá Buscar. *Biomedica.* 2012;32(4):1-7.



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.296>



Revisión

Dieta vegetariana en pediatría, un análisis desde la pediatría y la nutrición

Andrés David Aranzazu Ceballos^a, Adriana Patricia Osorno Gutiérrez^b, Olga Lucía Ortega Sierra^b

^a Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana, Universidad de Antioquia

^b Hospital Universitario San Vicente Fundación

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 1 de mayo de 2021

Aceptado: 22 de marzo de 2022

Editor invitado

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Dieta vegetariana

Niño

Niña

Peso Corporal

Suplementos Dietéticos

RESUMEN

El número de personas que deciden iniciar una dieta vegetariana ha ido aumentando en los últimos años, debido a diversos factores; culturales, familiares, religiosos e individuales. En pediatría, en la mayoría de los casos, son los padres quienes deciden cambiar la dieta habitual de sus hijos, siendo de suma importancia conocer los beneficios y riesgos de la restricción alimentaria, además de recibir una orientación adecuada sobre un plan de alimentación que sea completo, suficiente, balanceado y variado, con el fin de evitar las complicaciones que podría generar una dieta de estas características en la salud, el estado nutricional y el desarrollo integral del niño cuando no se implementa de manera adecuada. Las dietas vegetarianas pueden realizarse en la población pediátrica siempre y cuando sean planificadas por especialistas en pediatría y nutrición pediátrica, de tal manera que se incluya una amplia variedad de vegetales, alimentos fortificados y la suplementación idónea de micronutrientes según la edad. El objetivo de la siguiente revisión es realizar una actualización de la literatura científica, sobre la implementación de las dietas vegetarianas en la población pediátrica, considerando beneficios, riesgos, seguimiento y suplementación.

*Autor para correspondencia. Andrés David Aranzazu Ceballos aula Margarita Hurtado Villa
Correo electrónico: andres.aranzazu@hotmail.com

Vegetarian diet in pediatrics, an analysis from pediatrics and nutrition

A B S T R A C T

Keywords:

Diet Vegetarian

Child

Child Development

Body Weight

Dietary Supplements

The number of people who decide to start a vegetarian diet has been increasing in recent years due to cultural, family, religious, and individual factors. In most cases, in pediatrics, the parents decide to change their children's usual diet. It is essential to know the benefits and risks of dietary restriction and receive adequate guidance on a meal plan. A complete, sufficient, balanced, and varied meal to avoid the complications that a diet of these characteristics could generate in the health, nutritional status, and comprehensive development of the child when it is not appropriately implemented. Vegetarian diets can be carried out in the pediatric population as long as specialists plan them in pediatrics and pediatric nutrition to include a wide variety of vegetables, fortified foods, and the appropriate micronutrient supplementation according to age. The following review aims to update the scientific literature on the implementation of vegetarian diets in the pediatric population, considering benefits, risks, monitoring, and supplementation.

Introducción

El ser humano es un ser omnívoro que aprovecha la abundancia de los recursos para satisfacer sus necesidades energéticas y nutricionales. En los últimos años se ha visto un aumento exponencial en implementación de dietas vegetarianas como fuente exclusiva del requerimiento de nutrientes en las familias, lo que conlleva implícitamente a la introducción en lactantes, niños y adolescentes (1).

Los motivos por los que las familias eligen las dietas vegetarianas son variados, entre ellos se encuentran razones religiosas, éticas, ecológicas, económicas, fisiológicas o relacionadas con problemas de salud o con la adquisición de estilos de vida «saludables» (2). Cabe resaltar que una alimentación saludable debe ser suficiente en energía y nutrientes, equilibrada atendiendo a las proporciones recomendadas, variada para facilitar el aporte de macro y micronutrientes y adaptada a las condiciones geográficas, culturales, religiosas e individuales (2).

Las dietas vegetarianas pueden realizarse, siempre que sean planificadas por especialistas y la familia acceda a incluir en la dieta una amplia variedad de vegetales, alimentos fortificados y la suplementación de micronutrientes, los cuales son nutrientes necesarios en cantidades muy pequeñas para ejercer una función fisiológica a nivel corporal, que incluye minerales (sodio, calcio, cobre entre otros) y vitaminas (A, D, E, K y complejo B), adecuados a cada etapa del ciclo vital (1).

El presente artículo es una revisión narrativa que busca actualizar y brindar puntos clave de la dieta vegetariana en la población pediátrica.

Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios elegibles en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science y Google Scholar. Se utilizaron los siguientes descriptores (términos Mesh): «Vegetarian Diet», «Child», «Child development»,

«Body Weight», «Supplementation». Se incluyeron los operadores booleanos propios «AND» y «OR» para lograr resultados más específicos en la búsqueda.

Se exploraron estudios adicionales mediante referencias en artículos resultantes de búsquedas. Los estudios eran elegibles si se centraban en detallar aspectos claves y actualizados de las dietas vegetarianas en la edad pediátrica. Se excluyeron los artículos sobre el régimen de alimentación vegetariano en otras etapas del ciclo vital (Diferente a la pediátrica). Se establecieron límites de búsqueda para los artículos encontrados hasta el de 2021 en idioma inglés y español.

Definición y modalidades de la dieta vegetariana

Las dietas vegetarianas son aquellas que están exentas de carne (cerdo, vaca, cordero, aves de corral), productos cárnicos (salchichas, salami, salchichón, vísceras) y pescados (incluyendo mariscos y sus derivados). Se pueden distinguir varios tipos de dieta vegetariana, las cuales se diferencian según los tipos de alimentos que excluyen (2), 1) Lacto-Ovo-vegetariana (LOV): Esta dieta excluye carne, pero incluye productos lácteos, huevos y miel, junto con una amplia variedad de alimentos de origen vegetal. Dentro de este grupo se pueden diferenciar dos subtipos de dietas como Lacto-vegetariana (LV), la cual excluye el huevo y Ovo-vegetariana (OV), la cual excluye todo tipo de lácteos (3), y 2) Veganismo (VEG): Excluye todo tipo de alimentos de origen animal, como carne, huevos, miel, lácteos; pero incluye una extensa variedad de productos de origen vegetal como cereales, leguminosas, frutas, frutos secos y semillas (3).

Los perfiles nutricionales de las dietas LOV y VEG varían ampliamente con relación a la cantidad, tipo, extensión de productos de origen vegetal consumidos, especialmente para los LOV. Se han descrito otras dietas basadas en plantas que limitan mucho más los alimentos consumidos, las cuales deben ser distinguidas de las dietas LOV y VEG (3,4): 1) Dieta de alimentos crudos o crudívora que consiste en una dieta basada en cereales germinados, leguminosas frescas y secas, frutas y semillas, además de leche y huevos, todos ellos crudos (4), 2) Dieta basada en frutas o frugívora, que se caracteriza por el

consumo de frutas frescas y secas, algunos vegetales y sus aceites (4), 3) Dieta macrobiótica la cual es una versión estricta de la dieta vegetariana, consumen principalmente cereales, leguminosas, hortalizas, algas y soja, mientras se evitan lácteos, huevos y algunas verduras. Una minoría consume pescado (4) y 4) Higienista: consumen mayoritariamente verduras y frutas crudas, incluyen cereales integrales, leguminosas, frutos secos, germinados y semillas. Algunos tipos de dieta permiten el consumo de alimentos de origen animal en diferentes cantidades (4).

La dieta cruda basada en frutas y macrobiótica no es recomendada en la edad pediátrica, ya que su composición no es soportada por la evidencia científica debido a que pueden ser nutricionalmente inadecuadas (3).

Situación actual

En los últimos años se ha observado un aumento en el número de familias que adoptan una dieta vegetariana o vegana, por lo que lactantes, niños y adolescentes la inician igualmente. En Europa, donde se tiene un registro entre los diferentes países, se ha determinado que existe una variabilidad en la prevalencia. Por ejemplo, Estados Unidos 3.3 %, España entre 1.2 % y 1.5 %, Reino Unido 7 % y Alemania 10 % (5). En India hasta un 35 % de la población es vegetariana debido a razones culturales y religiosas(6). En la actualidad, según la búsqueda de los autores, no existe en Colombia información estadística sobre la implementación de dietas vegetarianas en pediatría.

Seguridad de dieta vegetariana

En la actualidad existen algunas controversias acerca de la implementación de dietas vegetarianas en la población pediátrica, debido a la escasez de información sobre el impacto que podría generar la eliminación de productos de origen animal en el crecimiento y el adecuado desarrollo en lactantes, niños y adolescentes. La Sociedad Europea de Gastroenterología,

Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), refiere que cuando se usan dietas vegetarianas y veganas se debe garantizar una adecuada ingesta de macro y micronutrientes, mediante un seguimiento estrecho por profesionales de salud debido a que las consecuencias de no recibir una suplementación de micronutrientes adecuada pueden ser graves (7).

La Academia Americana de Nutrición y Dietética considera que estas dietas con una adecuada planeación y seguimiento son óptimas en cualquier etapa del ciclo vital, incluida la infancia y la adolescencia (8). De hecho, estudios en niños y adolescentes muestran que el crecimiento y desarrollo no se ve comprometido y están dentro del rango normal, aunque existe tendencia a presentar menor **índice de masa corporal (IMC)** (9).

La Sociedad Italiana de Nutrición humana considera que las dietas vegetarianas (LOV y VEG), pueden ofrecer un aporte proteico adecuado y favorecer estándares de crecimiento similares a niños omnívoros. En población VEG, debido a la menor digestibilidad proteica de los vegetales, se recomienda un consumo proteico 20 % a 35 % mayor en lactantes y escolares y de 7 % a 13 % en adolescentes (3). Algunas variaciones a las dietas vegetarianas, específicamente las macrobióticas, se han relacionado con retraso en la talla (10, 11).

Las dietas vegetarianas son ricas en fibra, hierro férrico, magnesio, vitaminas C y E, ácido fólico, carotenoides, ácidos grasos poliinsaturados n-6, flavonoides y otros antioxidantes. Por otro lado, son más bajas en ácidos grasos poliinsaturados n-3, yodo, zinc, colesterol, hierro ferroso y vitaminas B12 y D³. Es importante resaltar que el riesgo de deficiencia nutricional es mayor en las dietas más restrictivas, especialmente en las dietas veganas (2) (Tabla 1).

Los niños vegetarianos tienden a tener pautas alimentarias más saludables, como mayor consumo de frutas y menor ingesta de dulces, grasa total y saturada, pero tienden a consumir en exceso algunos alimentos con baja densidad nutricional¹². Se requiere entonces, un adecuado acompañamiento por profesionales de la salud, que puedan orientar en la planificación de estas dietas con un equilibrio de macro y micronutrientes, además de acompañar el consumo de fuentes confiables de vitamina B12 mediante alimentos enriquecidos o suplementos y en algunas ocasiones vitamina D (13).

Tabla 1. Posibles nutrientes deficitarios en dietas vegetarianas y veganas.

Dietas	Vitamina A	Vitamina B2	Vitamina B12	Vitamina D	Hierro	Zinc	Calcio	DHA
Vegetariana								X
Ovo			X	X	X	X	X	X
Lacto				X	X	X		X
Ovolacto				X	X	X		X
Vegana	X	X	X	X	X	X	X	X

Características de la dieta vegetariana: macronutrientes**Proteínas**

Las fuentes de proteína vegetal son amplias y de calidad diversa, pudiendo ser suficientes si la dieta incluye una alta variedad. La calidad proteica comparada con los productos de origen animal (leche o huevo) es menor debido a la baja digestibilidad, la cual varía de un 50 % a un 90 % versus un 95 % de la proteína de origen animal. Esta diferencia es secundaria a la presencia de la pared celular y factores anti nutricionales (inhibidores de enzimas digestivas, taninos, fitatos, glucosinolatos, isotiocianatos, D-aminoácidos, lisinoalaninas y lectinas) (3). Por lo anterior se recomienda el consumo diario y en buena cantidad de alimentos ricos en proteína como leguminosas (frijol, arveja, garbanzos, habas, lentejas, entre otras) frutos secos, semillas, soya y derivados (tofu, tempeh, análogos de carne), trigo, avena y quinua, garantizando un balance adecuado de aminoácidos (2).

La lisina es el aminoácido esencial limitante para cereales como el trigo, el maíz y el arroz, la metionina para las legumbres como la soja y las leguminosas. La variación y mezcla en las fuentes de proteína en la dieta vegetariana es la clave para satisfacer las necesidades de proteína en niños y adolescentes (14).

La mejor manera de garantizar un aporte óptimo de proteínas es incluir en la dieta un mínimo de dos a tres raciones al día de leguminosas, frutos secos y semillas (15). En situaciones que impliquen aumento en los requerimientos proteicos se necesitará un mayor consumo de estos alimentos, debido a la menor digestibilidad ya mencionada (1).

Carbohidratos

Los hidratos de carbono son el componente mayoritario de cereales, en la mayoría de ellos domina el almidón, mientras que en otros como la cebada, avena o centeno predominan los polisacáridos no amiláceos. Otros cereales incluyen el arroz, el maíz, el trigo, el sorgo y el mijo, entre otros (4).

Las leguminosas y los tubérculos también representan una fuente importante de carbohidratos, además ofrecen aporte proteico, siendo un pilar fundamental en la dieta vegetariana. Los tubérculos de uso común en Colombia son la papa, la yuca, la arracacha y el ñame, entre otros (12).

Las frutas y verduras son carbohidratos fibrosos que deben incluirse en la dieta vegetariana. Aportan alto contenido de agua y carbohidratos en una relación 9:1 respectivamente, por lo que el componente energético es muy bajo, pero compensan ello con un alto contenido en fibra, vitaminas A, B1, B2, B6, B9, C y E (4).

Grasas

Las grasas representan un componente muy importante en la alimentación infantil y ninguna dieta debería restringirlas a menos que haya una indicación específica. De hecho, este grupo debe representar entre un 25 % a 40 % del valor calórico total según la edad. Múltiples alimentos consumidos en dietas

vegetarianas tienen importante cantidad de grasa en su composición, entre ellos los frutos secos y semillas oleaginosas (girasol, algodón, pepas de uva) son predominantemente poliinsaturados ricos en ácidos grasos omega-6 (linoleico). El omega 3 (ácido linolénico) se encuentra en abundancia en las nueces, semillas y aceites de lino, semillas de chía, productos de soya y verduras de hojas verdes. Es importante que el ácido linolénico esté presente de forma regular pues es un ácido graso esencial y el precursor del ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) (12), aunque se pueden encontrar también en vegetales de origen marino, como algas (14).

Los aceites y las materias grasas son la principal fuente de energía y son el vehículo de las vitaminas liposolubles, entre las que se puede destacar la vitamina E presente en aceites de semillas y en el aceite de la oliva virgen (4).

Características de la dieta vegetariana: micronutrientes Hierro

La dieta vegetariana y la vegana contienen una cantidad de hierro importante debido al consumo de cereales, leguminosas, frutas, frutos secos, semillas y vegetales de hojas verdes. El punto clave es la biodisponibilidad de hierro en las dietas vegetarianas (hierro no hemo 5 % a 12 %) respecto a las dietas con alimentos de origen animal (hierro hemo 40% a 60 %). Además, el consumo de sustancias como té, cacao, café e infusiones como taninos y polifenoles tienden a inhibir la absorción de hierro, por lo que no se recomienda el consumo concomitante (3).

El hierro no hemo necesita estar en estado reducido (Pasar de Fe^{3+} a Fe^{2+}) para poder ser absorbido, esta función la cumple el ácido clorhídrico o vitamina C (este último aumenta la absorción de hierro hasta tres a cuatro veces), por lo que se recomienda la ingesta conjunta (15). La deficiencia de hierro no es más común en vegetarianos que en no vegetarianos, a pesar de que el hierro no hemo es menos biodisponible que el hierro unido al hemo. La vitamina C, en frutas y verduras, mejora la absorción de hierro y contrarresta los efectos inhibidores de los fitatos (14).

Zinc

Se encuentra distribuido en pequeñas cantidades en una amplia variedad de alimentos de origen vegetal, generalmente en menor concentración que en los alimentos de origen animal. No se han encontrado diferencias en el zinc plasmático entre niños vegetarianos y omnívoros, aunque sí menores concentraciones en adolescentes¹⁶, sin que tenga repercusiones clínicas evidentes. Las mejores fuentes vegetales de este mineral son los frutos secos y semillas, leguminosas, cereales, avena y quinua. Los productos lácteos son una buena fuente de zinc para lacto-vegetarianos (12).

Yodo

Existen buenas fuentes de yodo como la sal yodada, vegetales de origen marino, algunos alimentos a base de cereal y los

lácteos o yema de huevo. Las algas son ricas en yodo y pueden ser una buena fuente de este oligoelemento si se toman regularmente en cantidades pequeñas y adecuadas, debido a la importancia que tienen unos niveles adecuados en la biosíntesis y funcionamiento de la hormona tiroidea, la cual tiene implicaciones directas en el metabolismo y neurodesarrollo (12).

Calcio

Es importante el consumo de dietas fortificadas con calcio y una actividad física regular para una salud ósea adecuada. La leche en los lacto-vegetarianos representa una de las principales fuentes de este mineral. La biodisponibilidad de calcio en los alimentos de origen vegetal está influida por el contenido de oxalato: a mayor contenido de oxalato menor disponibilidad. Por ejemplo, la espinaca tiene alto contenido de calcio y oxalato, por lo que es insoluble y por lo tanto poco absorbible (4). Otros alimentos de la familia de la col, repollo, brócoli y rúcula tienen mayor disponibilidad de calcio y por lo tanto mejor absorción (17).

Dagnelie y cols. en un estudio de cohorte de niños menores de 3 años encontró que aquellos que seguían una dieta estrictamente macrobiótica comparado con controles omnívoros, tenían niveles disminuidos de vitamina D y calcio, con reporte de raquitismo clínico y subclínico en el 17 % y 28 % respectivamente (18).

La mejor estrategia para lograr un buen aporte de calcio es la ingesta de 2 raciones de lácteos o bebidas vegetales enriquecidas con este mineral, al menos 3-4 raciones/semana de verduras con alta biodisponibilidad de calcio, 2 raciones/semana de tofu, frutas, frutos secos y semillas (almendras y chía).

Características de la dieta vegetariana: vitaminas Vitamina D

La fuente principal de vitamina D para la mayoría de las personas que viven en climas templados y cálidos es la luz solar.

En los últimos años, debido al cambio en el modo de vida de distintas poblaciones, las personas están cada vez menos expuestas a la luz solar, situación que ha llevado a confirmar de manera reciente que tanto en vegetarianos como en omnívoros existe evidencia de deficiencia de vitamina D.

Aparte del pescado, pocos alimentos son fuente de vitamina D. Algunos como leche de vaca, la soja y las bebidas vegetales están fortificadas con esta vitamina (12). La recomendación en niños va hacia el consumo de alimentos fortificados y la exposición solar. Si estas prácticas no aseguran una ingesta óptima, se debe considerar la toma de suplemento (19). (Ver tabla 2).

Vitamina B12

Los alimentos de origen animal son la fuente por excelencia de la vitamina B12, diferente a las dietas vegetarianas o veganas en las cuales esta vitamina es insuficiente. Existen algunas especies de algas y setas que pueden ser fuentes de cianocobalamina, sin embargo, la biodisponibilidad es muy baja o contienen análogos inactivos que dificultan la absorción de formas activas (22).

La absorción de esta vitamina de origen alimentario requiere la presencia del factor intrínseco (FI), el cual es fácilmente saturable bajo condiciones fisiológicas. La vitamina B12 contenida en suplementos o alimentos fortificados se encuentra en forma libre, por lo que es altamente efectiva en corregir la deficiencia (23).

La biodisponibilidad de la vitamina B12 depende del tipo de dieta vegetariana, los LOV dependen de la cantidad de alimentos de origen animal consumidos (productos lácteos, huevos), como del consumo de alimentos fortificados (cereales) o suplementos. En los niños VEG las únicas fuentes de vitamina B12 son los alimentos fortificados y los suplementos.

Por lo anterior es recomendable la suplementación de vitamina B12 en personas vegetarianas o veganas (incluso en ovo-lactovegetarianos), con una dosis semanal, para asegurar niveles séricos óptimos (15). (Ver tabla 3).

Tabla 2. Recomendaciones nutricionales de Vitamina D.

Recomendación de sociedades (Unidades internacionales UI)	Edad (años)				
	< 6 m	6 - 12 m	1 - 3 a	4 - 8 a	9 -18 a
The Endocrine Society Global Consensus Recommendations ¹⁹ .	400	400	600	600	600
American Society of Pediatrics ²⁰	400	400	600	600	600
ESPGHAN ²¹	400	400			

Adaptada de Randev S y cols. (27).

Tabla 3. Recomendaciones de suplementación de vitamina B12 (mcg) según las edades.

Población	Dosis diaria única (mcg)	Dosis semanal (mcg)
Mujeres embarazadas y lactantes	50	1.000 x 2 veces
Lactantes y niños pequeños (hasta los 3 años)	5	250 x 2 veces
Niños de 4 a 10 años	25	500 x 2 veces
Mayores de 10 años	50	1000 x 2 veces

Adaptado de Redecilla-Ferreiro S y cols. (2).

Recomendaciones de alimentación vegetariana según la edad.

Embarazo y lactancia

Las madres vegetarianas o veganas tienen un mayor riesgo de déficits nutricionales versus aquellas que siguen una dieta omnívora. Sin embargo, una dieta con una ingesta suficiente de nutrientes ayudaría a que resultados del embarazo (peso al nacer y prematuridad) sean similares a los de las madres omnívoras. Por esta razón se recomienda una valoración nutricional incluso desde el periodo preconcepcional, para garantizar una ingesta adecuada de **ácido fólico, vitamina B12 y omega-3**; generalmente con ayuda de suplementos, con el fin de garantizar un adecuado desarrollo psicomotor y disminuir el riesgo de espina bífida (24).

Lactantes hasta los 6 meses

La lactancia materna al igual que en las familias omnívoras debe ser el alimento primordial para los lactantes vegetarianos y veganos de forma exclusiva los primeros seis meses de vida y con alimentación complementaria adecuada hasta los dos años y más. Es fundamental asegurar que las madres tengan un adecuado suplemento de vitamina B12 y según el caso de yodo y omega-3. Si la lactancia materna no es posible, las familias lacto y ovovegetarianas pueden acceder a una fórmula convencional a base de leche de vaca. Las familias veganas pueden disponer de fórmulas infantiles a base de purificados de soya o arroz hidrolizado (15).

El uso de bebidas a base de vegetales no adaptados (almendras, arroz, coco, entre otras) en ocasiones mezcladas con zumos o jugos de frutas y verduras, ha producido casos de desnutrición grave, alteraciones neurológicas e incluso muertes, ya que el aporte calórico y de micronutrientes es insuficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales (25).

Alimentación complementaria

La edad de introducción de los alimentos diferentes a la leche materna es la misma que para los niños no vegetarianos. Es muy importante la introducción de las leguminosas a los seis meses, ya que son el sustituto natural de la carne en dietas vegetarianas. Los ovolactovegetarianos pueden sustituir ocasionalmente las leguminosas por el huevo como fuente de proteína. Otros alimentos con buena carga proteica son el hummus de garbanzo, tofu cocinado y desmenuzado, guisantes, lentejas mezcladas con arroz, frijol, crema de maní entre otros (2). También es importante ofrecer yogur de origen lácteo o de soya y frutas entre las comidas. Es primordial que los alimentos ofrecidos sean enriquecidos con calcio (3).

Las comidas principales deben incluir alimentos ricos en vitamina C, con el fin de aumentar la absorción de hierro, además de alimentos ricos en vitamina A como (col, zanahoria o calabaza) (3).

La introducción del gluten debe realizarse en la edad habitual recomendada para toda la población pediátrica, prefiriendo el consumo de cereales como: pan, arroz, pasta, quinoa. Si estos alimentos son bien tolerados, se recomienda la introducción de semillas y frutos secos, siempre molidos o en crema debido al alto riesgo de aspiración cuando se ofrecen enteros

(7). Se puede añadir almendras, avellanas y nueces molidas a las frutas, cereales, arroz, pasta o verduras. El tahini también puede introducirse desde los 6 meses, ya sea formando parte de hummus o en puré de verduras, reemplazando las leguminosas (2).

Pueden usarse pueden usarse bebidas vegetales enriquecidas con calcio, para la preparación de los platos, pero no debe ser una fuente de bebida principal, al menos hasta los dos años. Se deben evitar hasta el año de vida la miel, el azúcar y los siropes, por el riesgo de contaminación con esporas de botulismo y dificultades con la introducción de otros alimentos. Además, la chía y semillas de lino por su efecto laxante (2).

Preescolares y escolares

A partir de esta edad la alimentación debe ser igual a la de la familia, procurando ofrecer siempre alimentos frescos en lugar de productos procesados o zumos de frutas con azúcares añadidos (25).

Para lograr estándares adecuados de crecimiento en niños vegetarianos en estas edades, se recomienda un incremento en el aporte proteico entre el 30 % al 35 % en menores de dos años y del 20 % al 30 % en niños de dos a seis años (26).

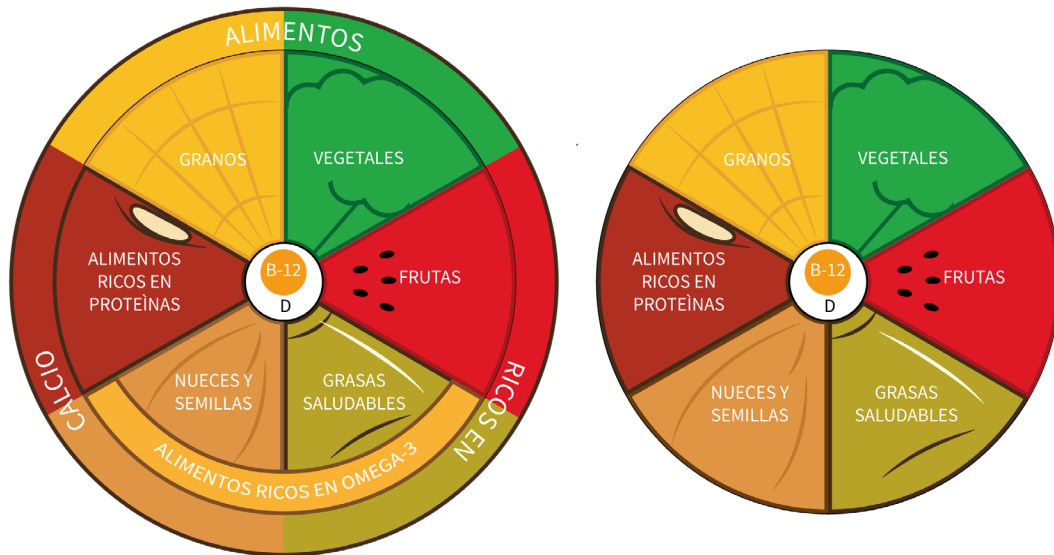
Adolescentes

Durante la adolescencia debido al periodo de crecimiento rápido, cambios hormonales y en las niñas (menarca), hay un aumento de los requerimientos de muchos nutrientes, en particular proteínas, hierro, zinc y calcio. Para cumplir con estos requerimientos es importante asegurarse que esta población tenga un consumo de leguminosas y sus derivados a diario, ya que es el grupo de alimentos que más va a contribuir con el aporte de estos cuatro nutrientes. Con un adecuado balance, los adolescentes vegetarianos pueden tener índices antropométricos adecuados (3).

La adecuada ingesta de calcio se puede lograr con la inclusión en las dietas de dos raciones de lácteos o bebidas vegetales enriquecidas con calcio; tres a cuatro raciones por semana de verduras ricas en calcio y bajas de oxalato, dos a tres raciones por semana de tofu y una ración al día de frutas, frutos secos o semillas ricas en calcio (almendras, sésamo, chía, dátiles)(3).

Como planificar una dieta vegetariana

Las dietas vegetarianas como cualquier otra deben estar bien planeadas, buscando salud, crecimiento y desarrollo óptimos y acordes a la edad. Por lo que diferentes sociedades a nivel mundial tienen puntos en común de acuerdo a los sistemas de alimentación saludable, los cuales se resumen en los siguientes puntos (15): 1) Las frutas y las verduras deben constituir el 50 % del volumen total de los alimentos consumidos en el plato. El número de raciones al día deben ser de 7 a 9, lo más variadas posibles, dando prioridad a las verduras. 2) Una cuarta parte de los alimentos debe estar formada por los cereales, los cuales deben ser idealmente integrales e incluir más variedades de los que se incluyen con frecuencia en la dieta occidental como trigo, arroz, avena, maíz, centeno, quinoa o amaranto. 3) La otra cuarta parte de la alimentación es constituida por la proteína, la cual puede ser suplida con alimentos como huevos (ovo u ovolactovegetarianos), leguminosas, frutos secos

Figura 1. VegPlate Junior. Adaptado con autorización de los autores de Baroni L y cols. (15).

y semillas. 4) El consumo de lácteos se debe limitar a dos porciones al día en niños mayores de dos años, ya que un consumo más elevado supone una ingesta alta en grasas saturadas y colesterol. 5) Se recomienda un uso bajo de aceites y grasas y que estas contengan preferiblemente ácidos grasos mono y poliinsaturados (aceite de oliva y girasol), debiéndose evitar las margarinas y ácidos trans (aceites vegetales procesados industrialmente, hidrogenados, refinados o recalentados).

Para la adecuada planeación otra estrategia denominada «VegPlate Junior» (VPJ) la cual se basa en el diseño de un plato vegetariano organizado con los seis principales grupos alimentarios: leguminosas, vegetales, frutas, nueces, semillas y grasas. Esta estrategia dispone de un gráfico donde se evidencian todos los nutrientes considerados críticos en dietas vegetarianas durante toda la vida: vitamina B12 y vitamina D (en el centro del plato) y calcio y ácidos grasos n-3 como dos grupos transversales. Esta estrategia tiene una adaptación para lactantes (menores de un año) y niños y adolescentes (uno a diez y siete años años) como se muestra en la figura 1(15).

Conclusiones

Si una familia decide que un lactante, niño o adolescente inicie una dieta vegetariana, esta puede realizarse siempre que sean bien planificadas por profesionales capacitados y con experiencia. Estas dietas deben incluir una amplia variedad de alimentos vegetales que aporten los nutrientes necesarios, además de la suplementación con micronutrientes y seguimientos con laboratorios de rutina para lograr alcanzar índices de salud, antropométricos y de desarrollo adecuados para cada una de las etapas de vida.

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Nutrición. Dietas vegetarianas en la infancia. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(4):S130-S141.
2. Redecilla-Ferreiro S, López AM y Moreno-Villares JM. Recomendaciones del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría sobre las dietas vegetarianas. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(5):301-306.
3. Agnoli C, Baroni L, Bertini I, et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017; 27:1037e1052.
4. Farran A, Illan M, Padró L. Dieta vegetariana y otras dietas alternativas. *Pediatr Integral*. 2015;19(5):313-323
5. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(12):1970-1980.
6. Refsum H, Yajnik CS, Gadkari M, Schneede J, Vollset SE, Orning L, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 2001;74(2):233-241.
7. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr*. 2017;64:119-32.
8. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116:1970-80.
9. Yen CE, Yen CH, Huang MC, Cheng CH, Huang YC. Dietary intake and nutritional status of vegetarian and omnivorous preschool children and their parents in Taiwan. *Nutr Res*. 2008;28:430-6.
10. Dwyer JT, Andrew EM, Berkey C, Valadian I, Reed RB. Growth in "new" vegetarian preschool children using the Jenss-Bayley curve fitting technique. *Am J Clin Nutr* 1983;37:815-27. DOI:
11. Hebbelinck M, Clarys P, De Malsche MA. Growth, development, and physical fitness of Flemish vegetarian children, adolescents, and young adults. *Am J Clin Nutr* 1999;70:579-85.

12. Martínez Biarge M. Niños vegetarianos ¿niños sanos? AEPap Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Lúa Ediciones; 2017:253-68.
13. Pawlak R1, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 2013;71:110-7.
14. Van Winckel M, Vande Velde S, De Bruyne R, Van Biervliet S. Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. *Eur J Pediatr.* 2011;170(12):1489-94.
15. Baroni L, Goggi S, Battaglino R, Berveglieri M, Fasan I, Filippin D, et al. Vegan nutrition for mothers and children: Practical tools for healthcare providers. *Nutrients.* 2018;11,
16. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 2003;78 Suppl:633-9.
17. Heaney RP, Weaver CM. Calcium absorption from kale. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:656-7.
18. Dagnelie PC, Vergote FJ, van Staveren WA, van den BH, Dingjan PG, Hautvast JG. High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:202.8.
19. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:394-415.
20. Wagner L, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122:1142-52.
21. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *JPGN.* 2013;56:692-701.
22. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem.* 2013;61:6769-75.
23. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr.* 2009;89:693-6.
24. Snow D. Vegetarian diet during pregnancy: Making sure vitamin B12 intake is adequate. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018;43:53,
25. Schürmann S, Kersting M, Alexy U. Vegetarian diets in children: A systematic review. *Eur J Nutr.* 2017;56:1797-1817,
26. Messina V, Mangels AR. Considerations in planning vegan diets: children. *J Am Diet Assoc.* 2001;101:661-9.
27. Randev S, Pankaj K, Guglani V. Vitamin D Supplementation in Childhood – A Review of Guidelines. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):194-201.



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.238>



Reporte de caso

Encefalitis por dengue

Thomas Felipe Díaz Angarita^a, Malory Alexandra Moreno Sánchez^b, Karen Lorena Cárdenas Parra^c

^aPediatra. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud (FUCS). Hospital Infantil Universitario de San José. Facultad de Medicina - Departamento de Pediatría - Bogotá D.C. - Colombia.

^bResidente de pediatría de Tercer año. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá D.C. - Colombia

^cResidente de pediatría de Segundo año. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá D.C. - Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 29 de septiembre de 2020

Aceptado: 09 de noviembre de 2021

Editor

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Encefalitis

Dengue

Sistema Nervioso

Keywords:

Encephalitis

Dengue

Nervous System

R E S U M E N

Antecedentes: se trata de un adolescente con enfermedad transmitida por *A. aegypti* con compromiso neurológico, diagnosticada en un hospital a 2600 metros sobre el nivel del mar. Entidad de difícil enfoque por baja frecuencia a esta altitud. **Reporte de caso** Paciente de 15 años sin antecedentes patológicos de importancia, quien realiza viaje a lugares endémicos de enfermedades transmitidas por vectores, posterior a su regreso presenta malestar general, fiebre y rash generalizado por lo que consulta en varias ocasiones a diferentes servicios de urgencias, donde se realiza enfoque equivocado; a los 6 días de sintomatología inicia con deterioro neurológico, por lo que consulta nuevamente; teniendo en cuenta antecedente exposicional y clínica se sospecha Dengue atípico, el cual se confirma con serología. **Conclusiones:** El Dengue atípico, aunque es una entidad poco diagnosticada en áreas no endémicas, se debe tener en cuenta en pacientes con antecedentes claros exposicionales, lo cual puede cambiar el manejo y pronóstico de la enfermedad.

Dengue Encephalitis

A B S T R A C T

Background: this is an adolescent with a disease transmitted by *A. aegypti* with neurological compromise, diagnosed in a hospital at 2,600 meters above sea level. Low-frequency difficult-to-focus entity at this altitude. **Case report:** A 15-year-old patient with no significant pathological history travels to endemic places of vector-borne diseases. After his return, he presents general malaise, fever, and generalized rash. He consults various emergency services on several occasions where the wrong approach is made; At six days of symptoms, she started with neurological deterioration. She consulted again and, considering possible vector exposition and clinical history, atypical Dengue is suspected, confirmed with serology. **Conclusions:** Atypical Dengue, although it is a poorly diagnosed entity in non-endemic areas, should be considered in patients with a clear exposure history, which can change the management and prognosis of the disease.

*Autor para correspondencia. Tomas Felipe Díaz Angarita

Correo electrónico: tfdz@fucsalud.edu.co

Introducción

El dengue es la infección viral más frecuente transmitida por mosquitos de las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (1), según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de Salud (OMS), en el 2019 se reportó una incidencia de 280 casos por 100 000 habitantes en la región de las Américas. La incidencia en Colombia es 204 por 100 000 habitantes (2).

La infestación por *A. aegypti* de más del 90% del territorio nacional, por debajo de 2 200 metros sobre el nivel del mar (MSNM) y la aparición de *A. albopictus* como vector potencial desde 1998, hace que la infección por el virus del Dengue sea un problema de especial interés en salud pública (3). El 76% de los casos proceden de los departamentos de Tolima, Valle, Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Huila, Cesar, Meta, Antioquia y Putumayo. El virus del Dengue o DENV (Del inglés: *Dengue virus*) hace parte del género Flavivirus, un virus con envoltura lipídica y una única hebra de RNA. Su replicación es principalmente citoplasmática, aunque en algunos casos poco claros la replicación también sucede en el núcleo. (4,5).

Existen 4 serotipos, los cuales circulan en Colombia (1). Este virus presenta una clínica clásica ampliamente conocida, además muestra un neurotropismo marcado. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes han sido la encefalitis, meningitis, convulsiones, hipotonía, paresia y cambios en el comportamiento (6). El Dengue grave o atípico, generalmente es diagnosticado en las áreas con mayor incidencia en el país (<2200 MSNM) donde suelen ser las primeras consultas médicas. La baja frecuencia de esta enfermedad, en áreas de mayor altura, predispone a diagnósticos tardíos y manejos erróneos, por lo cual el factor de riesgo más importante a identificar es la procedencia geográfica del paciente (6).

Reporte de caso

Paciente masculino, adolescente, natural de Bogotá D.C. previamente sano, quien viaja a zona endémica de Dengue (Tolima, Bucaramanga, (Santander), Dorada, (Caldas) y Puerto Salgar (Cundinamarca)) por aproximadamente ocho días. A su regreso presenta fiebre, asociada a astenia, adinamia, mialgias y odinofagia. A los dos días de inicio de los síntomas consulta a servicio médico, con hallazgos de hiperemia amigdalina y se considera amigdalitis bacteriana. Inician tratamiento con amino penicilina y acetaminofén. Sin embargo, persiste con síntomas, además, a los dos días de tratamiento presenta eritema generalizado en patrón de «Mar rojo con islas blancas».

Consulta nuevamente a servicio médico donde diagnostican reacción alérgica medicamentosa, se cambia antibiótico a inhibidor de betalactamasas (Trimetoprima/ sulfametoxazol), sin evolución favorable. El paciente presenta alteración del comportamiento, por lo que reconsulta, durante valoración de triage presenta pérdida de contacto con el medio, alteración de estado de conciencia, supravversión de la mirada, postura tónica generalizada de duración aproximada tres minutos. Posterior a estado postictal, persiste con alteración de la conciencia dada

por desorientación. La evolución de la enfermedad se presenta en figura 1.

Como primera impresión diagnóstica intrahospitalaria, se considera neuroinfección de etiología bacteriana, se inicia manejo con ceftriaxona y se realizan ampliación de estudios que se describen en tabla 1 y figura 2.

Posterior a dos días de tratamiento (hidratación y cubrimiento antibiótico) presenta mejoría significativa. Se considera cuadro clínico atípico ya que la presentación clínica, los hallazgos paraclínicos, el tratamiento y la evolución no eran congruentes.

Se replantea caso dando mayor relevancia a procedencia de área endémica, se sospecha infección por arbovirus, se solicitan inmunoglobulinas, IgG e IgM séricas para Dengue cuyo reporte es positivo. Así los hallazgos clínicos, paraclínicos y la evolución son compatible con encefalitis por dengue.

El concepto de neuropediatría incluyó la evaluación de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral, reportada como normal, junto a alteraciones identificadas en el Electroencefalograma (EEG), lo que apoyaba el diagnóstico de la encefalitis viral. Se contó a su vez, con el concepto de dermatología pediátrica, quienes también estaban a favor del diagnóstico. Se suspendió cubrimiento antibiótico. El paciente, durante el resto de su estancia, cursó con evolución favorable hasta su egreso. En la figura 2, se evidencia la tendencia de los parámetros más relevantes del hemograma, en relación con los días de la enfermedad, teniendo en cuenta que el paciente ingresa en el día seis de la enfermedad. Se aprecia hemograma con hemoconcentración, plaquetas con valor límite bajo, que van en ascenso y evidencia de elevación de transaminasas que transitoriamente disminuyen.

Discusión

El dengue representa un problema de salud pública en todo el mundo. Este virus cursa con neurotropismo marcado, los estudios respaldan que las manifestaciones neurológicas son secundarias a penetración de la barrera hematoencefálica por macrófagos infectados, afectando así directamente al SNC; a su vez la infección desencadena respuesta inmunológica que favorece inclusión de inmunocomplejos en tejido y subsecuente inflamación perivascular. (7,8,9).

Tabla 1. Paraclínicos realizados

Día	Prueba de laboratorio	Resultado
5	Hemocultivo	Negativo
		Gram
		Negativo sin polimorfonucleares
		Cultivo
		Negativo
6	Líquido cefalorraquídeo	KOH
		Negativo
		Citoquímico
		Hematíes 2 x
		Campo. Leucocitos
		X campo. Glucosa
		49.6. Proteínas 23.5
7	IgM Dengue	Positivo
7	VIH	Negativo

Figura 1. Evolución de la enfermedad.

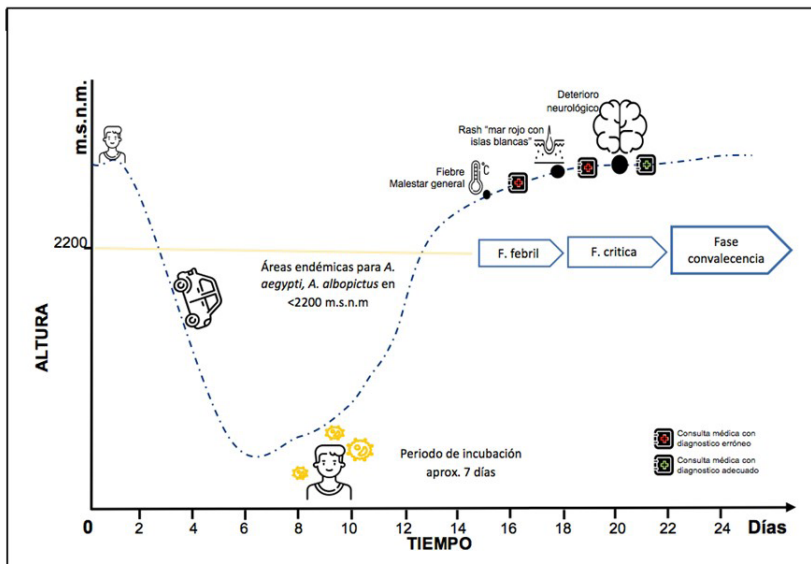
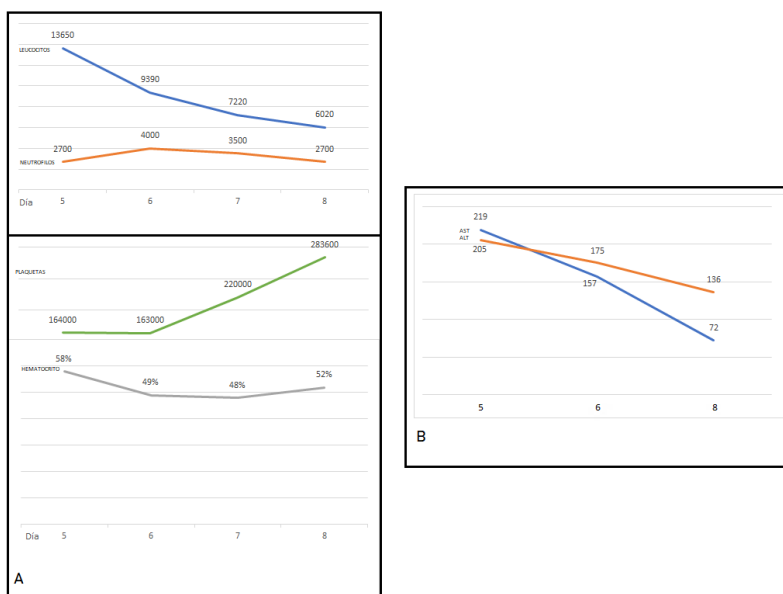


Figura 2. Tendencia de paraclínicos.



Se reconoce que las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) por dengue, puede presentarse en cualquier grado de severidad, asociado más frecuente con serotipos DENV-2 y DENV-3 (9). Las manifestaciones neurológicas que con mayor frecuencia se reportan han sido fiebre asociada a alteración de la conciencia, vómito, cefalea, síntomas sugestivos de encefalitis o meningitis, además de convulsiones, hipotonía, paresia y cambios de comportamiento (trastorno del ánimo con características maníacas y depresión) (6,7,9-11). Así mismo, se han presentado reportes de encefalopatía, mielitis transversa, polineuropatía, parálisis flácida, síndrome de Guillain Barré, pérdida de memoria a corto plazo, herniación de amígdalas cerebelosas, parálisis de pares craneales, síndrome de Reyé, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Miller Fisher, leucoencefalitis perivenosa, entre otras, con signos de focalización neurológica. Características que pueden

darse en cualquier fase del dengue, fase febril, crítica y de recuperación, siendo la presentación más frecuente de encefalitis en la fase febril (10-14).

En este caso, el paciente tenía antecedente clínico de malestar general de seis días de evolución, fiebre, cefalea, artromialgias, odinofagia. Previamente polimedicado ambulatoriamente, quien por persistencia de síntomas y manifestaciones neurológicas (bradipsiquia, alteración del comportamiento, alteración de conciencia tendencia a somnolencia, posterior crisis tónica generalizada) se enfocó inicialmente como neuro infección bacteriana, se indicó cubrimiento antimicrobiano con cefalosporina de tercera generación, sin embargo, el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) no era sugerente de infección, con neuroimagen normal y EEG patológico.

Al examen físico, aparte de alteración de estado de conciencia, llamaba la atención el patrón dermatológico «Mar rojo con islas blancas», con antecedente de permanencia en zona endémica en las últimas dos semanas. Por antecedente epidemiológico, se realizó detección de anticuerpos IgM para Dengue con reporte positivo. Anticuerpos que generalmente aparecen cinco días después de que inician los síntomas.

Teniendo en cuenta lo previamente descrito, el paciente cumplía con la definición de caso de Dengue grave y forma atípica, dada por encefalitis, presentándose en el lapso de fase crítica a fase de recuperación. En este caso no se presentó asociación a mortalidad. Teniendo en cuenta zona donde reside el paciente y antecedente de desplazamiento, se sugiere que el paciente haya tenido infección previa de dengue, lo que explicaría que un serotipo diferente del virus tenga la capacidad de invadir SNC.

Conclusión

El diagnóstico de encefalitis por dengue es complejo, se puede manifestar de cualquier forma de severidad ya sea leve o grave, es importante tener en cuenta esta presentación atípica, debido a su aumento en los últimos años en Colombia y al hecho que se asocia a altas tasas de mortalidad o secuelas. Adicionalmente se resalta que esta arbovirosis, es endémica en algunas zonas del país, por lo que se hace necesario dar a conocer al personal de salud a nivel nacional, la importancia de tener en cuenta zona de procedencia, lugar de desplazamiento en últimas dos semanas y las diversas características de la presentación de la enfermedad para la evaluación de signos y síntomas que sugieran manifestaciones neurológicas del dengue. Así mismo, resaltar la necesidad de implementar en el diagnóstico lo que recomienda la evidencia actual con anticuerpos, antígeno o RNA viral en LCR, lo cual orientaría de una manera precoz un enfoque y manejo más adecuado.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Hospital Infantil Universitario de San José (HIUS).

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue. 2019.
2. Erazo, R. Complicaciones neurológicas Chikungunya y dengue. *Pediatr Panamá* 2017; 46 (2): 46-51.
3. Carvajal JJ, Honorio NA, Díaz SP, et al. *Aedes albopictus* en Istmina, Chocó. *Biomédica* 2016;36:438-46.
4. Lindenbach B, Thiel H, Rice C. *Flaviviridae: the virus and their replication*. En: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, vol. 1, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins; 2007. p. 1101-52.
5. Uchil P, Kumar A, Satchidanandam V. Nuclear localization of flavivirus RNA synthesis in infected cells. *J Virol*. 2006;80:5451-64.
6. Bentes A, Geessien E, Castro R. Neurological manifestations of pediatric arboviral infections in the Americas. *Journal of Clinical Virology*. 2019. 116 : 49-57.
7. Sips G, Wilschut J, Smit J. Neuroinvasive flavivirus infections. *Rev Med Virol*. 2012;22:69-87.
8. Chimelli L, Hahn M, Netto M, Ramos R, Dias M, Gray F. Dengue: neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. *Clin Neuropathol*. 1990;9:157-62.
9. Dengue. Dengue haemorrhagic fever and Dengue shock syndrome in the context of the integrated management of childhood illness. WHO. 2005.
10. Araújo F, Nogueira R, de Sousa M, Perdigão A, Cavalcanti L, Brilhante R, et al. Dengue in Patients with Central Nervous System Manifestations, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:677-679.
11. Castellanos J, Bello J, Velandia M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue *Infectio*. 2014;18(4):167-176.
12. Araújo F, Araújo M, Nogueira R, Brilhante R, Oliveira D, Rocha M, et al. Central nervous system involvement in dengue: A study in fatal cases from a dengue endemic area. *Neurology*. 2012;78:736-42.
13. Romero L. Informe del evento Dengue séptimo periodo epidemiológico del año 2013. En: Dirección vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Instituto Nacional de Salud. 2013.
14. Saini L Chakrabarty B, Pastel H, Israni A, Kumar A, Gulati S. Dengue fever triggering hemiconvulsion hemiplegia epilepsy in a child, *Neurol. India* 65 (2017) 636-638.



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.170>



Reporte de caso

Neuromielitis Óptica, en paciente pediátrico

Rafael Mauricio Cabrera Avila, Manuel Jose Gonzalez Delgado, Maria Antonia Perdomo Garcia, Marialejandra Hanrryr Murillo, Maria de los Angeles Vargas.

Estudiantes Programa de Medicina de la Corporación Universitaria Empresarial Alexander von Humboldt Armenia, Quindío, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 18 de noviembre de 2019

Aceptado: 15 de febrero 2022

Editor invitado

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Neuritis Óptica

Disco óptico

Neuromielitis Óptica

Enfermedades del Nervio Óptico.

Keywords:

Optic neuritis

Optic Disk

Neuromyelitis Optica

Optic Nerve Diseases

R E S U M E N

Antecedentes: La neuromielitis óptica se caracteriza principalmente por afectar de forma severa la médula espinal y los nervios ópticos ya sea en un episodio clínico único o en brotes y remisiones, siendo una causa de discapacidad en jóvenes y adultos. Se clasifica como variante óptico-medular de la esclerosis múltiple, pero los estudios sugieren diferencias entre ambas, principalmente por la presencia de un anticuerpo específico en sangre llamado Inmunoglobulina G anti neuromielitis óptica (IgG-NMO) o anti-acuaporina 4 (AQP4) que se une a los canales de agua diseminados en el sistema nervioso central (SNC), y que además se ofrece como prueba diagnóstica. **Reporte de caso:** se trata de una paciente en edad pediátrica, diagnosticada con neuromielitis óptica, con sintomatología visual y compromiso motor en extremidades inferiores, con tratamiento con azatioprina oral y posteriormente rituximab, con adecuada respuesta al manejo. **Conclusión:** se debe considerar la NMO en la edad pediátrica, el diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple e iniciar manejo temprano para evitar complicaciones y recidivas.

Neuromyelitis optica in a pediatric patient

A B S T R A C T

Background: neuromyelitis optica is mainly characterized by severely affecting the spinal cord and optic nerves, either in a single clinical episode or in outbreaks and remissions, being a cause of disability in young people and adults. It is classified as an optic-medullary variant of multiple sclerosis. However, studies suggest differences between the two, mainly due to the presence of a specific antibody in the blood called Immunoglobulin G anti-neuromyelitis optica (IgG-NMO) or anti-aquaporin 4 (AQP4) that binds to water channels scattered in the central nervous system (CNS). AQP4 is also offered as a diagnostic test. **Case report:** this is a pediatric patient diagnosed with neuromyelitis optica, with visual symptoms and motor involvement in the lower extremities, treated with oral azathioprine and later rituximab, with an adequate response to management. **Conclusion:** NMO should be considered in the pediatric age, the differential diagnosis of multiple sclerosis, and early management should be started to avoid complications and recurrences.

*Autor para correspondencia. María Antonia Perdomo Garcia

Correo electrónico: mperdomo655111@cue.edu.co

Como Citar: Cabrera Ávila RM, González Delgado MJ, Perdomo García MA, Hanrryr Murillo MA, Vargas MA. Neuromielitis Óptica, en paciente pediátrico. *Pediatr.* 2021;54(4): 167-170.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) o Enfermedad de Devic, es una enfermedad perteneciente al grupo de trastornos desmielinizantes que afecta principalmente al nervio óptico y a la médula espinal. La NMO, es una enfermedad en la que intervienen factores autoinmunitarios, inflamatorios y desmielinizantes del sistema nervioso central, siendo esta una enfermedad crónica, progresiva y sin tratamiento efectivo (1, 2, 3).

La prevalencia de la NMO es de 0.3 a 4.4 casos por 100 000 individuos, más frecuente entre mujeres, con una relación mujeres hombres de 9:1. Gracias a las herramientas diagnósticas y a la mejor sensibilidad clínica, se han alcanzado frecuencias diagnósticas de 10 casos por cada 100 000 habitantes (1).

La NMO se divide en dos grupos heterogéneos, entre ellos se encuentran pacientes seropositivos (AQP4 IgG positivas) o seronegativos (cuando la prueba para detección de AQP4-IgG sea negativo, indeterminado, o que se imposibilite la realización de esta prueba (1).

Los criterios diagnósticos de NMO seropositiva, incluyen como mandatorios, la neuritis óptica, la mielitis y al menos dos de los siguientes criterios, 1) Evidencia de resonancia magnética de una lesión medular contigua de 3 o más segmentos de longitud. 2) Resonancia magnética cerebral de inicio, no diagnóstica para esclerosis múltiple (EM). 3) Seropositividad IgG AQP4 (1, 2).

Se ha considerado definir aspectos clave para la identificación e inclusión de todas las alteraciones relacionadas con dicha instancia, por lo que se ha postulado el término de trastornos del espectro NMO, en donde también se incluye a los pacientes seronegativos o en los que su estado serológico es negativo, incierto o desconocido.

Los criterios para este grupo se establecieron de la siguiente manera: que el paciente presente al menos dos características clínicas esenciales como resultado de uno o más episodios clínicos y que adicionalmente cumplan con los siguientes requisitos 1) Al menos una de las características clínicas esenciales debe ser: neuritis óptica, mielitis aguda con mielitis longitudinal transversa extensa (MTEL) o síndrome de área postrema. 2) Aparición de episodios agudos a lo largo del tiempo (dos o más características clínicas esenciales diferentes). 3) Hallazgos en la resonancia nuclear magnética (RNM) (lesión medular de 3 o más segmentos de longitud y resultados no diagnósticos para EM) y que tenga resultado negativo de la prueba para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible o cuando este no esté disponible y que se hayan excluido de diagnósticos diferenciales (1, 2).

Es de anotar que, el hecho histórico que ha diferenciado la esclerosis múltiple (EM), de los trastornos de espectro NMO es el descubrimiento del anticuerpo contra el canal de acuaporina 4, el cual no está presente en la EM. El uso de este anticuerpo ha tenido alto impacto clínico y epidemiológico, gracias a la asociación estadística que se ha encontrado entre resultados negativos en el tratamiento de la NMO diagnosticada erróneamente como una EM (1, 2).

Descripción del caso

Paciente de sexo femenino de 11 años, procedente de Armenia Quindío, quien consultó al Hospital Universitario San Juan de Dios, por presentar paresia de extremidad inferior derecha y dolor en cuadrantes abdominales inferiores derechos de 6/10 en la escala análoga del dolor.

Dentro de sus antecedentes se destaca que es fruto de segunda gestación, madre de 32 años, ocho controles prenatales, parto a término a las 39.5 semanas, sin patologías durante gestación. Peso al nacer de 2 800 gr y talla de 51 cm. Esquema de vacunación completo. Alérgica a la penicilina.

Al examen físico presentaba, trefismo conservado sin alteraciones, tono y fuerza sin alteraciones en miembro inferior izquierdo (MII). En miembro inferior derecho (MID) presentó tono disminuido y sin fuerza, sin movimientos anormales, no se valoró marcha por imposibilidad para caminar, con apraxia. Psicomotricidad no evaluada, reflejos osteotendinosos en MII +3, en MID arreflexia. Mantiene control de esfínteres. Anopsia del OD y amaurosis intermitente en el OI, agudeza visual OD 20/400, OI sin percepción de luz. Resto de pares craneales normales.

Como antecedentes patológicos personales, la paciente, tuvo sospecha de EM, sin embargo, se evidenció anticuerpos AQP4 positivo y hallazgos RNM sugestivos de neuromielitis óptica, la cual se manifestó inicialmente con estrabismo. Fue tratada con lentes, pero meses después presentó pérdida total de la visión OD y amaurosis en OI. Fue inicialmente manejada con azatioprina 50 mg día, sin embargo, tuvo múltiples consultas al servicio de urgencias, donde requirió de pulsos con corticoides intravenosos. Dado lo anterior, la paciente fue llevada a junta médica con neurología pediátrica, neuro oftalmología y reumatología pediátrica, quienes deciden iniciar manejo con rituximab.

El primer evento se presentó a los 5 años, con posteriores recaídas. Inicialmente se sospechó de episodios agudos de EM que fueron manejadas con ciclos de esteroides, con pobre respuesta y severas consecuencias a nivel motor, visual, sensitivo y emocional en la paciente. Como se mencionó la junta de neurociencias decidió escalar manejo a rituximab por lo cual recibió dos infusiones de 1 000 mg con una diferencia de quince días entre ambas, con excelente respuesta clínica y sin nuevos eventos hasta un año después. cuando se decide aplicar nueva una dosis de rituximab, con el fin de disminuir el riesgo de recaídas.

Las imágenes diagnósticas de RNM de columna cervical con contraste, señalaron a nivel del cuerpo vertebral de C7, una lesión hiperintensa del cordón medular de predominio central, con bordes mal definidos, pero mejor evaluada en las imágenes axiales, que corresponde a una placa desmielinizante que no presenta realce anormal y se extiende hasta nivel de T1.

A nivel de T2 aparece una placa desmielinizante comprometiendo la mitad derecha del cordón medular extendiéndose hasta el nivel de T4, donde se hace más extensa y que compromete de manera difusa a la región central del cordón. A partir de T5 se aprecian dos hiperintensidades centrales en el cordón medular de apariencia quística. Hiperseñal difusa y mal definida del cordón a nivel de T6. Hiperseñal leve de los cordones

medulares posteriores en T7 y T8. También se aprecian extensas lesiones desmielinizantes que comprometen a la unión cervicodorsal y de manera extensa el cordón medular dorsal (Ver figura 1).

En la RNM cerebral y de órbitas con contraste, se describen lesiones desmielinizantes supratentoriales asociadas a hiperintensidad leve de los dos pedúnculos cerebelosos superiores, atrofia de la porción orbitaria, canalicular, prequiasmática de los dos nervios ópticos y del quiasma en toda su extensión sin demostrar realces anormales en las adquisiciones post contraste (Ver figura 2).

Discusión

La principal característica en el diagnóstico serológico de la NMO es la presencia de anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-AQP4), relacionados con la activación del complemento e inflamación, que puede expresarse clínicamente como desmielinización, como es el caso de la EM, especialmente cuando curse con agudización en la médula o en el nervio óptico sin que sugiera que cursa con neuromielitis óptica (4, 5, 8).

El diagnóstico de NMO puede verse confundido con EM, para ayudar a su diferenciación se han planteado criterios clínicos, serológicos y de imagenología que se resumen en la tabla 1 (3,5,7). Adicionalmente a estos criterios, aunque se pueden realizar estudios en líquido cefalorraquídeo éstos no son concluyentes para el diagnóstico de NMO, ya que hay pacientes seronegativos que presentando los síntomas cumplen los criterios para el diagnóstico (7,9).

La NMO es un trastorno inflamatorio autoinmune desmielinizante con una morbimortalidad elevada por lo cual la importancia del diagnóstico precoz y la diferenciación con la EM son aspectos clínicamente relevantes (Ver tabla 2). Para prevenir recaídas se disponen de tratamientos de inmunosupresores a dosis elevadas, entre ellos lo más utilizados son la metilprednisolona y la prednisona, intravenosos en episodios de recaídas y de forma oral en tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento de elección en la neuromielitis óptica es la azatioprina, o en su reemplazo se recomienda el rituximab o micofenolato. En aquellos pacientes que no mejoran con los corticoesteroides está indicado realizar plasmaféresis con la finalidad de disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros componentes en el plasma que intervienen en la respuesta inmune, se recomienda administrarla a 55 cc/kg por 7 sesiones en 14 días (7,8,9).

Aproximadamente se presentan de una a dos recaídas en el año luego de la primera manifestación clínica de la enfermedad y en comparación con la EM, la NMO tiene peor pronóstico si no se recibe tratamiento oportuno. Se estima que hasta un tercio de los pacientes fallecen a los cinco años después del inicio de la enfermedad, por falla respiratoria, secundaria a las lesiones espino-medulares que presentan los pacientes (9).

Este caso clínico tiene gran importancia, dada la dificultad que existe aún entre la diferenciación a la hora del diagnóstico de la NMO y la EM, además de exponer qué tratamiento es el más eficaz para modular el avance de la enfermedad, así como las recaídas que deterioran la calidad y esperanza de vida del paciente. De otra parte, se resalta el grupo etario de la paciente, la edad de presentación no es común. Se estima entre el 0.4 % al 1.2 % de las NMO ocurren en población pediátrica.

Figura 1. Resonancia nuclear magnética de cerebro y columna cervical

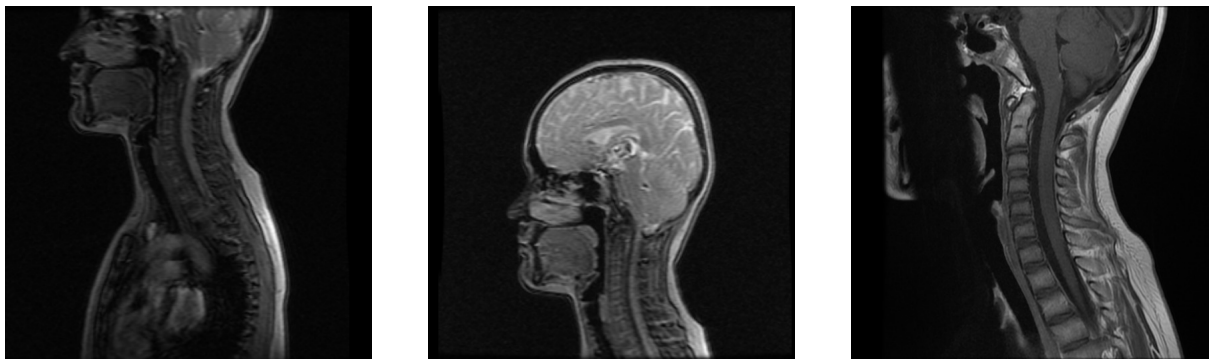


Figura 2. Resonancia nuclear magnética de cerebral y de órbitas

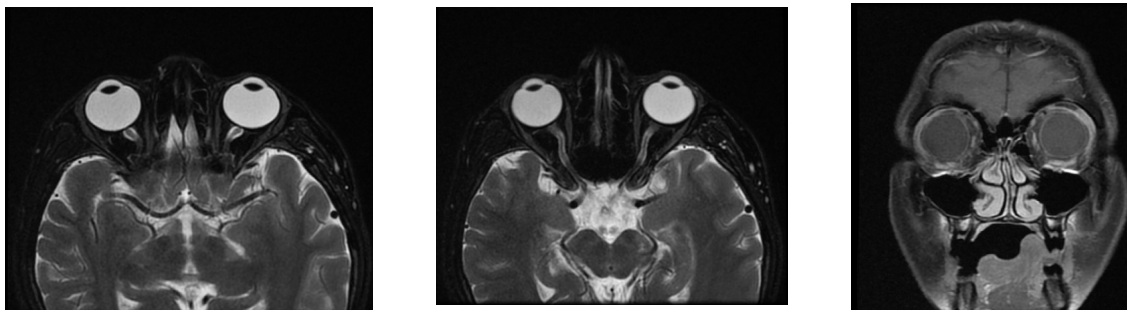


Tabla 1. Criterios diagnósticos de neuromielitis óptica

Características clínicas	Seropositividad de IgG-AQP 4	Imagenología "Resonancia Magnética"
1. Mielitis aguda 2. Neuritis óptica 3. Síndrome de área postrema: Episodios de náuseas o vómito sin explicación.	IgG-AQP 4 positivo.	1. a. Resonancia Magnética Cerebral que demuestra hallazgos normales o lesiones inespecíficas de la sustancia blanca. b. Resonancia Magnética de Nervio óptico donde se observa lesión intensa que compromete más de 2/4 del nervio óptico o que compromete el quiasma óptico. 2. Resonancia magnética de médula espinal que indique lesión medular comprometiendo 3 o más segmentos vertebrales contiguos o 3 o más segmentos de atrofia focal a nivel de la médula espinal.

Tabla 2. Criterios diferenciales NMO - EM

Parámetro	Neuromielitis Óptica	Esclerosis Múltiple
Edad de presentación	40 años	30 años
Sexo (Mujer/hombre)	5:1	2:1
IgG-AQP 4	Generalmente Positivas	Generalmente Negativas
RNM cerebral	Normal o lesiones cerebrales difusas	Lesiones de la sustancia blanca a nivel periventricular
RNM de médula	Lesión que se extiende a 3 o más segmentos vertebrales	Lesión de un segmento vertebral.
Líquido cefalorraquídeo	Pleocitosis elevada a expensas de los Polimorfonucleares y bandas oligoclonales positivas en menos de la mitad de los pacientes que se negativizan con el tiempo.	Pleocitosis moderada a expensas de los mononucleares y bandas oligoclonales positivas en la mayoría de pacientes las cuales no se negativizan.

En Colombia no hay datos epidemiológicos, ni del comportamiento clínico de esta enfermedad, siendo este caso, dentro del espectro de neuromielitis óptica en el país, la primera caracterización clínica e imagenológica de la NMO en edad pediátrica. Cabe anotar que la primera caracterización con los nuevos criterios del Consenso Internacional del 2015, se incluyeron 22 pacientes, con una edad mediana de 36 años y no se encuentran reportes de caso en el área de pediatría.

Conclusión

Mediante este reporte, se aporte a la literatura científica, acerca de las manifestaciones clínicas, tratamiento y diagnóstico diferencial de la NMO sirviendo de evidencia para futuras experiencias clínicas y estudio de los pacientes afectados con este diagnóstico. Se recalca la importancia del caso presentado en paciente pediátrico.

Conflictos de intereses: Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Agradecimientos

El siguiente trabajo fue realizado bajo la supervisión del Dr. Jorge Luis Duque y la Dra. Nelly Vargas, a quienes se expresa agradecimientos, por hacer posible la realización de este reporte de caso, de la manera más completa y estructurada posible. Gracias por guiarnos y enseñarnos las bases para que

hoy sea posible la entrega y publicación del trabajo que con tanto empeño elaboramos durante todo un semestre.

REFERENCIAS

- Claudio Meza P. Alejandro Henríquez C. Andrés Jara Q. y Pilar Canales F; Clinical aspects in neuromyelitis optica spectrum disorders: literature review; REV CHIL NEURO-PSIQUIAT 2016; 54 (3): 228-238.
- Beekman J, Yeaman M, et al; Neuromyelitis optica spectrum disorder; Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6:e580.
- Wingerchuk D, Lennon V, Pittock s, et al; Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica Neurology May 2006; 66(10): 1485-1489.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004; 364:2106-12.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007; 6: 805-15.
- Mandler RN. Neuromyelitis optica - Devic's syndrome, update. Autoimmun Rev. 2006; 5(8):537-43.
- Meza C, Henríquez A; Jara A; Canales P. Aspectos clínicos en el espectro de neuromielitis óptica: revisión de la literatura. Artículo de revisión. Rev. chil. neuro-psiquiatr. 2016; 64(3): 228-238.
- Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. Seminars Neurol. 2008;28(1):95-104.
- Quintero P, Gutiérrez AM; Neuromielitis óptica, reporte de caso. Rev. Cienc. Salud. 2009; 7(1): 95-99.