

Acta *Pediátrica* de México

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6>

Volumen 44 Número 6
noviembre-diciembre, 2023

ISSN: 0186-2391
e-ISSN: 2395-8235

EDITORIAL

Cierre de año 2023

ARTÍCULOS ORIGINALES

Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en un hospital regional de El Salvador

Morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida

CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

Infección congénita intrauterina por virus herpes simple tipo 1 en contexto de primoinfección materna

Divertículo de Meckel perforado en recién nacido pretérmino. Reporte de caso

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano con mutación en el gen fosfolipasa gama 2 (PLCG2) y defectos de la inmunidad

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ácidos grasos omega-3/omega-6: efectos en el crecimiento y neurodesarrollo del feto y del recién nacido prematuro. Una revisión narrativa

SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

Deficiencia de micronutrientes. Circunstancia actual en la vida temprana y su impacto en la salud y la economía

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Tamiz neonatal cardiaco: lo que el pediatra debe aprender

Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico

NOTICIAS E INNOVACIONES EN PEDIATRÍA

Medicina de precisión

Acta *P*ediátrica *de México*

Volumen 44 Número 6
noviembre-diciembre, 2023

ISSN: 0186-2391
e-ISSN: 2395-8235



Editor emérito*

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en jefe

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

Editora ejecutiva

Psic. Cinthya Tapia Ponce

Editor técnico

Mtro. Edgar Rivas Zúñiga

Editores asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Dr. Sara Frías Vázquez

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, Ciudad de México.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Dr. Mario Acosta Bastidas

Instituto Nacional de Pediatría

Consejo Editorial

Dra. Adoración Cano Bonilla

Dra. Victoria Del Castillo Ruiz

Dr. Eduardo López Corella

Dr. Arturo Loredo Abdala

Dra. María Antonieta Mora Tiscareño

Dr. Jaime Ramírez Mayans

Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Dr. Roberto Rivera Luna

Instituto Nacional de Pediatría

Editores de sección

Artículos originales

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Artículo de revisión a propósito de un caso clínico

Dra. Rocío Aidée Castillo Cruz

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Caso de sesión anatomoclínica

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Artículos de revisión

Dr. Saul Lugo Reyes

Dra. Emiy Yokoyama

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Criterios pediátricos

Dra. Rosalía Garza Elizondo

Dra. Nuria Francisco-Revilla Estivill

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Comité Editorial y de Arbitraje

Dr. Ricardo Acosta Rodríguez, Hospital Ángeles Torreón, Ciudad de Torreón

Dr. Carlos Baeza Herrera, *Hospital General Guadalupe Victoria, Texcoco, Estado de México*

Dra. Eulalia Baselga Torres, *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

Dra. Vanessa Bosch Canto, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Eduardo Bracho Blanchet, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

MD Antonio Gabriel Cabrera, *Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine Houston, TX, USA*

MD. PhD José Antonio Castro Rodríguez, *Pontificia Universidad Católica de Chile,*

Santiago de Chile

Dr. Hugo Ceja Moreno, *Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México*

Dr. Enrique Chacón Cruz, *CEO and Founder of Think Vaccines*

MD, PhD Antonio Condino Neto, *Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo*

Dr. Alberto Contreras Verdusco, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Eduardo de la Teja Ángeles, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Luis de la Torre Mondragón, *University of Pittsburgh Medical Center at Children's Hospital of Pittsburgh, Pensilvania, USA*

Dr. Jesús de Rubens Figueroa, *Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México*

Dra. Carola Durán McKinster, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill, *Hospital Médica Sur, Ciudad de México*

Dr. Silvestre Frenk, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Silvestre García de la Puente, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Arturo Gómez Pedrosó Balandrano, *Hospital López Mateos ISSSTE, Ciudad de México*

Dra. Ariadna González del Ángel, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. José Francisco González Zamora, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Hugo Juárez Olguín, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Ismael Lares Asseff, *Instituto Politécnico Nacional, Durango, Durango*

Dr. Pablo Lezama del Valle, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dr. José Luis Mayorga Butrón, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Diana Molina Valdespino, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso, *Hospital Infantil de México Federico Gómez,*

Ciudad de México

Dr. José Martín Palacios Acosta, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Marcia Rosario Pérez Dosal, *Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México*

Dr. Manuel Pombo Arias, *Universidad de Santiago de Compostela, España*

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, *Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México*

Dr. Iván Rolando Rivera González, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Patricia Saltigeral Simental, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Karla Alejandra Santos Jasso, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Ana Luisa Sesman Bernal, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Mario Soto Ramos, *Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua, Chihuahua, México*

MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García, *University of Illinois at Urbana-Champaign,*

Chicago, Illinois, USA

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla, *Hosp. Infantil de México Federico Gómez,*

Ciudad de México

Dra. Atlántida Margarita Raya, *Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dr. Manuel Gil Vargas, *Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro,*

Puebla, México

Dra. Marcela Vela Amieva, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Salvador Villalpando Carrión, *Hospital Infantil de México, Ciudad de México*

Dra. Dina Villanueva García, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Martha Margarita Zapata Tarres, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Flora Zárate Mondragón, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Acta Pediátrica de México es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Dr. Felipe Aguilar Ituarte. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización del editor en jefe. Toda correspondencia relacionada con el contenido y suscripciones deberá dirigirse al editor en jefe.

Correo electrónico: editor@actapediatrica.org.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, 56130, Texcoco, Estado de México. Teléfono: 5556782811.

Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.



Instituto Nacional de Pediatría
Acta Pediátrica de México

CUERPO DE GOBIERNO

Dirección General

Dra. Mercedes Macías Parra

Dirección de Investigación

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dirección Médica

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

Dirección de Administración

Lic. Gregorio Castañeda Hernández

Dirección de Enseñanza

Dr. Luis Xochihua Díaz

Dirección de Planeación

L. E. Agustín Arvizu Álvarez

Acta Pediátrica de México

Volumen 44, Número 6, noviembre-diciembre 2023

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 417 **Cierre de año 2023**
Eduardo López Corella

EDITORIAL

- 417 **Year-end 2023**
Eduardo López Corella

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 419 **Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en un hospital regional de El Salvador**
Karla Carolina Saravia Henríquez, Kenia Estela Flores, José Eduardo Oliva Marín, Mario Alejandro Sánchez García, Rhina Lissette Domínguez De Quijada
- 432 **Morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida**
Sandra Bermejo Gómez, David Oldak Skvirsky, Jorge Guillermo Pérez Tuñon, Kenia Lizeth Benítez Castro

ORIGINAL ARTICLES

- 419 **Clinical-epidemiological characterization of pediatric patients with COVID-19 treated in a regional Hospital in El Salvador**
Karla Carolina Saravia Henríquez, Kenia Estela Flores, José Eduardo Oliva Marín, Mario Alejandro Sánchez García, Rhina Lissette Domínguez De Quijada
- 432 **Morbidity in newborns conceived with the help of assisted reproductive techniques**
Sandra Bermejo Gómez, David Oldak Skvirsky, Jorge Guillermo Pérez Tuñon, Kenia Lizeth Benítez Castro

CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

- 440 **Infección congénita intrauterina por virus herpes simple tipo 1 en contexto de primoinfección materna**
Amanda Bermejo Gómez, Ana Vidal Esteban, Maite Bayón Cabanes, Ana Gómez-Carpintero García
- 446 **Divertículo de Meckel perforado en un recién nacido pretérmino. Reporte de caso**
José Alfredo Sanchez Cabrera, Karla Marisol Rodríguez Rosas, Nora Velázquez Quintana, Tomás Gonzales Mateos, Ricardo Ávila Reyes, Marisol Garza López, Jazzziel Morales Desales

CLINICAL CASE OF SPECIAL INTEREST

- 440 **Intrauterine congenital infection by herpes simplex virus type 1 in the context of maternal primary infection**
Amanda Bermejo Gómez, Ana Vidal Esteban, Maite Bayón Cabanes, Ana Gómez-Carpintero García
- 446 **Perforated Meckel's diverticulum in a preterm newborn. Case report**
José Alfredo Sanchez Cabrera, Karla Marisol Rodríguez Rosas, Nora Velázquez Quintana, Tomás Gonzales Mateos, Ricardo Ávila Reyes, Marisol Garza López, Jazzziel Morales Desales

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

- 450 **Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano con mutación en el gen fosfolipasa gama 2 (PLCG2) y defectos de la inmunidad**
Celso Tomás Corcuera Delgado, Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Francisco Gutiérrez Méndez, Saúl Oswaldo Lugo Reyes, Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

GENERAL SESSION ANATOMO-CLINIC CASE

- 450 **Very early onset inflammatory bowel disease with phospholipase C gamma 2 gene mutation (PLCG2) and immune deficiency**
Celso Tomás Corcuera Delgado, Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Francisco Gutiérrez Méndez, Saúl Oswaldo Lugo Reyes, Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 461 **Ácidos grasos omega-3/omega-6: efectos en el crecimiento y neurodesarrollo del feto y del recién nacido prematuro. Una revisión narrativa**
Giulio Perrotta

REVIEW ARTICLE

- 461 **Omega-3/omega-6 fatty acids: Effects on growth and neurodevelopment of the fetus and preterm infant. A narrative review**
Giulio Perrotta

SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

- 474 Deficiencia de micronutrientes. Circunstancia actual en la vida temprana y su impacto en la salud y la economía**
Paul Ríos Gallardo, Arturo Perea Martínez, Mercedes Macías Parra, Amalia Guadalupe Bravo Lindoro, María José Pecero Hidalgo, Lilia Mayrel Santiago Lagunes, Ulises Reyes Gómez, Héctor Villanueva Clift, Aranza Lilián Perea Caballero

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 484 Tamiz neonatal cardiaco: lo que el pediatra debe aprender**
Moisés Mier Martínez, Luis Antonio García Benítez, Orlando Tamariz Cruz
- 491 Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico**
Marcela Vela Amieva

NOTICIAS E INNOVACIONES EN PEDIATRÍA

- 499 Medicina de precisión**
Felipe Aguilar Ituarte

PUBLIC HEALTH. CHALLENGES IN THE PEDIATRIC FIELD

- 474 Micronutrient deficiency. Current circumstance in early life and its impact on health and economy**
Paul Ríos Gallardo, Arturo Perea Martínez, Mercedes Macías Parra, Amalia Guadalupe Bravo Lindoro, María José Pecero Hidalgo, Lilia Mayrel Santiago Lagunes, Ulises Reyes Gómez, Héctor Villanueva Clift, Aranza Lilián Perea Caballero

PEDIATRIC CRITERIA

- 484 Neonatal cardiac screening: what the pediatrician should learn**
Moisés Mier Martínez, Luis Antonio García Benítez, Orlando Tamariz Cruz
- 491 Optimal time for blood sample collection for newborn metabolic screening**
Marcela Vela Amieva

NEWS AND INNOVATION IN PEDIATRICS

- 499 Precision Medicine**
Felipe Aguilar Ituarte



<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2853>

Cierre de año 2023

Year-end 2023.

Eduardo López Corella

Cerramos un año, estamos abriendo el siguiente. Es el momento de evaluar aciertos y desaciertos, desfacer entuertos y preparar el salto siguiente, siempre para adelante.

Y los aciertos allí están. Llevamos más de cuarenta años publicando, un largo aliento sin interrupción. De hablarle y escuchar a la comunidad de pediatras, de decirles lo que hacemos y platicarles lo que se hace en otras partes. De juntar opiniones expertas de las soluciones de los problemas cotidianos del pediatra. De hacerle llegar noticias y comentarios de lo que sucede en la vanguardia de la investigación pediátrica.

Tenemos una renovada estructura organizativa, con un editor y un Consejo Editorial, consejo de ancianos, que trabajan en conjunto y con el anhelo de proyectar la fisonomía y la misión de la revista como referente en la actividad pediátrica en nuestro ámbito de desempeño. Tenemos un Comité Editorial con expertos, de casa y de instituciones hermanas, que examinan y recomiendan el contenido con base en las contribuciones propuestas, dejando la decisión final en el director de la revista, nuestro editor.

Le debemos a la comunidad pediátrica el trabajar en conjunto y armonía.

Deseamos crecer en artículos originales y casos de interés. Nuestra revista está publicando dos artículos originales, dos informes de casos por número y un artículo de revisión, entre otros. Es muy afortunado y refleja el creciente impacto de nuestra *Acta Pediátrica*, que una porción significativa del material publicado proviene de otras instituciones nacionales y cada vez más, también de países hermanos. Nos congratulamos por ese hecho; reitera nuestra identificación con la comunidad pediátrica.

Consejo Editorial. Acta Pediátrica de México

Correspondencia

Eduardo López Corella
tarto006@gmail.com

Este artículo debe citarse como: López-Corella E. Cierre de año 2023. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 417-418.

Aquí está la oportunidad de extender nuestras capacidades. Queremos entusiasmar y estimular al pediatra a consolidar y compartir su experiencia. Todo médico, todo pediatra, es un investigador y, cada caso, cada paciente que ve, al hacerle las preguntas apropiadas, es un descubrimiento en potencia; la identificación del caso individual que revela un aspecto nuevo o inesperado de la biología de la enfermedad, es el germen de la investigación médica. Y la recopilación organizada de casos que los convierte en objeto de preguntas inteligentes y relevantes es la base de la investigación clínica. *Acta Pediátrica de México* está presta a ofrecerles un foro y una permanencia documental.

El investigador de carrera sobrelleva la necesidad de acudir, como su tribuna, a las “revistas de alto impacto”. Pero, aun así, va en su interés y tiene el compromiso de contribuir al contenido de nuestra revista con notas ocasionales, revisiones, opiniones, editoriales, reseñas y documentos de divulgación que informen de su trabajo y lo que otros hacen en su campo.

De los artículos de revisión

“Los artículos originales son para documentarse. Los artículos de revisión son para aprender.” Juan de Mairena (apócrifo)

Las revistas científicas se evalúan y califican con base en su contenido de artículos originales, pero es una verdad no confesa, admitida solo con reticencia, que lo que hace popular a una revista son los artículos de revisión. El autor de un artículo de revisión debe ser una autoridad reconocida en el campo, de preferencia con contribuciones propias al mismo. Bien llevados, los artículos de revisión son una excelente tarjeta de presentación de una revista. Los conservaremos y promoveremos.

Criterio pediátrico, una joya de *Acta Pediátrica*.

Esta sección, gestada y promovida por Efraín Shor hace ya muchos años, tiene como propósito

llevarle al pediatra la información necesaria para su práctica diaria. Es un arcón de consejos útiles, de aplicación cotidiana, entresacados de la experiencia y sabiduría de la propia comunidad pediátrica, para que todos la aprovechemos.

Los casos anatomoclínicos representan la oportunidad única de examinar un paciente a fondo, desde varias perspectivas médicas, sociales y de laboratorio, que culminan con el examen anatómico en el estudio posmortem o en una pieza quirúrgica. Un ejercicio de correlación entre los efectos estructurales, bioquímicos y moleculares de la enfermedad y lo que en vida vimos en la clínica, “a través de un vidrio oscuro” como dijo San Pablo. Una experiencia de práctica y auditoría médica.

Las nuevas secciones. *Acta Pediátrica de México* pretende ir más allá de una revista científica con un contenido esencial, pero acartonado de comunicaciones originales y revisiones; ha perseguido incrementar la diversidad de la oferta de tal suerte que sea realmente una revista de la comunidad pediátrica. **Salud Pública. Desafíos en el campo de la pediatría** fue glosada por Arturo Perea Martínez en el número 4 del presente volumen. **Noticias e innovaciones en pediatría** glosada en nuestro anterior número 5 por nuestro editor en jefe nos ofrece una visión crítica y dirigida a lo que se está publicando de temas pediátricos aquende y allende el mar. Nuestra sección de **Correspondencia** está abierta y expectante a la voz del lector, con comentarios, reclamos, enmiendas de plana y todo lo que pueda ser de interés colectivo.

Pero también estamos abiertos a todo lo que sea de interés y beneficio: anuncios y reseñas de congresos, notas luctuosas, consensos, notas ocasionales diversas, efemérides y aniversarios, todo lo que nos cohesione como comunidad.

Iniciemos un nuevo año 2024, rico y diverso, entre todos.

Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en un hospital regional de El Salvador

Clinical-epidemiological characterization of pediatric patients with COVID-19 treated in a regional hospital in El Salvador.

Karla Carolina Saravia Henríquez,¹ Kenia Estela Flores,² José Eduardo Oliva Marín,³ Mario Alejandro Sánchez García,⁴ Rhina Lissette Domínguez de Quijada⁵

Resumen

OBJETIVO: Describir las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio, imagen y tratamiento de casos pediátricos de COVID-19, confirmados por reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR) o serología, atendidos en un hospital regional de El Salvador.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal y descriptivo de pacientes pediátricos con COVID-19, confirmados con pruebas moleculares o serología atendidos entre el 1 de junio y el 31 de diciembre de 2020. Para asegurar la confidencialidad se asignó un código por paciente.

RESULTADOS: Se estudiaron 72 pacientes entre los que predominó el grupo de 1 a 4 años ($n = 25$). La media de edad fue de 3.4 años; 28 de sexo femenino y 44 del masculino. Permanecieron asintomáticos 3 pacientes, 37 con síntomas leves, 22 moderados, 4 graves y 6 críticos. Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, hiporexia, adinamia y tos. Los hallazgos de laboratorio de mayor reporte fueron: anemia, linfopenia, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación elevadas. En la radiografía de tórax se encontró neumonía en 26 pacientes. Tratamientos más indicados: antibióticos y acetaminofén. Once pacientes requirieron oxígeno suplementario y siete ventilación mecánica. La estancia hospitalaria en menores de 1 año fue del doble con respecto a los otros grupos etarios. Seis pacientes resultaron con síndrome inflamatorio multisistémico. Hubo siete fallecimientos.

CONCLUSIONES: Si bien en la mayoría de los casos el pronóstico fue favorable, algunos pacientes tuvieron enfermedad grave o crítica y fallecieron a pesar de su atención en cuidados intensivos. Para disminuir estos desenlaces se requiere educar a la población a fin de que acuda rápidamente a consulta, fortalecer las competencias clínicas del personal de salud para la identificación oportuna de la enfermedad e incrementar la capacidad instalada de cuidados intensivos ante fenómenos epidemiológicos similares.

PALABRAS CLAVE: Infecciones por coronavirus; pediatría; ADN polimerasa dirigida por ARN; neumonía; respiración artificial.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the epidemiological, clinical, laboratory, imaging and treatment characteristics of COVID-19 pediatric cases, confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) or serology attended in El Salvador.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional and descriptive study of paediatric patients with COVID-19, confirmed by molecular testing or serology, attended between June 1 and December 31, 2020. A code was assigned to each patient to ensure confidentiality.

¹ Neumóloga pediatra, Unidad Covid-19, Departamento de Pediatría, Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel.

² Pediatra, Departamento de Pediatría, Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel.

³ Infectólogo pediatra y epidemiólogo, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Salud de El Salvador.

⁴ Licenciado en estadística, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Salud de El Salvador.

⁵ Epidemióloga clínica, jefa de la Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Salud de El Salvador.

Recibido: 19 de agosto de 2022

Aceptado: 10 de julio de 2023

Correspondencia

José Eduardo Oliva Marín
joseduardoliva67@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Saravia-Henríquez KC, Flores KE, Oliva-Marín JE, Sánchez-García MA, Domínguez de Quijada RL. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en un hospital regional de El Salvador. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 419-431.

RESULTS: Seventy-two patients were included, with a predominance in the 1-4 year age group (n = 25). The mean age was 3.4 years; 28 patients were female and 44 were male. Three patients remained asymptomatic, 37 with mild, 22 with moderate, 4 with severe and 6 with critical symptoms. The most common symptoms were: fever, hyporexia, adynamia and cough. The most commonly reported laboratory findings were: anaemia, lymphopenia, elevated lactate dehydrogenase, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. Chest radiographs reported pneumonia in 26 patients. The most common treatments were antibiotics and paracetamol. Eleven patients needed supplemental oxygen and seven needed mechanical ventilation. Children under 1 year of age stayed in the hospital twice as long as the other age groups. Six patients developed multisystem inflammatory syndrome. There were seven deaths.

CONCLUSIONS: Although the prognosis was favorable in most cases, some patients developed severe or critical illness, dying despite receiving management in intensive care. To reduce these outcomes it is necessary to educate the population so that they seek attention promptly, strengthen health personnel clinical skills for timely identification of the disease, and increase intensive care installed capacity in the event of similar epidemiological phen.

KEYWORDS: Coronavirus infections; Pediatrics; RNA-directed DNA polymerase; Pneumonia; Respiration, Artificial.

ANTECEDENTES

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) fue el causante de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con más de 520 millones de casos confirmados y más de 6.2 millones de muertes en todo el mundo, al 23 de mayo de 2022.¹ Si bien al inicio la mayoría de los casos reportados fueron en adultos, los casos neonatales y pediátricos fueron aumentando conforme la pandemia fue avanzando; no obstante, los datos en niños siguen siendo limitados.²⁻⁴

Al parecer, la mayoría de niños con COVID-19 permanecen asintomáticos o con pocos síntomas, pronta recuperación y mejor pronóstico que los adultos; esto porque la gravedad y mortalidad en niños son bajas. No obstante, existe la posibilidad de complicación y atención en cuidados intensivos e incluso, requerimiento de ventilación mecánica.³⁻⁵ Las principales com-

plicaciones por COVID-19 reportadas en niños son: choque (32-76%),⁶ síndrome de dificultad respiratoria aguda (14 %),⁷ síndrome inflamatorio multisistémico (11.29%),⁸ neurológicas (7%)⁹ y las sobreinfecciones (5.6%); de éstas, la más frecuente es la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* (58%).¹⁰ En El Salvador existe poca evidencia acerca del comportamiento de la COVID-19 en niños.

Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: describir las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio, imagen y tratamiento de casos pediátricos de COVID-19 confirmados por reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR) o serología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y descriptivo de pacientes pediátricos con COVID-19, confirmados con pruebas moleculares o serología, atendidos en-

tre el 1 de junio y el 31 de diciembre de 2020. *Criterios de inclusión:* pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR o serología, atendidos de manera ambulatoria u hospitalaria.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos mediante el llenado de un formulario de recolección de datos digitalizado con la herramienta *KoBoToolbox*[®]. El formulario se construyó a partir de las siguientes variables: información epidemiológica (edad, sexo, procedencia, contacto), estado nutricional (normal, sobrepeso, obeso, desnutrido), clínica (fiebre, hiporexia, adinamia, tos, taquicardia, vómitos, congestión nasal, rinorrea, diarrea, dolor abdominal, estertores, náuseas, disnea, fatiga, llenado capilar prolongado mayor a dos segundos según el curso *Pediatric Advanced Life Support*,¹¹ taquipnea, alteración de la conciencia con puntaje menor a 15 según la Escala de Glasgow,¹² odinofagia), comorbilidades (enfermedades neurológicas, metabólicas, cardiopatías congénitas, neumopatías y prematuridad), complicaciones (convulsión, choque, insuficiencia respiratoria, trombosis, cardiomiopatía, coagulación intravascular diseminada, síndrome inflamatorio multisistémico en niños), laboratorio (anemia, linfopenia, plaquetopenia y trombocitosis, así como deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, dímero D y ferritina, elevados), rayos X de tórax, tratamientos recibidos (antibióticos, antiparasitarios, antivirales, antirretrovirales, acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, antitrombóticos, inmunomoduladores, plasma convaleciente), apoyo ventilatorio (oxígeno, ventilación mecánica-VM), ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), estancia hospitalaria, mortalidad y condición de egreso (vivo, muerto, referido).

Calidad de los datos

Se llevó a cabo un muestreo aleatorio del 10% de los datos de los casos registrados en la base de datos digital y se cotejaron con los expedientes clínicos; no se encontraron inconsistencias.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución. Los datos se recolectaron de forma anónima, con la asignación de un código a cada paciente para asegurar la confidencialidad.

Los formularios y base de datos digital se encuentran en resguardo en la Unidad de Investigación del INS. Los datos contenidos en esta base de datos no se utilizarán para otros fines que no sean los propios del estudio.

RESULTADOS

Se encontraron 74 casos de pacientes pediátricos, desde recién nacidos hasta 11 años. Se excluyeron 2 casos que carecían de expediente clínico. Se analizaron 72 casos. **Figura 1**

Los criterios aplicados para clasificar la condición clínica COVID-19 al ingreso se resumen en el **Cuadro 1**, conforme a los lineamientos nacionales vigentes durante el periodo de estudio.¹³

Los 72 pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: menores de 1 año: 23 (32%), 1 a 4 años: 25 (34.7%) y mayores de 5 años: 24 (33.3%) (**Cuadro 2**). La media de edad fue de 3.4 años (límites: 0 días a 11 años). Correspondieron al sexo femenino 28 pacientes (38.9%) y 45 (62.5%) procedían de áreas urbanas.

El contacto epidemiológico más frecuente fue con miembros sintomáticos del núcleo familiar, que se registró en 24 casos (33.3%). El contacto más frecuente fue la madre de los pacientes con

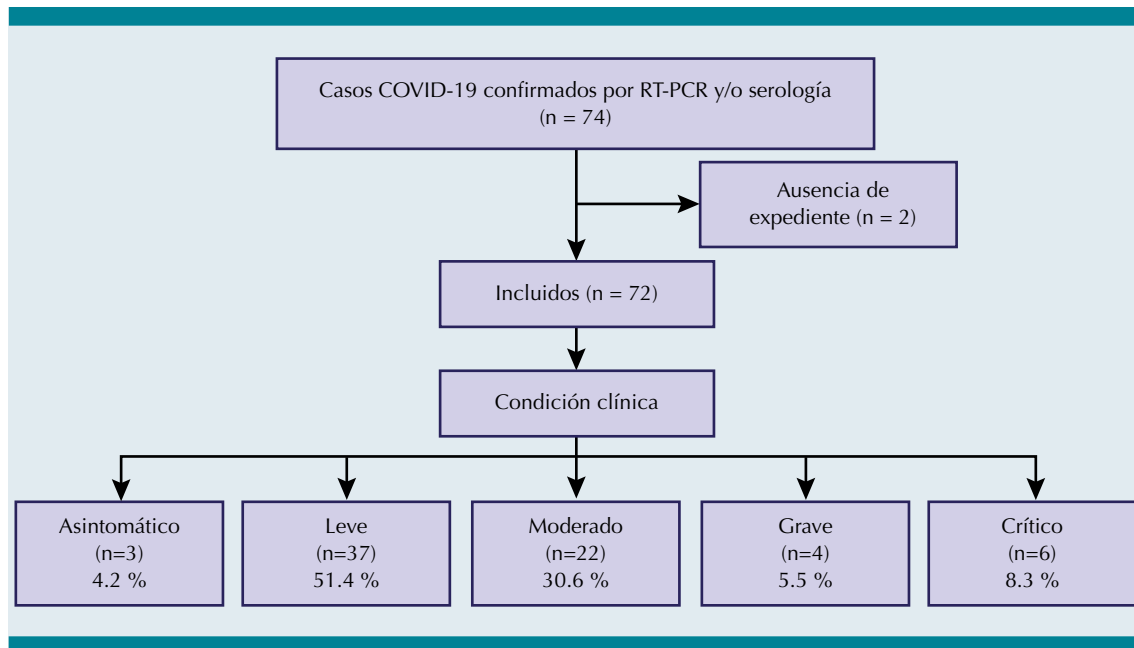


Figura 1. Proceso de selección de pacientes y clasificación según su condición clínica al ingreso.

Cuadro 1. Definiciones clínicas de la COVID-19

Situación clínica	Definición
Asintomático	Ausencia de síntomas
Leve	Sin evidencia de disfunción o daño pulmonar significativo (ausencia de hipoxemia o de disnea leve leve disnea)
Moderado	Disfunción o daño pulmonar significativo (hipoxemia, disnea moderada a grave, menos de 50% de afectación pulmonar en la imagen radiográfica)
Grave	Disnea, hipoxia o más del 50% de afectación pulmonar en la imagen radiográfica
Crítico	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque o disfunción multiorgánica

Fuente: Ministerio de Salud de El Salvador. Lineamientos técnicos para la atención integral de personas con COVID-19. Segunda edición. 2020.

13 casos (18%), se encontraron 3 pacientes con transmisión vertical.

Con respecto al estado nutricional, en 51 pacientes (70.8%) era normal, en 13 (18%) se encontró algún grado de desnutrición, en 4 (5.5%) sobrepeso y en otros 4 (5.5%) obesidad.

De los 72 pacientes, 3 (4.2%) permanecieron asintomáticos, 37 (51.4%) con enfermedad leve, 22 (30.6%) con enfermedad moderada,

4 (5.5%) con enfermedad grave y 6 (8.3%) con enfermedad crítica. En la evaluación primaria en el servicio de Urgencias, 4 pacientes se catalogaron graves y 6 críticos; de estos últimos, 3 se recibieron intubados, con ventilación asistida y oxígeno al 100%.

De los pacientes sintomáticos, 51 (73.9%) tuvieron fiebre, 37 (53.6%) hiporexia, 35 (50.7%) adinamia, 26 (37.7%) tos, 26 (37.7%) taquicardia, 23 (33.3%) rinorrea y 23 (33.3%) congestión

Cuadro 2. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, según la condición clínica al ingreso de pacientes pediátricos COVID-19 atendidos en el Hospital Nacional de San Miguel de junio a diciembre de 2020 (continúa en la siguiente página)

Gravedad	Asintomático		Leve		Moderado		Grave		Crítico	
	n=3		n=37		n=22		n=4		n=6	
	(4.2%)		(51.4%)		(30.6%)		(5.5%)		(8.3%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Edades										
Menores de 1 año	2	0 %	11	29.7 %	6	27.3 %	1	25.0 %	3	50.0 %
1-4 años	0	0 %	12	32.4 %	11	50.0 %	2	50.0 %	0	0 %
Mayores de 5 años	1	0 %	14	37.8 %	5	22.7 %	1	25.0 %	3	50.0 %
Sexo										
Masculino	2	66.7 %	22	59.4 %	15	68.1 %	3	75.0 %	2	33.3 %
Femenino	1	33.3 %	15	40.5 %	7	31.8 %	1	25.0 %	4	66.6 %
Estado nutricional										
Normal	3	100 %	26	70.3 %	13	59.0 %	3	75.0 %	6	100 %
Desnutrición	0	0 %	6	16.2 %	7	31.8 %	0	0 %	0	0 %
Sobrepeso	0	0 %	3	8.1 %	1	4.5 %	0	0 %	0	0 %
Obesidad	0	0 %	2	5.4 %	1	4.5 %	1	25.0 %	0	0 %
Síntomas										
Fiebre	0	0 %	27	73.0 %	16	72.7 %	2	50.0 %	6	100 %
Hiporexia	0	0 %	17	45.9 %	16	72.7 %	2	50.0 %	2	33.3 %
Adinamia	0	0 %	14	37.8 %	15	68.2 %	3	75.0 %	3	50.0 %
Tos	0	0 %	17	45.9 %	7	31.8 %	1	25.0 %	1	16.7 %
Taquicardia	0	0 %	9	24.3 %	8	36.4 %	4	100 %	5	83.3 %
Vómitos	0	0 %	12	32.4 %	6	36.4 %	3	75.0 %	3	50.0 %
Congestión nasal	0	0 %	15	40.5 %	7	36.4 %	1	25.0 %	0	0 %
Rinorrea	0	0 %	16	43.2 %	7	36.4 %	0	0 %	0	0 %
Diarrea	0	0 %	8	21.6 %	10	36.4 %	1	25.0 %	3	50.0 %
Dolor abdominal	0	0 %	9	24.3 %	7	36.4 %	2	50.0 %	2	33.3 %
Estertores	0	0 %	9	24.3 %	8	36.4 %	2	50.0 %	0	0 %
Náuseas	0	0 %	10	27.0 %	5	22.7 %	2	50.0 %	2	33.3 %
Disnea	0	0 %	3	8.1 %	7	31.8 %	3	75.0 %	1	16.7 %
Fatiga	0	0 %	6	16.2 %	4	18.2 %	1	25.0 %	3	50.0 %
Llenado capilarprolongado (más de 2 segundos)	0	0 %	2	5.4 %	3	13.6 %	2	50.0 %	5	83.3 %
Taquipnea	0	0 %	1	2.7 %	5	22.7 %	4	100 %	2	33.3 %
Alteración de la conciencia	0	0 %	0	0 %	9	40.9 %	1	25.0 %	2	33.3 %
Odinofagia	0	0 %	6	16.2 %	2	9.1 %	1	25.0 %	0	0 %

Cuadro 2. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, según la condición clínica al ingreso, de pacientes pediátricos COVID-19 atendidos en el Hospital Nacional de San Miguel de junio a diciembre de 2020 (continúa en la siguiente página)

Gravedad	Asintomático		Leve		Moderado		Grave		Crítico	
	n=3		n=37		n=22		n=4		n=6	
	(4.2%)		(51.4%)		(30.6%)		(5.5%)		(8.3%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Complicaciones										
Convulsión	0	0 %	1	2.7 %	9	40.9 %	0	0 %	2	33.3 %
Choque	0	0 %	1	2.7 %	1	4.5 %	3	75.0 %	6	100 %
Insuficiencia respiratoria	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	6	100.0 %
MIS-C	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	5	83.3 %
Trombosis	0	0 %	2	5.4 %	2	9.1 %	0	0 %	1	16.7 %
CID	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	2	33.3 %
Laboratorio										
Anemia	0	0 %	13	35.1 %	7	31.8 %	3	75.0 %	3	50.0 %
Linfopenia	0	0 %	10	27.0 %	5	22.7 %	2	50.0 %	1	16.7 %
Deshidrogenasa láctica elevada	0	0 %	8	21.6 %	4	18.2 %	2	50.0 %	2	33.3 %
Velocidad de eritrosedimentación elevada	0	0 %	10	27.0 %	3	13.6 %	0	0 %	1	16.7 %
Proteína C reactiva elevada	0	0 %	6	16.2 %	3	13.6 %	1	25.0 %	4	66.7 %
Trombocitosis	0	0 %	6	16.2 %	4	18.2 %	0	0 %	2	33.3 %
Tiempo de protrombina prolongado	0	0 %	5	13.5 %	3	13.6 %	0	0 %	2	33.3 %
Dímero D elevado	0	0 %	3	8.1 %	3	13.6 %	2	50.0 %	1	16.7 %
Ferritina elevada	0	0 %	3	8.1 %	1	4.5 %	2	50.0 %	2	33.3 %
Plaquetopenia	0	0 %	2	5.4 %	1	4.5 %	1	25.0 %	2	33.3 %
Imagen										
Neumonía en en la radiografía	0	0 %	12	32.4 %	9	40.9 %	1	25.0 %	4	66.7 %
Tratamiento										
Antibióticos	0	0 %	27	73.0 %	18	81.8 %	3	75.0 %	4	66.7 %
Acetaminofén	0	0 %	23	62.2 %	15	68.2 %	2	50.0 %	2	33.3 %
Antiparasitarios	0	0 %	11	29.7 %	12	54.5 %	0	0 %	0	0 %
Esteroides	0	0 %	5	13.5 %	6	27.3 %	1	25.0 %	1	16.7 %
Antiinflamatorios no esteroideos	0	0 %	2	5.4 %	0	0 %	1	25.0 %	0	0 %
Antitrombóticos	0	0 %	0	0 %	2	9.1 %	1	25.0 %	0	0 %
Plasma convaleciente	0	0 %	1	2.7 %	1	4.5 %	0	0 %	1	16.7 %
Antivirales	0	0 %	1	2.7 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Antirretrovirales	0	0 %	0	0 %	1	4.5 %	0	0 %	0	0 %
Inmunomoduladores	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	0	0 %

Cuadro 2. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, según la condición clínica al ingreso de pacientes pediátricos COVID-19 atendidos en el Hospital Nacional de San Miguel de junio a diciembre de 2020 (continuación)

Gravedad	Asintomático		Leve		Moderado		Grave		Crítico	
	n=3		n=37		n=22		n=4		n=6	
	(4.2%)		(51.4%)		(30.6%)		(5.5%)		(8.3%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Apoyo respiratorio										
Oxígeno fuera de UCIP	0	0 %	0	0 %	6	27.3 %	1	25.0 %	4	66.7 %
Ventilación mecánica fuera de UCIP	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	3	50.0 %
Ingreso a UCIP	0	0 %	1	2.7 %	1	4.5 %	2	50.0 %	4	66.7 %
Oxígeno en UCIP	0	0 %	0	0 %	1	4.5 %	1	25.0 %	3	50.0 %
Ventilación mecánica en UCIP	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	3	50.0 %
Mortalidad										
Muertes	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	25.0 %	6	100 %

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

nasal. Las manifestaciones gastrointestinales reportadas con mayor frecuencia fueron: vómitos 24 casos (34.8%), diarrea 22 (31.9%) y dolor abdominal 20 (29%). El dolor abdominal fue más frecuente en pacientes mayores de 5 años.

El llenado capilar prolongado (mayor de 2 segundos) se reportó en 12 casos (17.4%), al igual que la alteración de la conciencia (menos de 15 según la Escala de Glasgow) y la taquipnea. Los síntomas encontrados con menos frecuencia fueron: odinofagia en 9 casos (13%), cefalea en 5 (7.2%), disgeusia en 3 (4.3%), anosmia en 2 (2.9%) y mialgias y artralgias en 1 caso cada una (1.4%). Ningún paciente tuvo manifestaciones cutáneas.

Se observaron comorbilidades en 16 pacientes (22.2%). De éstas, las más frecuentes fueron: 5 cardiopatías congénitas y 5 enfermedades neurológicas. Se reportaron con menor frecuencia: 4 enfermedades respiratorias, 1 prematuridad, 1 neonato macrosómico y 1 paciente con obesidad e hipertrigliceridemia.

En la evaluación primaria en Urgencias, a 61 pacientes (88.4%) se les tomó la oximetría de pulso y 3 (4.9%) resultaron con saturación menor de 90%. De los 69 pacientes sintomáticos, se les efectuó biometría hemática a 64 (92.7%), de estos, 26 (40.6%) resultaron con anemia (menos de 11 g/dL), 18 (28.1%) con linfopenia (menos de 4000 cel/mm³), 12 (18.8%) con trombocitosis (más de 550 000 cel/mm³), 6 (9.4%) con plaquetopenia (menos de 150 000 cel/mm³) y 4 (6.2%) con leucopenia (menos de 5000 cel/mm³). La trombocitosis, ferritina elevada y trombocitopenia se reportaron con mayor frecuencia en pacientes menores de 1 año.

A 41 pacientes se les practicaron pruebas de coagulación, 10 (24.4%) resultaron con un tiempo de protrombina prolongado (mayor de 13.5 segundos) y 5 (12.2%) con un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado (más de 40 segundos); del fibrinógeno cuantificado en 29 pacientes, en 4 (13.8%) se encontraron valores inferiores a 200 mg/dL.

En referencia a los marcadores inflamatorios, la deshidrogenasa láctica se encontró elevada (más de 280 mg/dL) en 16 casos, la proteína C reactiva (mayor de 10 mg/dL) en 14 casos y la velocidad de eritrosedimentación (más de 20 mm/h) en 14 pacientes. Se obtuvo el dímero-D en 20 sujetos, de los que en 9 los valores fueron superiores a 500 ng/mL. Los valores de ferritina sérica en 8 de 20 pacientes fueron superiores a 140 ng/mL.

En la radiografía de tórax de 26 (37.7%) pacientes sintomáticos hubo hallazgos compatibles con neumonía. En 2 casos (2.9%) el ecocardiograma reportó miopericarditis y dilatación de las arterias coronarias. A ningún paciente se le realizó tomografía axial computada ni ultrasonido de tórax porque no se contaba con los equipos necesarios en la unidad de atención de pacientes con COVID-19.

Con respecto a las intervenciones terapéuticas, las más utilizadas en los pacientes sintomáticos fueron los antibióticos en 52 casos (75.3%) y acetaminofén en 42 pacientes (60.9%). Los antibióticos indicados fueron: ampicilina, ampicilina y cefotaxima, ampicilina y gentamicina, ampicilina y metronidazol, cefotaxima y gentamicina, ceftriaxona, ceftriaxona y azitromicina, ceftriaxona y clindamicina, ceftriaxona y metronidazol, clindamicina, penicilina, penicilina y claritromicina y vancomicina y meropenem. Otros medicamentos administrados fueron los esteroides sistémicos (metilprednisolona, prednisona y dexametasona) en 13 casos (18.8%) y los AINES (ibuprofeno), enoxaparina y plasma convaleciente se administraron cada uno a 3 pacientes (4.3%). También se indicó el antiparasitario ivermectina a 3 casos (4.3%). La prescripción de acetaminofén fue más frecuente en el grupo de 1 a 4 años y el plasma convaleciente solo se administró a pacientes menores de 1 año. Los medicamentos menos indicados fueron el antiviral oseltamivir, el antirretroviral lopinavir-ritonavir y la inmuno-

globulina intravenosa, cada uno de ellos en un caso (1.4%).

La necesidad de apoyo respiratorio fuera y dentro de la unidad de cuidados intensivos varió de manera significativa según la condición clínica de ingreso; los pacientes críticos fueron los que más requirieron: oxígeno fuera de UCIP, VM fuera de UCIP, oxígeno en UCIP y VM en UCIP. El aporte de oxígeno y la necesidad de ventilación mecánica fuera y dentro de UCIP y el ingreso a UCIP se registraron con mayor frecuencia en pacientes menores de 1 año.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 3.7 días. Los pacientes menores de 1 año permanecieron el doble de estancia hospitalaria con respecto a los de 1 a 4 años y los mayores de 5 años.

Las complicaciones más frecuentes en los pacientes sintomáticos fueron: convulsiones en 12 casos (17.4%), choque en 11 (15.9%), insuficiencia respiratoria en 7 (10.1%), síndrome inflamatorio multisistémico en 6 (8.7%), trombosis solo en pacientes menores de 1 año, en 5 (7.2%), coagulación intravascular diseminada en 3 (4.3%) y miopericarditis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y sepsis abdominal, cada una en 2 pacientes (2.9%). El choque, la insuficiencia respiratoria y el síndrome inflamatorio multisistémico se reportaron con mayor frecuencia en quienes ingresaron con COVID-19 crítica.

Siete (9.7%) de los 72 pacientes fallecieron. De estos, 3 escolares entre los 5 y 7 años fallecieron en el hospital al que fueron enviados. Los 7 pacientes fallecidos tuvieron insuficiencia respiratoria: 6 síndrome inflamatorio multisistémico, 3 choque hipovolémico secundario a diarrea, 3 hemorragia de tubo digestivo superior, 3 neumonía, 2 sepsis abdominal, 2 choque séptico, 2 insuficiencia hepática, 2 insuficiencia renal, 1 miopericarditis, 1 choque neurogénico y estatus convulsivo y 1 cetoacidosis diabética. **Cuadro 3**

Cuadro 3. Resumen de pacientes fallecidos por COVID-19 confirmado por reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR) en el Hospital Nacional de San Miguel u hospital de referencia de tercer nivel (junio a diciembre de 2020)

Edad	Días de enfermedad previos al ingreso	Comorbilidades	Condición clínica COVID-19 al ingreso	Complicaciones	MIS-C	Ventilación mecánica	Referido a tercer nivel	Estancia hospitalaria
14 días	2 días	Macrosomía fetal Hijo de madre con infección de vías urinarias	Crítico	Choque neurogénico Estatus convulsivo Hemorragia de tubo digestivo superior	No	Si	No	4 horas
2 meses	6 días	Ninguna	Crítico	Choque hipovolémico secundario a diarrea Neumonía Insuficiencia renal	Si	Si	No	1 día
8 meses	1 día	Ninguna	Crítico	Choque hipovolémico secundario a diarrea Miopericarditis	Si	Si	No	8 días
11 años	3 horas	Obesidad y antecedente de hipertrigliceridemia	Grave	Cetoacidosis diabética Hemorragia de tubo digestivo superior	Si	Si	No	1 día
5 años	4 días	Ninguna	Crítico	Choque séptico Sepsis abdominal Hemorragia de tubo digestivo superior Neumonía	Si	Si	Si	14 día
6 años	1 día	Ninguna	Crítico	Choque hipovolémico secundario a diarrea Neumonía Insuficiencia hepática	Si	Si	Si	1 día 6 horas
7 años	6 días	Ninguna	Crítico	Choque séptico Sepsis abdominal Insuficiencia hepática Insuficiencia renal	Si	Si	Si	7 días

MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico en niños según criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

DISCUSIÓN

La mortalidad registrada fue de 9.72%, similar a lo informado en otros países de América y Europa (15% en menores de 2 años y 8% en mayores de 2 años),^{14,15} con respecto a pacientes COVID-19 que se complican con síndrome inflamatorio multisistémico. La mortalidad por

síndrome inflamatorio multisistémico en países industrializados es menor, va de 2 a 4%.^{16,17} La mortalidad general por COVID-19 reportada en pacientes pediátricos ha sido variable alrededor del mundo, desde 0.01 hasta 2% en países de ingresos altos como Estados Unidos, hasta 40% en países de bajos o medianos ingresos como Indonesia.¹⁴⁻²² Los factores que pueden contri-

buir a esta variabilidad son: acceso limitado a servicios de salud, consulta retrasada, falta de reconocimiento de la enfermedad, mayor gravedad evidenciada por choque en el momento del ingreso y disponibilidad de unidades de cuidados intensivos pediátricos.²³⁻²⁶

La COVID-19 puede afectar, simultáneamente, varios órganos vitales (corazón, pulmón, hígado, entre otros) y provocar la muerte,²⁷⁻²⁹ como sucedió en dos pacientes con insuficiencia hepática enviados a un hospital de tercer nivel.

Seis de siete pacientes fallecidos tenían síndrome inflamatorio multisistémico, basado en los criterios diagnósticos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).³⁰ En el neonato de 14 días que falleció a las cuatro horas de haber ingresado al hospital no fue posible confirmar el síndrome inflamatorio multisistémico debido a falta de evidencia de laboratorio de inflamación; no fue posible extraerle muestras clínicas para su análisis.

De los 7 fallecidos, 2 tenían alguna comorbilidad. El escolar de 11 años era obeso y se encontraba en control en la consulta externa de Endocrinología pediátrica por síndrome metabólico. Uno de los recién nacidos era macrosómico, hijo de una madre con infección de vías urinarias, factor de riesgo de sepsis neonatal, independientemente de su estatus de COVID-19 positivo.

Las complicaciones encontradas con mayor frecuencia fueron las neurológicas, específicamente las convulsiones, seguidas de choque, insuficiencia respiratoria, síndrome inflamatorio multisistémico, trombosis y coagulación intravascular diseminada. Estas complicaciones coinciden con las reportadas por otros autores en estudios llevados a cabo en todo el mundo.³¹⁻³⁵ Las primeras cuatro se registraron con mayor frecuencia en los pacientes críticos al ingreso.

La mayoría de pacientes ingresados fueron del sexo masculino, lo mismo que quienes requirieron apoyo respiratorio (n = 17). Esto concuerda con lo publicado en estudios similares en los que el sexo masculino prevalece en cuanto a contagios y evolución a gravedad o muerte.³⁶ Contrasta el hecho que 4 de los 7 fallecidos eran del sexo femenino.

Los síntomas referidos en la evaluación inicial fueron variables, la fiebre y la tos los predominantes, con datos similares a lo reportado en otros estudios.³⁷⁻³⁹ Aproximadamente un tercio de los pacientes experimentó síntomas gastrointestinales: vómitos, diarrea y dolor abdominal. Algunos no tuvieron trastornos respiratorios, similar a lo reportado por Götzinger y colaboradores.³⁸ Con respecto a la disfagia, faringitis, disgeusia y anosmia,⁴⁰⁻⁴³ en este estudio no se reportaron. Esto podría deberse a que la mayoría de los pacientes eran menores de 5 años, lo que dificulta la exploración e identificación de estos hallazgos. Permanecieron asintomáticos 3 pacientes (4.2%): 2 recién nacidos hijos de madres COVID-19 positivas y 1 escolar con diagnóstico de fibroma cutáneo, a quien se le cuantificó reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR) para COVID-19 antes de la cirugía electiva.

La frecuencia de anemia, leucopenia y linfopenia fue similar a la reportada en otros estudios.^{38,39,44} Los marcadores inflamatorios se encontraron elevados en un tercio de los pacientes.

En general, la neumonía es la principal causa infecciosa de mortalidad en menores de 5 años.⁴⁵ A pesar de que la presentación clínica de la COVID-19 en niños suele ser leve, la prevalencia de neumonía asociada con SARS-CoV-2 (53%) es mayor que la reportada previamente con influenza H1N1 (11%),⁴⁶ pero cercana a la reportada con SARS-Co-V (65%).⁴⁷ Los hallazgos radiológicos de neumonía se encontraron en un tercio de los casos y fueron: neumonía basal unilateral, neumonía bilateral y neumonía intersticial.

Además de los antipiréticos, antibióticos, corticosteroides y plasma convalescente, no se administraron tratamientos especiales como tocilizumab, anticuerpos monoclonales o baricitinib (estos últimos dos no disponibles en el país). Los antibióticos fueron la intervención terapéutica más utilizada (75.3%), aunque su indicación en pacientes COVID-19 se reserva cuando hay evidencia de infección bacteriana sobreagregada.¹³ Este porcentaje se encuentra dentro de lo reportado por otros estudios llevados a cabo en niños durante la pandemia (17 a 85%).⁴⁸⁻⁵³

La terapia con oxígeno fue necesaria en 11 niños (15.9%), mientras que la ventilación asistida o mecánica se utilizó en 7 pacientes (9.7%). Similares resultados se han registrado en otros estudios en los que la terapia con oxígeno se ha utilizada en 0 a 41% de los pacientes y la ventilación mecánica en 0 a 38% de los casos.⁴⁸⁻⁵³

Algunos datos no pudieron recuperarse por su falta de registro en los expedientes clínicos. Durante los primeros seis meses de pandemia no se contó en el hospital con pruebas serológicas para la detección del SARS-CoV-2 y la disponibilidad de la reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR) fue limitada. Por lo anterior, a muchos niños con contacto y síntomas consistentes con COVID-19 no se les practicó RT-PCR o serología. Algunos exámenes de laboratorio (IL-1, procalcitonina) e imagen (tomografía axial computada y ultrasonido) descritos en la bibliografía como útiles en el procedimiento diagnóstico de la COVID-19, no se encontraban disponibles. Se requiere conocer a mayor profundidad la evolución de los pacientes pediátricos con COVID-19 y sus secuelas.

CONCLUSIONES

Si bien, en general, los síntomas observados fueron de leves a moderados, algunos pacientes tuvieron enfermedad grave o crítica o síndrome inflamatorio multisistémico y fallecieron a pesar

de haber recibido apoyo respiratorio, ventilación mecánica y atención en cuidados intensivos. Seis de los 7 pacientes que fallecieron ingresaron en condición crítica, por lo que su atención fue compleja y su pronóstico reservado. Para disminuir este tipo de desenlaces en casos similares es necesario educar a la población para que consulte lo más temprano posible, fortalecer las competencias clínicas del personal de salud para la identificación oportuna de la enfermedad e incrementar la capacidad instalada de cuidados intensivos pediátricos ante fenómenos epidemiológicos similares.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva (CH): World Health Organization, 2022. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjwhLKUBhDiARIsAMaTLnEW8xXi4_sypwOtmPBzMD0YAKD8FwcGpmlSVjCuU7BEAFV3-Rk5ax-AaArajEALw_wcB
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva (CH): World Health Organization, 2022. https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwIOMLbHCHARIsAGijg7mwYVOy6SDAWogC5R3qu85k9QODCCxHQrrspmostTPJsganhJBb68aAng_EALw_wcB
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
4. Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment, and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr* 2020; 16 (3): 232-39. doi: 10.1007/s12519-020-00362-4
5. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 2020; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
6. Son MB. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. *Alphen aan den Rijn, (NL): UpToDate*; 2023. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>
7. Bhowmick R, Gulla KM. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19 Pandemic: Is it the Puzzle of the Century? *Indian J Crit Care Med* 2022; 26 (3): 264-65. doi:10.5005/jp-journals-10071-24175
8. Kornitzer J. A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation

- and with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (16): 8269. doi:10.3390/ijerph18168269
9. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG. COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics* 2022; 150 (5): e2022058167. doi:10.1542/peds.2022-058167
 10. Hoang A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433
 11. Bustos BR, Padilla PO. El tiempo de llene capilar prolongado es predictor de una saturación venosa central de oxígeno disminuida. *Rev Chil Pediatría* 2014; 85 (5): 539-45. doi:10.4067/S0370-41062014000500003
 12. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.*
 13. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la atención integral de personas con COVID-19. Segunda edición. Ministerio de Salud, 2020. http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_atencion_integral_covid19_segunda_edicion_adenda_acuerdo_1949.pdf
 14. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr* 2021; 21 (1): 516. doi: 10.1186/s12887-021-02974-9
 15. Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, Cantillano EM, Dallefeld S, Dominguez-Rojas J, et al. Critical Coronavirus and Kids Epidemiological (CAKE) Study Investigators. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet Reg Health Am* 2022; 100272. doi: 10.1016/j.lana.2022.100272
 16. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 334-46. doi:10.1056/NEJMoa2021680
 17. Rubens JH, Akindede NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ* 2021; n385. doi:10.1136/bmj.n385
 18. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2022. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
 19. Dewi R, Kaswandani N, Karyanti MR, Setyanto DB, Pudjiadi AH, Hendarto A, et al. Mortality in children with positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction test: Lessons learned from a tertiary referral hospital in Indonesia. *Int J Infect Dis* 2021; 107: 78-85. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.019
 20. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324 (3): 259. doi: 10.1001/jama.2020.10369
 21. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, Blachier A, Bonacorsi S, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4 (9): 662-8. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9
 22. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with Covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249
 23. Cifuentes MP, Rodriguez-Villamizar LA, Rojas-Botero ML, Alvarez-Moreno CA, Fernández-Niño JA. Socioeconomic inequalities associated with mortality for COVID-19 in Colombia: a cohort nationwide study. *J Epidemiol Community Health* 2021; 75 (7): 610-15. doi:10.1136/jech-2020-216275
 24. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science* 2021; 372 (6545): eabg5298. doi:10.1126/science.abg5298
 25. Zampieri FG, Skrifvars MB, Anstey J. Intensive care accessibility and outcomes in pandemics. *Intensive Care Med* 2020; 46 (11): 2064-66. doi:10.1007/s00134-020-06264-3
 26. Silva LL. Emergency care gap in Brazil: geographical accessibility as a proxy of response capacity to tackle COVID-19. *Front Public Health* 2021; 9: 740284. doi:10.3389/fpubh.2021.740284
 27. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. *JAMA* 2022; 327 (3): 281-83. doi: 10.1001/jama.2021.23262
 28. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (6): e2116420. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16420
 29. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021; 325 (11): 1074-87. doi: 10.1001/jama.2021.2091
 30. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021. https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fmis%2Fhcp%2Findex.html
 31. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children. United States, February 12-April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 422 MMWR 2020; 69 (14): 422-

6. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>
32. Seth S, Rashid F, Khera K. An overview of the COVID-19 complications in paediatric population: A pandemic dilemma. *Int J Clin Pract* 2021; 75 (9). doi:10.1111/ijcp.14494
 33. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56 (6): 1342-56. doi:10.1002/ppul.25344
 34. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr* 2021; 47 (1): 123. doi:10.1186/s13052-021-01066-9
 35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-69. doi: 10.1001/jama.2020.1585
 36. Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN. The role of sex in the risk of mortality from COVID-19 amongst adult patients: a systematic review. *Cureus* 2020; 12 (8): e10114. doi: 10.7759/cureus.10114
 37. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1663-5. doi: 10.1056/NEJMc2005073
 38. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancella L, Caló Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
 39. Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C, et al. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (6): 1430-32. doi: 10.1002/ppul.24767
 40. Katz J, Guelmann M. Increased prevalence of dysgeusia in pediatric patients diagnosed with COVID-19. *Pediatr Dent* 2021; 43 (4): 282-84. PMID: 34467844
 41. Yan Q, Qiu D, Liu X, Guo X, Hu Y. Prevalence of smell or taste dysfunction among children with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2021; 9: 686600. doi: 10.3389/fped.2021.686600
 42. Mania A, Mazur-Melewska K, Lubarski K, Kuczma-Napierała J, Mazurek J, Jończyk-Potoczna K, et al. Wide spectrum of clinical picture of COVID-19 in children -From mild to severe disease. *J Infect Public Health* 2021; 14 (3): 374-79. doi: 10.1016/j.jiph.2020.12.029
 43. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41 (2): 145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
 44. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (12). doi:10.1002/psc.28745
 45. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006; 368 (9541): 1048-50. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69334-3
 46. Wang Z, Li X, Li D, Li Y. Clinical features of 167 children with the novel influenza A (H1N1) virus infection in Xian, China. *Turk J Pediatr* 2012; 54 (2): 99-104. PMID: 22734294
 47. Babyn PS, Chu WC, Tsou IY, Wansaicheong GK, Allen U, Bitnun A, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): chest radiographic features in children. *Pediatr Radiol* 2004; 34 (1): 47-58. doi: 10.1007/s00247-003-1081-8
 48. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, de Castro REV, de Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 (5): 582-92. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.07.002
 49. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020; 174 (9): 868-73. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
 50. Liu X, Tang J, Xie R, Li W, Chen J, Guo Y, et al. Clinical and epidemiological features of 46 children <1-year-old with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a descriptive study. *J Infect Dis* 2020; 222 (8): 1293-97. doi: 10.1093/infdis/jiaa472
 51. Zhang C, Gu J, Chen Q, Deng N, Li J, Huang L, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: a multicenter case series. *PLoS Med* 2020; 17 (6): e1003130. doi: 10.1371/journal.pmed.1003130
 52. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* 2020; 18 (1): 250. doi: 10.1186/s12916-020-01719-2
 53. Garazzino S, Montagnani C, Doná D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multi-centre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* 2020; 25 (18): 2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.200600

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2465>

Morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida

Morbidity in newborns conceived with the help of assisted reproductive techniques.

Sandra Bazán Godínez,¹ David Oldak Skvirsky,² Jorge Guillermo Pérez Tuñón,³ Kenia Lizeth Benítez Castro⁴

Resumen

OBJETIVO: Reportar la morbilidad en recién nacidos concebidos mediante alguna técnica de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, de cohorte retrospectiva efectuado mediante el análisis de los expedientes de pacientes que recibieron técnicas de reproducción asistida entre los meses de octubre de 2016 y diciembre de 2018 en un hospital privado de tercer nivel. Se revisaron los expedientes de sus respectivos recién nacidos en búsqueda de enfermedades diagnosticadas al nacimiento y hasta su alta del hospital.

RESULTADOS: Se estudiaron 69 madres y 95 recién nacidos. El promedio de edad de las madres fue de 36.9 años (límites: 19 y 54 años). En el 85.5% (59 de 69) de ellas se encontró, al menos, un antecedente de relevancia para la gestación, sobre todo hipotiroidismo (n = 9) y miomectomía (n = 7), como procedimiento quirúrgico. El 37% (n = 26) de los embarazos fueron gemelares. La media de semanas de gestación de los recién nacidos fue de 35.8 (límites 25.5 y 40.1); la media del peso al nacimiento fue de 2298 gramos (límites 780 y 4150 g). En 69 de los 95 recién nacidos (72.6%) se reportaron morbilidades al nacimiento: prematuridad (84.1%), hiperbilirrubinemia (36.2%) y síndrome de dificultad respiratoria (28.9%), que requirieron el ingreso a la unidad de cuidados intensivos de 20% de los neonatos debido, sobre todo a la prematuridad (18.9%) y síndrome de dificultad respiratoria (13.6%). La estancia hospitalaria promedio fue de 11.3 días (límites: 2 y 100), sin registro de fallecimientos.

CONCLUSIONES: Se observó una elevada incidencia (37%) de embarazos gemelares y prematuridad (84.1%); en la mayoría de los casos la morbilidad fue transitoria, sin secuelas permanentes ni fallecimientos de los recién nacidos estudiados.

PALABRAS CLAVE: Técnicas de reproducción asistida; enfermedades del recién nacido; anomalías congénitas.

Abstract

OBJECTIVE: To report morbidity in newborns conceived using any assisted reproductive technique.

MATERIALS AND METHODS: Observational, retrospective cohort study conducted by analysing the records of women who underwent assisted reproductive techniques in a private tertiary hospital between October 2016 and December 2018. The records of their respective newborns were reviewed for conditions diagnosed at birth and up to hospital discharge.

RESULTS: Sixty-nine mothers and 95 neonates were studied. The mean age of the mothers was 36.9 years (range: 19 to 54 years). In 85.5% (59 of 69) at least one pregnancy-related medical history was found, mainly hypothyroidism (n = 9) and myomectomy (n = 7) as a surgical procedure. Thirty-seven per cent (n = 26) of the pregnancies were twins. The mean gestational age of the newborns was 35.8 weeks (range 25.5 and 40.1); the mean birth weight was 2298 grams (range 780 and 4150 g). Birth morbidity was reported in 69 of the 95 newborns (72.6%): prematurity (84.1%), hyperbilirubinaemia (36.2%), and respiratory distress syndrome (28.9%). 20% of the newborns required

¹ Pediatra y neonatóloga, Hospital Pediátrico Tacubaya, Ciudad de México.

² Pediatra y neonatólogo, jefe del servicio de Neonatología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

³ Pediatra y toxicólogo clínico, jefe del Centro Toxicológico, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

⁴ Alta especialidad en infertilidad y técnicas de reproducción asistida, Centro Mexicano de Fertilidad Doctor Alberto Kably, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: 10 de febrero de 2022

Aceptado: 17 de agosto 2023

Correspondencia

Sandra Bazán Godínez
sandy_bg@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Bazán-Godínez S, Oldak-Skvirsky D, Pérez-Tuñón JG, Benítez-Castro KL. Morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 432-439.

admission to the intensive care unit, mainly because of prematurity (18.9%) and respiratory distress syndrome (13.6%). The mean hospital stay was 11.3 days (limits: 2 and 100), and no deaths were recorded.

CONCLUSIONS: There was a high incidence (37%) of twin pregnancies and prematurity (84.1%); in most cases the morbidity was transient, with no permanent sequelae or deaths in the neonates studied.

KEYWORDS: Assisted reproductive techniques; Newborn Diseases; congenital abnormalities.

ANTECEDENTES

La infertilidad es la incapacidad para conseguir un embarazo viable luego de coitos regulares durante al menos dos años.¹ Su incidencia se calcula en alrededor del 10% para parejas de países desarrollados. No obstante, no se ha registrado un incremento absoluto en la incidencia de infertilidad.

En la última década se ha incrementado la cantidad de consultas a las clínicas de reproducción asistida, lo que suele atribuirse a factores psicosociales: deseo de concebir a una edad más avanzada, lo que con frecuencia obedece a las actividades académicas o laborales de la madre o de ambos padres. También han jugado un papel importante los factores individuales: consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias capaces de modificar la calidad del semen y con ello reducir la fertilidad en el hombre. Otro factor reconocido es la tendencia a la modificación de la conducta sexual hacia una mayor frecuencia del coito y mayor cantidad de parejas sexuales, lo que trae consigo un incremento en el uso de métodos anticonceptivos, además de un mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual.²⁻⁵ Finalmente, la eliminación gradual de tabúes acerca de la fertilidad asistida, el perfecciona-

miento y la difusión de los métodos utilizados han dado como resultado un incremento en la cantidad de procedimientos de este tipo.⁵

Entre las causas más frecuentes de infertilidad en hombres están: la oligospermia, las alteraciones en la viscosidad o el volumen del semen y las alteraciones en la motilidad espermática. En el caso de las mujeres, las principales alteraciones son las afecciones ováricas, endometriosis, adherencias o enfermedad tubárica. Alrededor del 40% de las parejas suelen tener más de un problema que afecta su fertilidad y hasta en el 15% no se consigue identificar alguna causa.⁶

Gracias a las técnicas de reproducción asistida se calcula que se han registrado más de cinco millones de nacimientos en el mundo.⁷ Pese a ello, la investigación en torno a las técnicas de reproducción se ha centrado en su eficacia, en las tasas de pérdida temprana del embarazo o gestaciones múltiples, con pocos reportes concernientes al estado de salud de los recién nacidos.

Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: conocer la morbilidad de recién nacidos concebidos mediante alguna técnica de reproducción asistida en un hospital privado de tercer nivel del Estado de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de cohorte retrolectiva efectuado mediante el análisis de los expedientes de mujeres que recibieron técnicas de reproducción asistida en un hospital privado de tercer nivel entre los meses de octubre de 2016 a diciembre de 2018. Se revisaron los expedientes de sus respectivos recién nacidos en búsqueda de enfermedades diagnosticadas al nacimiento y hasta su alta del hospital.

La información de los recién nacidos se analizó con especial enfoque en las causas de morbilidad y su seguimiento hasta el momento del alta hospitalaria. La información analizada incluyó: antecedentes de la madre, técnica de reproducción asistida aplicada. De los recién nacidos se registraron: género, semanas de gestación, vía de nacimiento, tipo de maniobras de reanimación y causas de morbilidad. La información reunida se ingresó a una base de datos y se analizó con el programa estadístico SPSS versión 17. La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución participante, con folio: HAL361/2020 y fecha: 19 de octubre de 2020.

RESULTADOS

Se estudiaron 69 madres y 95 recién nacidos. El promedio de edad de las madres fue de 36.9 años (límites: 19 y 54 años). En el 85.5% (59 de 69) de ellas se encontró, al menos, un antecedente de relevancia para la gestación, sobre todo hipotiroidismo ($n = 9$) y miomectomía ($n = 7$), como procedimiento quirúrgico. El 37% ($n = 26$) de los embarazos fueron gemelares. La media de semanas de gestación de los recién nacidos fue de 35.8 (límites 25.5 y 40.1); la media del peso al nacimiento fue de 2,298 gramos (límites 780 y 4,150 g). En 69 de los 95 recién nacidos (72.6%) se reportaron morbilidades al nacimiento: prematuridad (84.1%), hiperbilirrubinemia (36.2%) y síndrome de dificultad respiratoria (28.9%), que requirieron el ingreso a la unidad

de cuidados intensivos de 20% de los neonatos debido, sobre todo, a la prematuridad (18.9%) y síndrome de dificultad respiratoria (13.6%). La estancia hospitalaria promedio fue de 11.3 días (límites: 2 y 100), sin registro de fallecimientos.

Los tratamientos de reproducción asistida aplicados fueron (**Cuadro 1**), en el 75.4% ($n = 52$) fertilización *in vitro*, 20.3% ($n = 14$) inyección intracitoplasmática de espermatozoides, 2.9% ($n = 2$) inseminación artificial y 1.4% ($n = 1$) estimulación ovárica. Se optó por la ovodonación en 36.2% de los casos ($n = 25$). A partir de ellas se consiguieron embarazos únicos en el 62.3% de los casos ($n = 43$) y gemelares en el 37.6% ($n = 26$). Los embarazos se lograron en el segundo intento en el 50.7% de los casos ($n = 35$), mientras que el 34.8% lo consiguió al primer intento ($n = 24$) y el 14.4% luego de tres o más intentos ($n = 10$).

Del total de recién nacidos el 17.8% se obtuvieron por parto ($n = 17$) y 82.1% por cesárea ($n = 78$), con una media de semanas de gestación de 35.8 (límites: 25.5 y 40.1) y peso medio de 2,298 gramos (límites: 780-4,150), el 61% fueron prematuros ($n = 58$) de los que, a su vez, se clasificaron en función de las semanas de gestación en: prematuros tardíos (34-36.6 semanas), donde se incluyó al 74.1% de ellos ($n = 43$); prematuros moderados (32-33.6 semanas), con el 12.1% ($n = 7$); muy prematuros (28-31.6 semanas), con el

Cuadro 1. Técnicas de reproducción asistida aplicadas

Técnica empleada	Total	Porcentaje
Fertilización <i>in vitro</i> (FIV)	52	75.4
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)	14	20.3
Inseminación artificial (IA)	2	2.9
Estimulación ovárica	1	1.4
Ovodonación	25	36.2

La ovodonación ocurre en conjunto con otra técnica de reproducción asistida (FIV, ICSI, etc.)

8.6% (n = 5) y prematuros extremos (27.6 semanas o menos) con el 5.2% (n = 3). El 18.9% de los recién nacidos requirió maniobras avanzadas de reanimación (n = 18).

Al 61.1% de recién nacidos se les administró, al menos, un ciclo de presión positiva intermitente (n = 11), mientras que en el 27.8% fue necesaria la intubación endotraqueal (n = 5) y al 11.1% se le colocó un CPAP nasal (n = 2). Los embarazos gemelares fueron prematuros en el 96.2% (n = 52), contrario a lo ocurrido con la mayoría de los embarazos únicos, de los que el 81.4% (n = 35) llegó a término.

En relación con la morbilidad, en el 72.6% de los recién nacidos se identificó, al menos, una afección (n = 69), se establecieron 27 diagnósticos diferentes (**Cuadro 2**) entre ellos, el más representativo fue la prematuridad en el 84.1% de los casos (n = 58), seguido de hiperbilirrubinemia con 36.2% (n = 25) y el síndrome de dificultad respiratoria en el 28.9% (n = 20), de los que 20.2% correspondieron a taquipnea transitoria del recién nacido (n = 14) y 8.7% a déficit de surfactante (n = 6). Otras causas de morbilidad incluyeron: peso bajo para la edad gestacional (24.6%, n = 17), restricción del crecimiento intrauterino (17.4%, n = 12), hipoglucemia (11.6%, n = 8), persistencia de conducto arterioso (8.7%, n = 6), anemia del prematuro (8.7% n = 6) y malformaciones congénitas (3.1%, n = 3), que consistieron en: agenesia renal izquierda, hidronefrosis izquierda e hidrotórax, respectivamente. Derivado de lo anterior solo el 57.9% de los recién nacidos pasó a cunero fisiológico (n = 55), mientras que el 22.1% (n = 21) ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales, principalmente con los diagnósticos de prematuridad (85.7%, n = 18), hiperbilirrubinemia (55%, n = 10) y síndrome de dificultad respiratoria (33.3%, n = 7), mientras que el 20% (n = 19) lo hizo a la unidad de terapia intensiva neonatal, donde los diagnósticos más frecuentes fueron prematuridad (94.7%, n = 18) y síndrome de

Cuadro 2. Morbilidad neonatal

Causas de morbilidad	Total	Porcentaje
Prematuridad (total)	58	61.1
Tardía	43	74.1*
Moderada	7	12.1*
Muy prematura	5	8.6*
Extrema	3	5.2*
Hiperbilirrubinemia	25	36.2
Síndrome de dificultad respiratoria	20	29.0
Peso bajo para la edad gestacional	17	24.6
Taquipnea transitoria del recién nacido	14	20.3
Restricción del crecimiento intrauterino	12	17.4
Hipoglucemia	8	11.6
Enfermedad de membrana hialina	6	8.7
Persistencia del conducto arterioso	6	8.7
Anemia del prematuro	6	8.7
Apnea del prematuro	5	7.2
Periodo transicional prolongado	4	5.8
Foramen oval permeable	4	5.8
Malformaciones congénitas	3	4.3
Hernia umbilical	3	4.3
Conjuntivitis	3	4.3
Sepsis temprana	3	4.3
Hernia inguinal	2	2.9
Displasia broncopulmonar	2	2.9
Hipertensión pulmonar	2	2.9
Otras: Peso alto para la edad gestacional, hipotermia, sepsis tardía, infección de vías urinarias, tuberculosis, enterocolitis necrotizante y reflujo gastroesofágico (1 caso por cada padecimiento)	7	9.8

*El porcentaje corresponde al total de pacientes prematuros.

dificultad respiratoria (68.4%, n = 13), con deficiencia de surfactante en 6 pacientes (31.5% de los ingresos a cuidados intensivos). Por último, se registró una estancia promedio de los recién nacidos de 11.3 días (límites: 2 a 100), sin que ocurrieran muertes.

DISCUSIÓN

Desde el primer nacimiento concebido mediante técnicas de reproducción asistida en 1992,

la cantidad de nacimientos logrados mediante estos procedimientos se ha incrementado en todo el mundo. Pese a ello es difícil determinar si esto tiene repercusión en la salud del recién nacido concebido mediante procedimientos de reproducción asistida debido a que el tipo de fecundación no suele ser interrogado de manera dirigida en la historia clínica de los pacientes pediátricos, sobre todo si el curso perinatal transcurre sin contratiempos. Además, gran parte de los estudios de reproducción asistida se han orientado a evaluar su efectividad y la morbilidad materna y, en especial, la obstétrica. A partir de los estudios que han comparado la morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida con la de los concebidos espontáneamente se ha identificado un aumento en la incidencia de parto prematuro, bajo peso o talla baja para la edad gestacional en los concebidos con técnicas de reproducción.⁸⁻¹³

Por lo que se refiere a los antecedentes de las madres, en este estudio se encontró un predominio de edad mayor a 35 años (53.6%) y un nivel educativo de licenciatura o superior (86.8%), lo que coincide con lo reportado en la bibliografía.^{5,9,10,13-15}

En cuanto a enfermedades, el 85.5% de las madres tenía antecedentes patológicos previos al embarazo, sobre todo hipotiroidismo en 13%. Esta enfermedad también se encontró entre las más frecuentes, según lo reportado en la bibliografía.^{10,11,14-17} En los reportes bibliográficos también puede advertirse una alta incidencia de diabetes e hipertensión arterial, que no fueron representativas en el grupo estudiado. En los ensayos citados no se hace referencia al antecedente de procedimientos del tipo de: legrado instrumentado, histeroscopia y miomectomía, que sí se encontraron en la población estudiada y pueden ser relevantes al relacionarse con posibles trastornos de la concepción.

En referencia a las técnicas reproductivas, el 75.4% de los casos se concibieron mediante fertilización *in vitro*, seguidos de ICSI (20.3%) lo que, a su vez, coincide con lo reportado en la bibliografía que, además, muestra un incremento paulatino de la fertilización *in vitro* en los últimos años.^{18,19}

Gran parte de los embarazos fueron gemelares (55%), lo que coincide con lo comentado por distintos autores, quienes reportan un aumento de embarazos gemelares posterior a los procedimientos de reproducción asistida, esto debido a la hiperestimulación ovárica o a una transferencia de múltiples embriones para lograr mejores tasas de embarazo.²⁰ A este respecto, en países con alta frecuencia de embarazos múltiples, del 30 al 50% de los embarazos gemelares y el 75% de los embarazos triples ocurren después de un tratamiento de infertilidad.²¹ Por su parte, en México, Delgado encontró en el periodo de 1996 a 2000 en una institución de tercer nivel una incidencia de embarazos gemelares de entre 4.8 y 6.5%, porcentajes que se incrementaron hasta el 10% para el periodo de 2001 a 2010 en la misma institución, lo que aún está muy por debajo de la incidencia encontrada en nuestro estudio que incluyó solo pacientes concebidos con técnicas de reproducción.²²

Con respecto al nacimiento, al igual que lo reportado en la bibliografía, se observó un porcentaje elevado de nacimientos por cesárea (82.1%),^{14,15,22-24} de fetos únicos (64%), y gemelares (96.2%), las principales causas reportadas fueron: cesárea en embarazos gemelares, prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino.

Al analizar las semanas de gestación se encontró que la incidencia de prematuridad en nuestros pacientes fue del 61%, de los que predominaron los prematuros tardíos con 74.1%, seguidos de los prematuros moderados con 12%. La mayoría de pacientes prematuros fueron gestaciones

gemelares (96.2% de las gestaciones gemelares fueron prematuros), lo que coincide con los hallazgos reportados por diversos autores en estudios equiparables,^{8,10-13,15,25} en los que la mayor incidencia de prematuridad se relacionó, también, con un incremento en la morbilidad. En este sentido se reporta que en los embarazos gemelares la frecuencia de prematuridad es cinco veces mayor, en comparación con el embarazo único.²¹ En nuestro estudio el 100% de los embarazos gemelares fueron dicoriales-diamnióticos lo que, a su vez, concuerda con lo reportado en la bibliografía.²⁶

El 73% de los recién nacidos tuvo algún tipo de morbilidad al nacimiento, la más frecuente fue la prematuridad (84.1%), seguida de ictericia neonatal (36.2%), síndrome de dificultad respiratoria (29%), peso bajo para la edad gestacional (24.6%), restricción del crecimiento intrauterino (17.4%) e hipoglucemia (11.6%), lo que concuerda con lo reportado por otros autores, con un incremento en la incidencia de prematuridad, en conjunto con las morbilidades asociadas a ésta en pacientes concebidos mediante reproducción asistida^{11-16,25-30} y contrasta con los hallazgos en la población general. En Estados Unidos se reporta que el 12% de los nacimientos son prematuros, mientras que en México el Instituto Nacional de Perinatología reporta una incidencia de prematuridad del 19.7%.³¹

En relación con los defectos congénitos, algunos autores han reportado un mayor riesgo en pacientes nacidos mediante técnicas de reproducción;^{11,27,28} sin embargo, en nuestro hospital el 3.1% de los pacientes tuvo alguna anomalía congénita, lo que es equiparable a lo reportado en la población general por la Organización Mundial de la Salud (3%).³² En este contexto, entre las principales malformaciones reportadas en la bibliografía se encuentran los defectos del tubo neural, atresia esofágica, onfalocele, hipospadias, alteraciones cardíacas y síndromes

genéticos; sin embargo, en nuestro estudio las malformaciones reportadas fueron: agenesia renal izquierda, hidronefrosis izquierda, e hidrotórax.^{28,29}

Por último, el 20% de los recién nacidos ingresó a la unidad de cuidados intensivos, sobre todo por prematuridad y síndrome de dificultad respiratoria, porcentaje similar al comunicado por Caserta¹¹ (en su estudio 28% de los pacientes concebidos con el auxilio de técnicas de reproducción); por su parte, en otro hospital privado en la Ciudad de México se reportó que el 14.3% de los neonatos concebidos con el auxilio de técnicas reproductivas ingresaron a cuidados intensivos.¹⁴

CONCLUSIONES

En la población analizada los hallazgos respecto a la morbilidad neonatal registrada en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida son equiparables a lo reportado por otros autores. Está demostrado que las técnicas de reproducción asistida ofrecen una elevada incidencia de embarazos gemelares y prematuridad; sin embargo, en nuestro estudio, en la mayoría de los casos, la morbilidad fue transitoria y tuvo un comportamiento benigno, además de que no se registraron fallecimientos o secuelas permanentes en alguno de los recién nacidos. Por ello se considera que las técnicas de reproducción asistida podrían ser una buena alternativa en toda pareja que no consiga el embarazo de forma espontánea, e idealmente deberían estar al alcance de toda la población.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a los doctores Alberto Kably Ambe y Alejandro Sánchez Aranda las facilidades otorgadas para la revisión de los expedientes de las pacientes que concibieron mediante técnicas de reproducción asistida.

REFERENCIAS

1. The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: The state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 1996; 11(8): 1779-807.
2. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. Fertil Steril 1991; 56 (2): 192-3.
3. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003; 18 (9): 1959-66.
4. Shahnaz A, Anwar A. Infertility: A Review on Causes, Treatment and Management. Women's Health Gynecol 2016; 2 (6): 1-5.
5. Brugo OS, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la Infertilidad. Rev Col Gin Obst 2003; 54 (4): 227-47.
6. Matorras WR, Hernández HJ (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007: 6-13.
7. Coward K, Wells D. Textbook of Clinical Embryology. 1a ed. New York: Cambridge University Press, 2013.
8. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from *in vitro* fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. Fertil Steril 2004; 82 (6): 1514-20.
9. Ballesta CA, Gomez SJ, Rodriguez AJ, Ortíz EI, Hernández MA. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. J Assist Reprod Genet 2019; 36 (12): 2435-45.
10. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. Chin Med J (Engl) 2019; 132 (20): 2408-16.
11. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podragosi M, Roselli D, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 174: 64-9.
12. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51 (1): 43-53.
13. Da Silva SG, Da Silveira MF, Bertoldi AD, Domingues MR, Dos Santos IDS. Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth 2020; 20 (1): 106.
14. Moguel HA, Tietzsch EP, Iglesias LJ, Bernárdez ZI, Ramírez HJL, Braverman BA. Complicaciones neonatales asociadas a técnicas de reproducción asistida en el Hospital Español de México. Rev Mex Pediatr 2017; 84 (5): 182-88.
15. Barda G, Gluck O, Mizrahi Y, Bar JA. A comparison of maternal and perinatal outcome between *in vitro* fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med 2017; 30 (24): 2974-77.
16. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. Sci Rep 2016; 6: 35141.
17. Lin D, Li P, Fan D, Chen G, Wu S, Ye S, et al. Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamniotic twin pregnancies: a seven-year retrospective cohort. Acta Obstet Gynecol Scand 2021; 100 (1): 162-9.
18. Maher E. Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Mol Genet 2005; 14 (1): 133-8.
19. Sanchis CA, Marcos PB, Garcia J, Morales MM, Suarez V, Abeledo GA, et al. Características de los recién nacidos tras fecundación *in vitro*. An Pediatr (Barc) 2009; 70 (4): 333-9.
20. Meyer R, Orvieto R, Israel A, Mohr-Sasson A, Timerman Y, Gorodesky T, et al. Outcomes of singleton versus twin pregnancies in the fifth and sixth decades. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 231: 255-61.
21. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. Semin Perinatol 2002; 26 (4): 239-49.
22. Delgado BA, Morales BD. Epidemiología del embarazo gemelar doble en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Perinatol Reprod Hum 2013; 27 (3): 153-60.
23. Kor-anantakul O, Suwanrath C, Suntharasaj T, Getpook R, Leetanaporn L. Outcomes of multifetal pregnancies. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33 (1): 49-55.
24. Allen VM, Wilson RD, Cheng A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28 (3): 220-50.
25. McDonald S, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among *in vitro* fertilization singletons: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 148 (2): 105-13.
26. Torres TC, Pérez BG, Benavides SJA, Guzmán HME, Hernández AE. Prevalencia y complicaciones del embarazo gemelar monocorial biamniótico. Ginecol Obstet Mex 2010; 78 (3): 181-6.
27. Hanevik H, Hessen D, Sunde A, Breivik J. Can IVF influence human evolution? Hum Reprod 2016; 31 (7): 1397-402.
28. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 73 (6): 331-2.
29. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformation in children born after *in vitro* fertilization. Hum Reprod 2002; 17 (5): 1391-8.



30. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yangs TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after *in vitro* fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (2): 285-301.
31. Fernández CLA, Curiel LG, Delgadillo AJM, Salinas RV. Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. *Perinatol Reprod Hum* 2005; 19 (3-4): 133-40.
32. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es. Acceso: 18 de enero 2021.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2732>

Infeción congénita intrauterina por virus herpes simple tipo 1 en el contexto de primoinfección materna

Intrauterine congenital infection by herpes simplex virus type 1 in the context of maternal primary infection.

Amanda Bermejo Gómez,¹ Ana Vidal Esteban,² Maite Bayón Cabanes, Ana Gómez-Carpintero García

Resumen

ANTECEDENTES: La infección neonatal por virus herpes simple se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Esta infección puede manifestarse con diferentes cuadros clínicos; cuando es congénita puede ocurrir en pacientes embarazadas sin antecedentes de infección, con transmisión al feto en el momento de la primoinfección materna.

CASO CLÍNICO: Recién nacida a término, mediante parto, con lesiones cicatriciales y una lesión vesiculosa en el codo izquierdo al nacer. El VHS tipo 1 se detectó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. La madre no tenía lesiones genitales en el momento del parto ni anteriormente, su serología fue negativa para virus herpes simple. Se llevó a cabo el estudio de extensión y se inició tratamiento con aciclovir durante 14 días. La madre y la recién nacida tuvieron seroconversión para IgG frente a VHS-1 a los 5 meses del diagnóstico.

CONCLUSIONES: Ante lesiones cutáneas vesiculosas en un neonato hay que sospechar infección por virus herpes simple y establecer el diagnóstico microbiológico con técnicas moleculares.

PALABRAS CLAVE: Terapia antiviral; herpes genital; transmisión vertical de enfermedades infecciosas; herpes simple.

Abstract

BACKGROUND: Neonatal herpes simplex virus (HSV) infection is associated with high morbidity and mortality. This infection can manifest with different clinical manifestations. Congenital infection can occur in pregnant women with no history of infection, vertical transmission occurring at the time of maternal primary infection. To report the congenital infection of a patient in the context of maternal HSV primoinfection, with negative initial maternal serology but seroconversion at 5 months.

CASE REPORT: We present the case of a term newborn, delivered vaginally, who presented with scar lesions at birth and a vesicular lesion on the left elbow. HSV type 1 was detected by polymerase chain reaction (PCR). The mother had no genital lesions at the time of delivery or before, and had a negative serology for HSV. An extension study was performed and early treatment with acyclovir was started and continued for 14 days. Subsequently, maternal and neonatal follow-up was performed, both presenting seroconversions for IgG against HSV-1 5 months after diagnosis.

CONCLUSIONS: Vesicular skin lesions in a neonate should be suspected of HSV infection. The microbiological diagnosis should be made using molecular diagnostic techniques.

KEYWORDS: antiviral therapy; genital herpes; transmisión mother-to-child; herpes simplex virus.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España.

ORDICID

¹ <http://orcid.org/0000-0003-0109-0805>

² <http://orcid.org/0000-0002-1757-0240>

Recibido: 2 de julio 2023

Aceptado: 7 de septiembre 2023

Correspondencia

Ana Vidal Esteban
ana.vidal@salud.madrid.org

Este artículo debe citarse como: Bermejo-Gómez A, Vidal-Esteban A, Bayón Cabanes M, Gómez-Carpintero García A. Infeción congénita intrauterina por virus herpes simple tipo 1 en el contexto de primoinfección materna. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 440-445.

ANTECEDENTES

La infección neonatal por el virus del herpes simple se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia estimada es de 3 a 30 casos por cada 100,000 nacidos vivos.¹

El virus del herpes simple (VHS) pertenece a la familia *Herpesviridae*, con propiedades de latencia y reactivación. Su único reservorio es el ser humano y luego de la primoinfección suele permanecer latente en los ganglios.^{1,2} Existen dos tipos: VHS tipo 1 (VHS-1) y VHS tipo 2 (VHS-2). Ambos pueden causar infección en cualquier localización anatómica; la oral es más probable con el VHS-1 y la genital con el VHS-2.^{3,4}

La infección por VHS-1 se contrae, sobre todo, durante los años de infancia y la infección por VHS-2 con el inicio de relaciones sexuales. En los últimos años, el herpes genital causado por el VHS-1 ha aumentado en los países industrializados, quizá debido a los cambios en el comportamiento sexual de los jóvenes.⁵ El VHS-1 se excreta cuando hay lesiones aunque el VHS-2 puede excretarse en ausencia de lesiones; es decir, en reactivaciones subclínicas.⁶ El herpes genital es la tercera enfermedad de transmisión sexual más frecuente y la principal causa de úlceras anogenitales.³

En la mayoría de los casos (85-90%) de infección neonatal por VHS las infecciones se producen durante el momento del parto, en coincidencia con las lesiones genitales maternas; la infección intrauterina es rara (5%).^{5,7} En mujeres embarazadas con antecedente de herpes genital lo indicado es la profilaxis previa al parto para prevenir la transmisión al feto, seguida de un estrecho seguimiento de los recién nacidos. El reto diagnóstico se plantea en recién nacidos con lesiones compatibles con herpes neonatal, hijos de madres sin antecedentes personales de herpes genital cuya serología para VHS es inicialmente negativa, por lo que el caso aquí

reportado es importante para que cuando se atienda uno semejante lo aquí comunicado sirva de antecedente.

CASO CLÍNICO

Recién nacida a término (38 más 3 semanas), hija de madre sana. El embarazo transcurrió sin contratiempos. Las ecografías prenatales se reportaron dentro de la normalidad, con serologías de la recién nacida negativas (virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana, *Treponema pallidum* y *Toxoplasma*) excepto para la rubéola, que fue inmune. Los padres no refirieron antecedentes de lesiones herpéticas orales o genitales. El parto fue eutócico, con rotura de bolsa 5 horas antes del parto. No se observaron lesiones genitales. La recién nacida no requirió reanimación.

Antropometría al nacimiento (percentiles según tablas de Fenton): peso 2370 g (percentil 4), longitud 47 cm (percentil 20) y perímetro cefálico 31 cm (percentil 2).

Durante la exploración de la recién nacida se localizó una lesión vesicular en el codo izquierdo y lesiones micropustulosas dispersas, algunas de aspecto cicatricial en el tronco y la cara (**Figura 1**), sin otros hallazgos. El ADN del VHS se detectó mediante la técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido de la lesión vesiculosa del codo izquierdo. Los análisis de sangre y bioquímicos no reportaron anomalías; las serologías (*Toxoplasma* IgM, *Treponema pallidum* IgM+IgG, rubéola IgM, *Parvovirus* IgM+IgG, *Varicela* IgM, *VIH*, *Parvovirus* B19 IgM/IgG, *Virus del herpes simple* 1 y 2 IgG) fueron negativas. En cuanto a la microencefalía, la muestra para citomegalovirus se reportó negativa.

Luego de la PCR positiva para VHS tipo 1, la recién nacida se ingresó para tratamiento con aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día). Los análisis



Figura 1. Exploración a las 12 horas de vida. En la imagen pueden observarse lesiones cicatriciales en el tronco y una lesión de base eritematosa con vesículas milimétricas.

de sangre se reportaron normales, se extrajo PCR para VHS-1 y VHS-2 en líquido cefalorraquídeo con resultado negativo. Se recogieron hisopos conjuntivales, bucales, nasofaríngeos, anales y cutáneos para PCR, que se reportaron negativos. En la ecografía transfontanelar no se objetivaron anomalías y el fondo de ojo fue normal. El aciclovir intravenoso se administró durante 14 días. Quince días después del ingreso se inició aciclovir oral a dosis de 300 mg/m²/dosis cada 8 horas, bien tolerado por lo que la paciente se dio de alta. Durante el ingreso no se observaron nuevas lesiones cutáneas y la paciente permaneció asintomática. La serología y el exudado cervical para VHS (tipos 1 y 2) se reportaron negativos.

Se dio seguimiento clínico y serológico a la paciente y la madre con seroconversión de ambas a los cinco meses del diagnóstico. En la actualidad

la paciente permanece asintomática, sin nuevas recidivas cutáneas.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección genital ha aumentado en las últimas décadas, lo que se ha reflejado en incremento de la incidencia de infección neonatal. El VHS-2 puede excretarse en ausencia de lesiones.⁶ La paciente del caso se contagió de VHS-1 en ausencia de lesiones maternas.

Se estima que el 3.7% de las mujeres embarazadas contraen el virus y que el 66% de ellas tienen primoinfección asintomática. Existe mayor riesgo de transmisión vertical de VHS en madres con primoinfección cercana al momento del parto (25-60%). Este riesgo es menor (menos de 2%) en caso de reactivación materna durante el embarazo, quizá por los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG-VHS) que se transmiten al feto durante el embarazo, facilitando su protección frente al virus.^{2,4,5,8}

La serología materna contra VHS (IgG-VHS) puede ayudar a diferenciar si la paciente tiene una primoinfección o una reactivación, pero no suele ser útil si la infección de la madre sobreviene cercana al momento del parto, como sucedió en la paciente del caso; la madre tenía una serología negativa inicial que seroconvirtió a los cinco meses del diagnóstico.

El VHS puede adquirirse en tres periodos: intrauterino, perinatal o postnatal:^{1,5,7}

- Gran parte de las infecciones neonatales por VHS se producen perinatalmente (85%). En estos casos el VHS se encuentra en el aparato genital femenino al momento del parto.^{1,2,5,7}
- Solo el 10% de todas las infecciones se inician después del contacto con

una persona infectada por VHS (herpes labial).^{1,5,7}

- La transmisión intrauterina es rara (5%). Puede suceder a través de la infección transplacentaria o ascendente.¹ El diagnóstico se basa en las lesiones evidentes de infección por VHS en las primeras 24 horas de vida.

Las manifestaciones clínicas varían en función del momento de la transmisión:

- En los casos de infección congénita la transmisión es intrauterina. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: abortos, malformaciones congénitas y afectación del sistema nervioso central. La mortalidad es del 50%.
- En los casos de infección neonatal la transmisión es perinatal o posnatal. Puede causar enfermedad cutáneo-ocular-oral (enfermedad SEM-piel, ojos, boca) en el 45% de los casos; la manifestación menos grave es la meningoencefalitis en el 30% de los casos, con alta tasa de secuelas y enfermedad diseminada en el 25% de los casos, con alta tasa de mortalidad.¹

Ante la clínica de lesiones vesiculares en un neonato en las primeras semanas de vida debe establecerse un amplio diagnóstico diferencial. Gran parte de las lesiones cutáneas se deben a trastornos benignos, como el eritema tóxico neonatal, aunque pocas veces hay lesiones al nacimiento.⁹ Otro trastorno benigno es la melanosis pustulosa neonatal, menos frecuente que el eritema tóxico neonatal y más común en raza negra. Es importante tener en cuenta que estos hallazgos pueden ocurrir en el seno de una infección congénita. Las causas infecciosas de las lesiones vesiculares o pustulosas en el recién nacido son, principalmente, el VHS y el virus varicela-zóster, aunque el *Coxsackie* virus y el

Citomegalovirus también pueden causar estas lesiones, pero de forma menos frecuente.

El virus varicela-zóster no suele causar enfermedad grave en el paciente sano, pero si se adquiere perinatalmente tiene una tasa de mortalidad de alrededor del 20%.¹⁰ Estos pacientes pueden resultar con retraso en el crecimiento intrauterino, lesiones cutáneas cicatriciales que pueden ser pigmentadas, defectos oculares o anomalías en el sistema nervioso central. Puede aparecer fiebre en los primeros días, seguida de una erupción vesicular generalizada. La erupción comienza con máculas y avanza rápidamente a pápulas y luego a lesiones vesiculares, antes de formar costras. En el caso de la paciente solo había una lesión vesicular y el resto eran pustulosas; además no tuvo síntomas sistémicos. La PCR para virus varicela zóster se reportó negativa.

La afectación generalizada y la aparición de lesiones en diferentes fases de evolución distinguen la varicela de la erupción vesicular observada en el virus varicela-zóster neonatal, que tiende a producirse en grupos localizados. Los síntomas de la infección neonatal por herpes simple aparecen entre días y cuatro semanas después del nacimiento. Las lesiones rara vez aparecen al nacer, a menos que la transmisión haya sido intrauterina, como ocurrió en la paciente del caso. Las lesiones cutáneas suelen ser vesículas de 1 a 3 mm y pápulas eritematosas que evolucionan a pústulas, costras y erosiones en diversas localizaciones. Para ayudar al diagnóstico de la infección por VHS es necesario recoger muestras de PCR de lesiones con líquido en su interior.

Las infecciones bacterianas también son causa de lesiones pustulosas; las más frecuentes son las secundarias a la infección por *Staphylococcus aureus*. En este tipo de infección las lesiones son de base eritematosa y suelen acompañarse de costras color miel.⁹ La infección por *Treponema*

pallidum también puede causar lesiones pustulosas, por lo que debe tenerse en cuenta. En este último caso las pruebas serológicas ayudarán al diagnóstico.⁹

Ante la aparición de lesiones vesiculares en un neonato es importante tomar muestras microbiológicas para análisis de diferentes virus (VVZ y VHS) porque la serología materna puede ser negativa al inicio de la infección y confundir el diagnóstico.

Ante la sospecha de infección neonatal por VHS está indicado un estudio de extensión con análisis de sangre con hemograma y bioquímica, y citoquímica del líquido cefalorraquídeo. En cuanto al diagnóstico microbiológico será necesario recoger hisopos de superficie para VHS-1 y VHS-2 (nasofaríngeos, orales, conjuntivales y anales), y PCR de VHS en sangre y líquido cefalorraquídeo. Para descartar afectación del sistema nervioso central las guías recomiendan el examen oftalmológico, pruebas de neuroimagen y electroencefalograma.^{1,2}

Está demostrado que el tratamiento temprano mejora la supervivencia y reduce las secuelas a largo plazo. Además, frena la afectación neurológica en la enfermedad cutáneo-ocular-oral o en la enfermedad diseminada.¹¹ La dosis indicada de aciclovir es de 60 mg/kg/día cada 8 horas.⁸ La duración es de 14 días en la enfermedad localizada y de 21 días en la enfermedad diseminada o en la enfermedad del sistema nervioso central.

Para evitar las recidivas en el caso de la enfermedad cutáneo-ocular-oral y para mejorar el pronóstico de la enfermedad con afectación del sistema nervioso central algunos autores recomiendan el tratamiento supresor con aciclovir oral durante 6 meses (900 mg/m²/día).^{11,12} Si la afectación solo es cutánea puede indicarse tratamiento supresor, aunque ello es controvertido. En la paciente del caso se indicó tratamiento

supresor para reducir las recidivas cutáneas. A los cuatro meses y medio de edad, aún con profilaxis con aciclovir, la paciente fue llevada al servicio de Urgencias debido a la aparición de vesículas en el codo izquierdo, sin otros hallazgos clínicos que sugirieran herpes (**Figura 2**). A pesar de que la clínica era sugerente de VHS la PCR de la lesión se reportó negativa, aunque el resultado está limitado por el momento de toma de la muestra porque la lesión estaba en fase de costra y no contenía líquido en su interior. En ese momento la serología para VHS 1 y 2 Ig-G a la paciente y la madre se reportó positiva, con lo que se confirmó la infección por VHS cercana al parto.

CONCLUSIONES

Ante lesiones cutáneas neonatales, de aspecto vesiculoso, hay que pensar en virus del herpes simple, aunque la madre no tenga antecedente de esta infección. En estos casos, el diagnóstico será clínico, apoyado con una prueba microbio-



Figura 2. Recidiva cutánea. Lesiones vesiculares sobre una base eritematosa en el codo.

lógica de diagnóstico molecular (PCR VHS). En casos de infección neonatal es necesario iniciar el tratamiento lo más temprano posible y realizar un estudio de extensión completo. La serología de la madre para virus del herpes simple en el momento del nacimiento apoya el diagnóstico de infección neonatal. Sin embargo, una serología negativa no descarta la infección porque puede tratarse de una infección muy reciente. Por ello es importante el seguimiento serológico del recién nacido y de la madre.

REFERENCIAS

1. Demmler-Harrison GJ. Neonatal herpes simplex virus infection: clinical features and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate; 2022. <http://www.uptodate.com/>
2. James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29 (3): 391-400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001
3. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015; 42 (1): 47-59, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.005
4. James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-child transmission of herpes simplex virus. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3 (Suppl 1): S19-23. doi: 10.1093/jpids/piu050
5. Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol* 2013; 30 (2): 113-9. doi: 10.1055/s-0032-1332802
6. Schiffer JT, Corey L. New concepts in understanding genital herpes. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11 (6): 457-64. doi: 10.1007/s11908-009-0066-7
7. Baquero F, Prieto LM, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89 (1): 64.e1-64.e10.
8. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol* 2014; 41 (4): 945-55. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012
9. Mathes E, Renee MH. Vesicular, pustular, and bullous lesions in the newborn and infant. Waltham (MA): UpToDate 2018. <http://www.uptodate.com/>
10. Speer ME. Varicella-zoster infection in the newborn. Waltham (MA): UpToDate 2019. <http://www.uptodate.com/>
11. López-Medina E, Cantey JB, Sánchez PJ. The mortality of neonatal herpes simplex virus infection. *J Pediatr* 2015; 166 (6): 1529-32.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.004
12. Kimberlin D, Powell D, Gruber W, Diaz P, Arvin A, Kumar M, Jacobs R, Van Dyke R, Burchett S, Soong SJ, Lakeman A, Whitley R. Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15 (3): 247-54. doi: 10.1097/00006454-199603000-00014

Divertículo de Meckel perforado en un recién nacido pretérmino. Reporte de caso

Perforated Meckel's diverticulum in a preterm newborn. Case report.

José Alfredo Sanchez Cabrera,¹ Karla Marisol Rodríguez Rosas,¹ Nora Velázquez Quintana,² Tomás González Mateos,³ Ricardo Ávila Reyes,⁴ Marisol Garza López,⁴ Jazziel Morales Desales⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más común del aparato gastrointestinal, se encuentra en alrededor del 2 al 3% de la población. Se estima que, incluso, el 50% de los divertículos contienen tejido ectópico, de los que un 60 a 85% es tejido gástrico y del 5 al 16% corresponden a tejido pancreático. Gran parte de los divertículos son asintomáticos (cerca del 95.2%) y dependen del tipo de complicación del divertículo.

CASO CLÍNICO: Recién nacido a las 32 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 1050 g y talla de 36 cm, con dificultad respiratoria. A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, a las 19 horas de vida, fue intubado, sin datos de problema abdominal. En la radiografía de tórax pudo apreciarse la parte superior del abdomen con neumoperitoneo; por eso se decidió la laparotomía exploradora en la que se identificó el divertículo de Meckel perforado, a 40 cm de la válvula íleo-cecal, que se intervino mediante un procedimiento laparoscópico.

CONCLUSIÓN: El divertículo de Meckel sintomático y la manifestación clínica de su perforación es rara en el periodo neonatal; por esto difícilmente se tiene sospecha diagnóstica de forma prequirúrgica. El proceso diagnóstico y terapéutico más adecuado es similar al de otras causas de perforación intestinal: la laparoscopia.

PALABRAS CLAVE: Divertículo Meckel; pretérmino; recién nacido; perforación.

Abstract

BACKGROUND: Meckel's diverticulum is the most common congenital anomaly of the gastrointestinal tract, occurring in approximately 2% to 3% of the population. It is estimated that up to 50% of diverticula contain ectopic tissue, of which 60-85% is gastric tissue and 5-16% is pancreatic tissue. Most diverticula are asymptomatic (about 95.2%) and when they are symptomatic it depends on the type of complication of the diverticulum.

CLINICAL CASE: Newborn at 32 weeks gestation, birth weight 1050 g and height 36 cm, with respiratory distress. On admission to the NICU, at 19 hours of age, he was intubated without evidence of abdominal problems. Chest x-ray showed pneumoperitoneum in the upper abdomen; therefore, exploratory laparotomy was performed and a perforated Meckel's diverticulum was identified 40 cm from the ileocecal valve, which was operated laparoscopically.

CONCLUSION: Symptomatic Meckel's diverticulum and the clinical manifestation of its perforation are rare in the neonatal period; therefore, it is difficult to establish a diagnostic suspicion preoperatively. The most appropriate diagnostic and therapeutic approach is similar to other causes of intestinal perforation: laparoscopy.

KEYWORDS: Meckel's diverticulum; Preterm; Newborn; Perforation.

¹ Médico residente de quinto año de Neonatología, Universidad Autónoma de Tamaulipas.

² Pediatra neonatólogo, jefe del servicio de Neonatología.

³ Cirujano pediatra, adscrito al servicio de Cirugía.

⁴ Neonatólogo adscrito al servicio de Neonatología. Hospital Infantil de Tamaulipas, Tampico, Tamaulipas.

Recibido: 12 de abril de 2023

Aceptado: 11 de septiembre de 2023

Correspondencia

José Alfredo Sanchez Cabrera
drafredo.sanchezcab@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sanchez-Cabrera JA, Rodríguez Rosas KM, Velázquez-Quintana N, González-Mateos T, Ávila-Reyes R, Garza-López M, Morales-Desales J. Divertículo de Meckel perforado en un recién nacido pretérmino. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 446-449.

ANTECEDENTES

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más común del aparato gastrointestinal, se encuentra en alrededor del 2 a 3% de la población.¹ En 1809 Johann Friedrich Meckel hizo una detallada descripción de la anatomía y de la embriología del divertículo que lleva su nombre.²

El divertículo se origina de la obliteración fibrosa del segmento umbilical del conducto onfalomesentérico, aunado a la persistencia de la porción ileal del conducto porque el saco vitelino es continuo con el embrión y tiene todas las capas de la pared intestinal. El divertículo formado por el conducto vitelino también abarca todas estas capas, por eso es un divertículo real.

Se estima que, incluso, hasta el 50% de los divertículos contienen tejido ectópico, de los que del 60 al 85% es tejido gástrico y del 5 al 16% a tejido pancreático.^{1,2,3} Prácticamente hasta el 90% de los divertículos se localizan a 60 cm de la válvula íleo-cecal, en el borde antimesentérico.^{1,2}

Lo común es hacer referencia al divertículo de Meckel con la regla de los 2¹:

- Ocurre en el 2% de la población (1 a 4%).
- Relación hombre-mujer 2:1.
- Con frecuencia se localiza a 60 cm de la válvula ileocecal, en el borde antimesentérico.
- Suele medir 2 cm de diámetro.
- Por lo regular mide 5 cm de longitud.
- Puede contener dos tipos de tejido ectópico (comúnmente gástrico y pancreático).
- Es más común antes de los dos años de edad.

Puesto que gran parte de los divertículos son asintomáticos (cerca del 95.2%) se diagnostican como hallazgos durante las exploraciones abdominales por otros motivos. Cuando son sintomáticos ello depende del tipo de complicación del divertículo.³ En ocasiones pueden evidenciarse mediante pruebas de imagen. La mucosa gástrica secreta, selectivamente, ^{99m}Tc o4 y cuando se administra esta sustancia el 25% de los pacientes con divertículo de Meckel tienen una mucosa gástrica ectópica, suficiente para producir centelleo positivo. El diagnóstico puede establecerse durante intervenciones quirúrgicas por otro motivo o, incluso, durante la autopsia.²

La laparoscopia es un paso inicial debidamente establecido para el diagnóstico y posterior tratamiento del abdomen agudo en niños. El rápido desarrollo de la técnica mínimamente invasiva también ha llevado a un aumento de informes referentes al uso de la laparoscopia para tratar divertículos complicados y no complicados.⁴ La diverticulectomía de Meckel, practicada por laparoscopia, es segura y factible.^{4,5}

CASO CLÍNICO

Recién nacido a las 32 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 1050 g y talla de 36 cm, con dificultad respiratoria. A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, a las 19 horas de vida, fue intubado, sin datos de problema abdominal. Hijo de madre de 24 años, con mal control prenatal (dos consultas prenatales, 2 ultrasonidos prenatales con reporte verbal de normalidad), resultado del tercer embarazo. APGAR de 6 y 7 al minuto y 5 minutos, respectivamente. Al nacimiento se apreció con llanto no vigoroso y cianosis generalizada, con una valoración de Silverman-Andersen de 4 puntos, motivo por el que se dieron tres ciclos de ventilación a presión positiva, con bolsa autoinflable. Puesto que con estas medidas mejoró, se trasladó a una cuna de calor radiante, con

oxígeno indirecto; aun así persistió con dificultad respiratoria por lo que se le colocó presión positiva continua nasal y, posteriormente, se intubó debido a disminución sostenida de la saturación, momentos antes de su traslado a una unidad de tercer nivel de atención.

Al recibirse en la unidad de tercer nivel, alrededor de las 19 horas de vida, se le tomaron exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, grupo sanguíneo, PCR, Coombs directo y reticulocitos). Se reportaron: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e hipocalcemia. En la radiografía de tórax la parte superior del abdomen se apreció con aparente neumoperitoneo (**Figura 1**). Se solicitó la valoración por parte del cirujano pediátra. Las radiografías abdominal AP en posición de pie y lateral confirmaron el neumoperitoneo (**Figura 2**). Se decidió la laparotomía



Figura 1. Radiografía de tórax Anteroposterior en posición decúbite con presencia de neumoperitoneo.

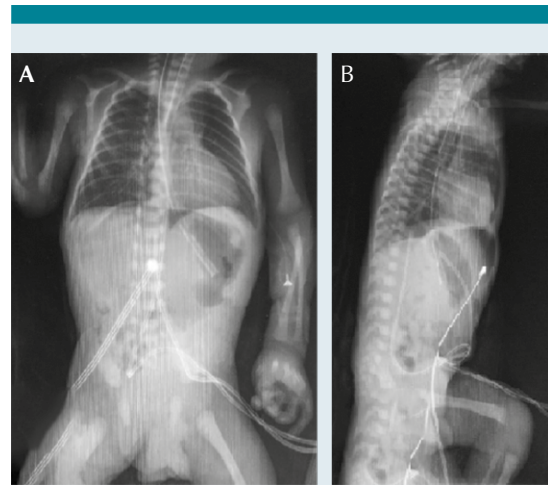


Figura 2. A: Radiografía toraco-abdominal anteroposterior en posición de pie con neumoperitoneo. B: Radiografía toraco-abdominal en decúbite lateral en posición de pie, con neumoperitoneo.

exploradora en la que se identificó el divertículo de Meckel perforado, a 40 cm de la válvula íleo-cecal (**Figura 3**). Se procedió a su resección y posterior anastomosis en un solo plano.

Al séptimo día posoperatorio se reincorporó la alimentación oral progresiva, con buena tolerancia y evolución satisfactoria. El reporte de la biopsia confirmó el diagnóstico de divertículo de Meckel, sin mucosa ectópica.

DISCUSIÓN

Aun siendo la anomalía congénita más común del aparato gastrointestinal, la manifestación de síntomas en el periodo neonatal es rara. Se estima que, incluso, en 4% de los casos pueden ocurrir complicaciones; entre éstas, la perforación intestinal es rara pues se observa en menos del 10% de los casos.^{6,7}

El mecanismo para la perforación del divertículo de Meckel en neonatos aún no es del todo



Figura 3. Vista intraoperatoria, que muestra el divertículo de Meckel perforado (flecha).

claro porque en adultos y niños mayores su perforación es con frecuencia secundaria a la ulceración de la mucosa, provocada por el tejido ectópico productor de ácido dentro de la pared del divertículo de Meckel.⁸ De acuerdo con lo reportado en la bibliografía solo el 6.8% de los casos tienen mucosa gástrica ectópica en este grupo de pacientes.⁶ Una hipótesis aceptable es que la diverticulitis se produce dentro de la bolsa, lo que provoca la erosión de la pared con la perforación resultante.

El tratamiento de un recién nacido con sospecha de perforación intestinal, con pocos o ningún síntoma de peritonitis, debe ser mediante laparoscopia diagnóstica que, aunque la cavidad abdominal neonatal es muy estrecha, con un puerto multiuso de un solo sitio en el ombligo permite la resección extracorporal del intestino desde el sitio del puerto, con lo que disminuyen los días de ayuno.^{9,10}

CONCLUSIÓN

El divertículo de Meckel sintomático y la manifestación clínica de su perforación es rara en el periodo neonatal; por esto difícilmente se tiene sospecha diagnóstica de forma prequirúrgica. El proceso diagnóstico y terapéutico más adecuado es similar al de otras causas de perforación intestinal: la laparoscopia.

REFERENCIAS

1. Ruíz-Celorio M, Higuera-de la Tijera F, Pérez-Torres E. El divertículo de Meckel. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2014; 77 (2): 88-92.
2. Pun-Jaimes R, Rodríguez-Gil E. Divertículo de Meckel. Actualización. *Rev Inf Cient* 2017; 96 (6): 1164-72.
3. Urrutia Soto H, Donoso Carrasco C, Carvajal Flores O. Divertículo de Meckel sintomático en pediatría. *Andes Pediatr* 2021; 92 (1): 104-109. doi: 10.32641/andespediatr.v92i1.2470
4. Chan KW, Lee KH, Mou JW, Cheung ST, Tam YH. Laparoscopic management of complicated Meckel's diverticulum in children: 10 year review. *Surg Endosc* 2008; 22 (6): 1509-12.
5. González Guerra J, Selman Briceño C, Selman Briceño N. Actualización en diagnóstico de divertículo de Meckel como causa de hemorragia gastrointestinal. *Rev Ped Elec* 2019; 16 (1). <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2019/vol16num1/pdf/actualizacion%20diagnostico%20diverticulo%20de%20meckel%20causa%20hemorragia%20gastrointestinal.pdf>
6. Liaqat N, Mahomed A, Nayyar SI, Akhtar N, Ali S, Haider N. Perforated Meckel's diverticulum in neonates: a report of six cases and systematic review of the literature. *Ann Pediatr Surg* 2022; 18 (1): 18. doi: 10.1186/s43159-021
7. Louati H, Zouari M, Jallouli M, Dhaou MB, Zitouni H, Mhiri R. Perforated Meckel's diverticulum causing intussusception in a neonate. *J Neonatal Surg* 2017; 6 (3): 73. doi: 10.21699/jns.v6i3.568
8. Wang YJ, Wang T, Xia SL, Zhang YC, Chen WB, Li B. Perforation of Meckel's diverticulum in a very low birth weight neonate with severe pneumoperitoneum and review of literature. *Turk J Pediatr* 2019; 61 (3): 460-65. doi: 10.24953/turkjped.2019.03.025
9. Masuko T, Tanaka Y, Kawashima H, Amano H. Laparoscopia diagnóstica para el divertículo de Meckel perforado neonatal. *Cirugía de acceso mínimo. J Minim Access Surg* 2016; 12 (1): 71-2. doi: 10.4103/0972-9941.158150.
10. Rainer Poley J, Thielen TE, Pence JC. Bleeding Meckel's diverticulum in a 4-month-old infant: Treatment with laparoscopic diverticulectomy. A case report and review of the literature. *Clin Exp Gastroenterol* 2009; 2: 37-40. doi: 10.2147/ceg.s3792.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2845>

Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano con mutación en el gen fosfolipasa gama 2 (PLCG2) y defectos de la inmunidad

Very early onset inflammatory bowel disease with phospholipase C gamma 2 gene mutation (PLCG2) and immune deficiency.

Celso Tomás Corcuera Delgado,¹ Alfonso Gilberto Ramírez Ristori,¹ Francisco Gutiérrez Méndez,¹ Saúl Oswaldo Lugo Reyes,² Marco Antonio Yamazaki Nakashimada²

RESUMEN CLÍNICO

Lactante femenina de 15 meses de edad, que inició de manera súbita a los 11 meses con astenia, adinamia y vómito de contenido gastroalimentario; posteriormente se percibió somnolienta e irritable. A su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría se encontró: Glasgow de 7, acrocianosis, quejido espiratorio e hipoxemia del 80%. A la exploración física llamó la atención el gasto en pozos de café, distensión abdominal y ausencia de ruidos peristálticos, con datos de respuesta inflamatoria sistémica y fiebre, por lo que se inició tratamiento de choque mixto (séptico de foco abdominal e hipovolémico).

El ultrasonido abdominal reportó líquido libre en la cavidad, dilatación de las asas intestinales y el colon, y dos fisuras en la región anal, por lo que se procedió a la laparotomía exploradora en la que se evidenció: salida de líquido peritoneal seroso abundante, asas intestinales con isquemia generalizada secundaria a choque y mesenterio con abundantes ganglios linfáticos. Ingresó a la unidad de terapia intensiva con insuficiencia multiorgánica, tiempos de coagulación prolongados y concentración elevada de dímero D. Evolucionó con anuria, por lo que se inició tratamiento sustitutivo renal lento, continuo al inicio y, posteriormente, hemodiálisis convencional.

¹ Departamento de Patología.

² Servicio de Inmunología.

Instituto Nacional de Pediatría, Cuidad de México.

ORDICD

<http://orcid.org/0000-0002-3565-9724>

<http://orcid.org/0009-0004-1118-0497>

Recibido: 16 de noviembre de 2023

Aceptado: 17 de noviembre de 2023

Correspondencia

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori
alfonso.ristori.ap@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Corcuera-Delgado CT, Ramírez-Ristori AG, Gutiérrez Méndez F, Lugo-Reyes SO, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano con mutación en el gen fosfolipasa gama 2 (PLCG2) y defectos de la inmunidad. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 450-460.

La paciente tuvo diversos eventos documentados de dermatitis ampollosa de difícil control, complicadas con sangrado; además, durante su hospitalización se informó un episodio de hipotermia de 32 °C inducido por exposición a ambiente frío durante la resonancia magnética, que desapareció con la aplicación de calor.

Continuó con evacuaciones diarreicas hemorrágicas, por lo que se llevó a cabo enteroscopia diagnóstica, que reportó pancolitis exudativa; se obtuvieron biopsias de colon ascendente, transverso, descendente y recto. Se encontraron hallazgos de enfermedad inflamatoria intestinal (calprotectina positiva), y se inició tratamiento inmunosupresor con pulsos de corticosteroide, ciclosporina y mesalazina.

Durante el último mes se aisló *K. pneumoniae* en lúmenes de catéteres y en sangre periférica. Se encontraba en tratamiento con meropenem; posteriormente, se agregó piperacilina-tazobactam por procalcitonina en 3340 ng/mL.

Fue valorada por personal del servicio de Inmunología por sospecha de error innato de la inmunidad, debido a infección grave y enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano.

Continuó con eventos de sangrado abundante, constantes y anemizantes por el tubo digestivo (hematoquecia franca) y mediante el catéter Maharkar, además de ampollas hemorrágicas con datos de coagulación intravascular diseminada. Tuvo mala evolución con deterioro clínico y muerte, por lo que se decidió solicitar el estudio *postmortem* y efectuar el exoma en la Unidad de Investigación de Inmunodeficiencia.

COMENTARIO CLÍNICO

Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Se sospechó púrpura trombocitopénica trombótica por los siguientes criterios: fiebre, lesión renal, alteraciones neurológicas, anemia microangiopática y trombocitopenia; se realizaron dos determinaciones de la enzima ADAMTS13, con valor del 48% y en el último reporte del 0%, con anticuerpos IgG contra ADAMTS 13 en 4.85, considerados negativos. Con estos datos se descartó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica congénita (síndrome de Upshaw-Schülman).

Respecto al seguimiento para los estudios de autoinmunidad y error innato de la inmunidad, se detectó un anticoagulante lúpico en 1.2 y se comentó que dicho valor correspondía a la zona gris, puesto que el perfil de anticuerpos antifosfolipídicos puede reportarse positivo de forma transitoria, secundario a un proceso infeccioso. Otro razonamiento, que fue descartado, fue la posibilidad de algún síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia. Esta enfermedad se sospechó con base en la positividad repetida de anticoagulante lúpico con tiempos prolongados y sangrado gastrointestinal grave; sin embargo, no se documentó con la coexistencia de anticuerpos antiprotrombina en caso de algún origen autoinmunitario. También es importante destacar que un proceso infeccioso puede actuar como desencadenante de esta enfermedad. Debido al cuadro clínico y edad de la paciente, habiendo descartado su origen infeccioso y alguna neoplasia, se consideró probable un error innato de la inmunidad.¹

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Celso Tomás Corcuera Delgado, Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Francisco Gutiérrez Méndez

Antes del fallecimiento y realización del estudio *posmortem*, se documentó la histología del tubo digestivo por endoscopia: en el cuerpo y antro gástricos se encontró un patrón de apoptosis-lesión epitelial intensa y fuera de proporción con la actividad inflamatoria, mostrando similitud con la enfermedad de injerto contra huésped. Además, se observó dilatación glandular con atenuación y cambios epiteliales reactivos de naturaleza regenerativa, con microabscesos glandulares de neutrófilos y restos apoptóticos; también, ocasionales linfocitos y neutrófilos intraepiteliales, sin evidencia de eosinófilos ni células plasmáticas. **Figura 1**

La biopsia de intestino delgado mostró arquitectura conservada sin atrofia, con inflamación crónica activa y difusa, pero la cantidad de células plasmáticas era reducida. El colon transverso y el descendente exhibieron hiperplasia linfoide

y formación de úlceras agudas. En el recto la afectación fue mínima.

Al realizar la autopsia se documentó: aspecto externo con ictericia y extensas lesiones purpúricas, y equimosis generalizadas en todos los segmentos, acentuadas en el tórax anterior. En los arcos costales, las extremidades superiores e inferior derecha se observaron colecciones subdérmicas de sangre; en el lado derecho, en la cadera y el muslo, se encontró una flictena colapsada de 10 cm de diámetro, rodeada de equimosis, parcialmente desprendida.

El examen histológico mostró enterocolitis crónica activa difusa con hiperplasia linfoide y formación de úlceras agudas, sin evidencia de granulomas (**Figura 2**). El tejido linfoide residual, tanto en las áreas intestinales conservadas como en las afectadas, carecía de linfocitos B; respecto a la población de células T, aunque de manera global se encontraba disminuida, la proporción de las subpoblaciones CD4:CD8 estaba conservada. El estudio de los ganglios linfáticos fue similar (ausencia absoluta de linfocitos B), con

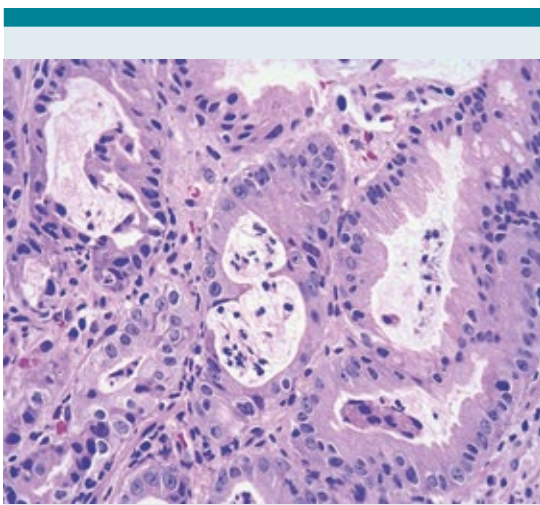


Figura 1. Cambios epiteliales regenerativos prominentes con apoptosis intensa y ocasionales microabscesos.

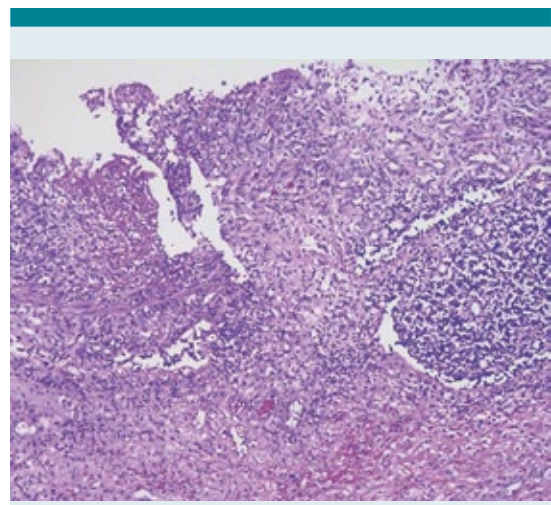


Figura 2. Mucosa de colon con inflamación aguda y crónica, ulceración e hiperplasia linfoide nodular.

subpoblaciones de linfocitos T dentro de los parámetros de referencia. **Figura 3**

El timo mostró arquitectura colapsada, con sustitución adiposa, fibrosis, depleción linfoide acentuada con sus corpúsculos de Hassall calcificados, escasos linfocitos T, con ausencia absoluta de linfocitos B y pérdida extrema de los timocitos.

En ambos riñones llamó la atención la metaplasia urotelial extensa en los conductos colectores, con pérdida total de su luz en la mayor parte de estos (**Figuras 4 y 5**), comprobada por la coexpresión de uroplaquina y citoqueratina 7

(de bajo peso molecular) en las células superficiales, y de citoqueratinas 5/6 (de alto peso molecular) en las células basales, que conllevó a la obstrucción del flujo urinario. También se encontraron pequeños trombos hialinos y de fibrina en algunos glomérulos, atrofia tubular importante en correlación con edema y fibrosis intersticial difusa; los vasos arteriales estaban dentro de parámetros normales. Los trombos de la microcirculación glomerular estaban asociados a tumefacción reactiva de las células endoteliales y en las zonas más graves a necrosis del penacho glomerular con fragmentación de los eritrocitos y proliferación del epitelio parietal.

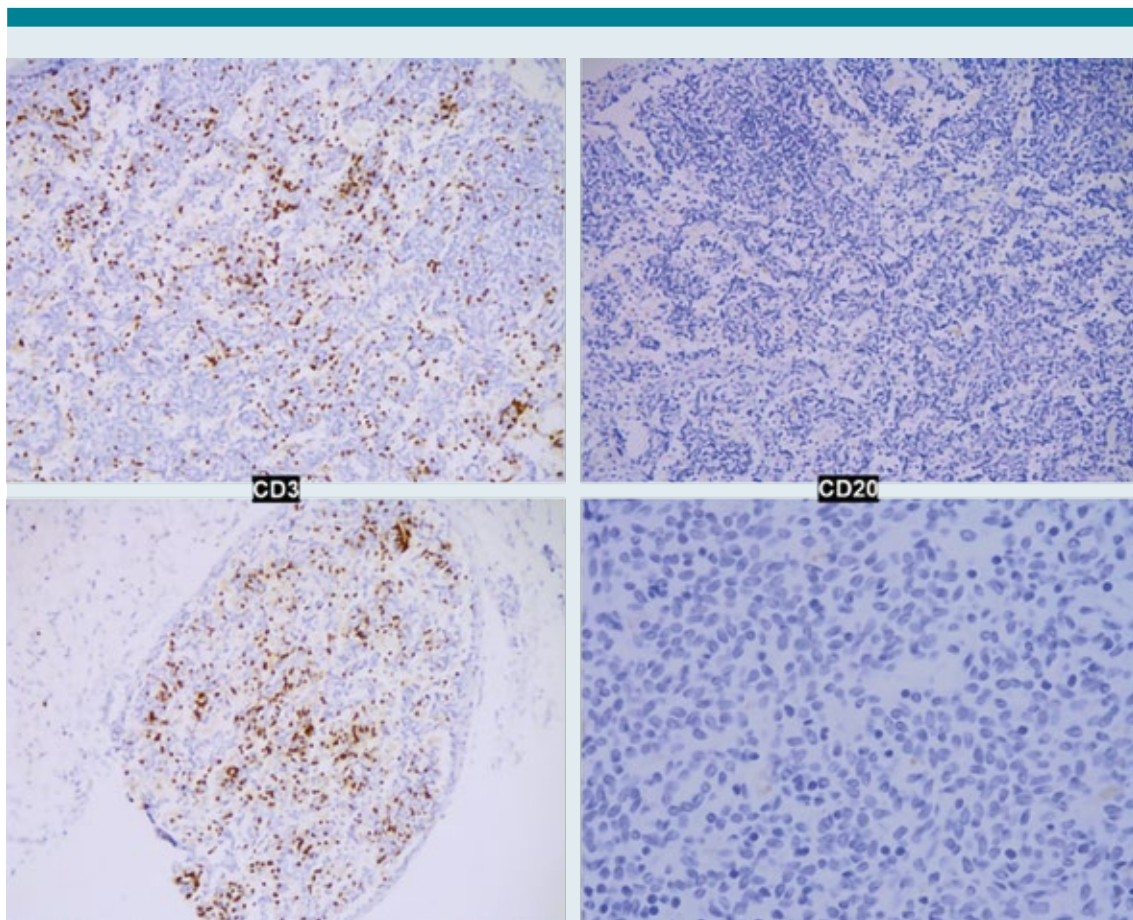


Figura 3. Análisis comparativo de poblaciones de linfocitos T y B (totalmente ausentes) en los ganglios linfáticos.

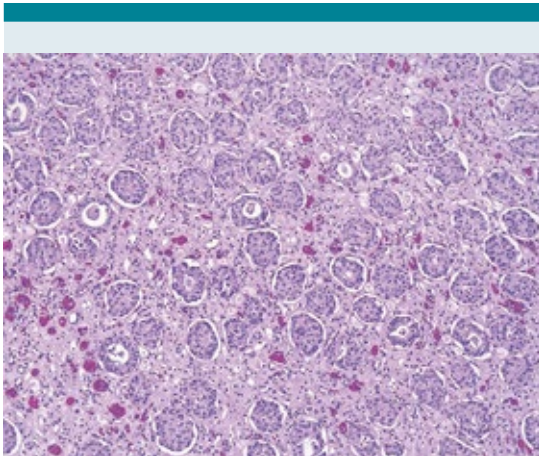


Figura 4. Metaplasia urotelial (también llamada transicional), similar al de la vejiga, confirmada con inmunomarcación.

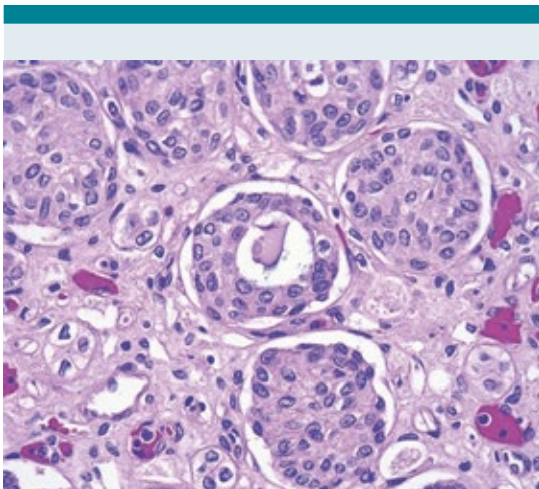


Figura 5. Acercamiento de túbulo colectores con metaplasia urotelial difusa.

El epitelio biliar de los conductos intrahepáticos mostró metaplasia con fenotipo intestinal incompleto, asociada al defecto monogénico subyacente. **Figura 6**

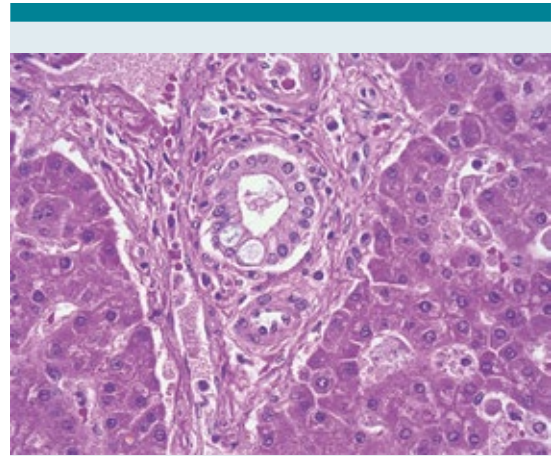


Figura 6. Metaplasia de fenotipo intestinal encontrada en los conductos biliares intrahepáticos.

Se evidenció proliferación de bacilos gramnegativos en el estómago e intestino delgado, con émbolos sépticos en el encéfalo, y se corroboró la septicemia por *Klebsiella pneumoniae* en los cultivos de pulmones, hígado, bazo, placas de Peyer, líquido cefalorraquídeo, sangre y piel. Se encontró hemofagocitosis en la médula ósea con fenómenos regenerativos. Además, el encéfalo mostró peso menor al esperado para edad y talla, con atrofia cortical marcada.

Se identificaron algunos hallazgos relacionados con el tratamiento: pancreatitis subaguda con esteatonecrosis multifocal (antecedente de tratamiento con metilprednisolona durante dos meses); colestasis hepática canalicular y hepatocelular de predominio en la zona 3 asociada con necrosis multifocal de hepatocitos (antecedente de nutrición parenteral total; tromboembolia pulmonar bilateral de material extraño (quirúrgico) con inflamación crónica (historia clínica de cateterismos múltiples); enfisema pulmonar intersticial bilateral y atelectasia del lóbulo inferior del pulmón izquierdo (antecedente de ventilación mecánica asistida y laringotraqueí-

tis crónica erosiva (antecedente de intubación orotraqueal).

Algunos datos anatómicos de choque mixto (séptico e hipovolémico), a los que se atribuyó la causa anatómica de fallecimiento, incluyeron encefalopatía hipóxico-isquémica, daño alveolar difuso en fase exudativa (membranas hialinas), miopatía hipóxico-isquémica multivisceral (corazón, tubo digestivo, vejiga) y necrosis tubular renal aguda isquémica con cambios regenerativos.

DISCUSIÓN

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Celso Tomás Corcuera Delgado, Saúl Oswaldo Lugo Reyes

El límite de edad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (VEO-IBD, por sus siglas en inglés) se define, actualmente, con manifestaciones clínicas y diagnóstico antes de los 6 años de edad. Esto se debe al aumento de las causas monogénicas de la VEO-IBD antes de los 6 años comparada con la diagnosticada en edades más avanzadas, aunque esta definición continúa evolucionando con el aumento del conocimiento. Una subcategoría de la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano es la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio durante la infancia, que incluye a los pacientes diagnosticados antes de los 2 años de edad. Algunos autores subcategorizan, además, a la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio neonatal, que aparece dentro de los primeros 27 días de vida.²

El curso de la enfermedad en esta población puede ser más grave y resistente al tratamiento comparada con niños mayores y adultos. Incluso estos pacientes pueden expresar un fenotipo distinto. La enfermedad agresiva y la temprana edad de inicio apuntan a una contribución genómica más significativa de la enfermedad comparada con la herencia poligénica observada

en las poblaciones mayores. Se han identificado defectos monogénicos o mendelianos,³ incluidos los genes implicados en la inmunodeficiencia primaria y los procesos de barrera intestinal, principalmente en niños con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. Estos hallazgos han llevado a terapias dirigidas efectivas. Por lo dicho, todos los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano deben evaluarse de forma extensa, desde la perspectiva de inmunidad y genética, pues puede sugerir un signo temprano de inmunodeficiencia.⁴

Los hallazgos clínicos asociados con antecedentes de enfermedad de inicio infantil, enfermedad perianal, antecedentes de infección y asociación con otras alteraciones autoinmunes deberían desencadenar la preocupación por defectos genéticos.

Existen diversos tipos de inmunodeficiencias y defectos de células epiteliales que pueden asociarse con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. Las diferentes vías inmunitarias funcionales y las inmunodeficiencias subyacentes o trastornos genéticos identificadas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano incluyen: función de barrera epitelial intestinal, destrucción bacteriana de fagocitos, vías inflamatorias hiperinmunes o autoinmunes, además del desarrollo y función del sistema inmune adaptativo.⁵

La superficie epitelial es la primera línea de defensa del huésped. La barrera intestinal es necesaria para mantener la separación física entre las bacterias comensales y el sistema inmune del huésped; por lo tanto, cualquier ruptura en esta defensa provoca inflamación intestinal crónica. El aumento de la translocación de bacterias o la translocación de bacterias inapropiadas, como es el caso de la disbiosis, conduce a un bucle inflamatorio.

Las mutaciones homocigotas de pérdida de la función en el ligando IL10 y los receptores IL10RA e IL10RB fueron los primeros genes identificados como causantes de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. Se asocian con inflamación intestinal severa, particularmente en la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano neonatal o infantil, con un fenotipo de enterocolitis grave, foliculitis y enfermedad perianal.

Diversas variantes genéticas pueden alterar el desarrollo y la función de las células inmunes adaptativas de una manera intrínseca o extrínseca celular. Los estudios de laboratorio muestran aumento de las células T oligoclonales y disminución de las células B, y la histología puede revelar una apariencia de injerto intestinal contra huésped, incluida la apoptosis de cripta.

Los defectos en el desarrollo de las células B conducen a ausencia de células B maduras circulantes y producción de anticuerpos, que se han relacionado con algún fenotipo de enfermedad inflamatoria intestinal. La relación entre los defectos de las células B y la enfermedad intestinal puede reflejar cambios en el microbioma debido a la falta de presión selectiva, la alteración de la tolerancia inmune, el aumento de la translocación microbiana, la señalización afectada dentro del conducto gastrointestinal o la estimulación de respuesta aberrante debido a la infección activa.

La frecuencia de defectos de un solo gen (monogénica) que causan enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano es del 15 al 20%. Por lo tanto, las estrategias actuales se centran en identificar este subconjunto de niños.

Los aspectos importantes de la historia clínica incluyen: edad de inicio (la edad de inicio más temprana se asocia con mayor frecuencia de causas monogénicas), antecedentes de dermatitis, infecciones significativas y autoinmunidad,

y son decisivas para establecer el diagnóstico diferencial.

El examen físico es fundamental y debe centrarse en los signos agudos de la enfermedad (palidez y abdomen sensible). También es importante evaluar, específicamente, la enfermedad perianal.

Deben llevarse a cabo estudios de laboratorio integrales de referencia, por ejemplo: biometría hemática y perfil metabólico completos, y determinación de marcadores inflamatorios. Los estudios inmunológicos iniciales incluyen la evaluación de la inmunidad humoral y deficiencia de anticuerpos. Estos estudios pueden detectar deficiencias selectivas de anticuerpos (IgA o agammaglobulinemia que conduce a la deficiencia de células B maduras y ausencia de IgM, IgG e IgA, o los defectos combinados de células T y células B). Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano deben determinarse las concentraciones de IgG, IgA, IgM e IgE, y títulos de vacunas (si el niño tiene la edad suficiente de haberse inmunizado), que buscarán defectos de memoria inmunológica.

Los análisis de subconjuntos de linfocitos pueden ser informativos. Esto es particularmente crítico, porque si bien la mayor parte de los defectos monogénicos conocidos tienen un fenotipo inmunológico demostrable, los hallazgos clave en cada enfermedad son diversos. Estos estudios pueden detectar defectos de células T mediante la evaluación de frecuencias de subconjuntos de células T, maduración de células B mediante la identificación y frecuencia de células B de memoria conmutada y defectos combinados. Incluso deben detectarse los defectos en la destrucción citolítica, incluidos los genes de linfocitosis hemofagocítica.

La endoscopia y la colonoscopia en asociación con la histopatología siguen siendo el estudio de referencia para establecer el diagnóstico. Los

principales hallazgos morfológicos incluyen: criptitis aguda neutrofílica con formación de abscesos, fenómeno de apoptosis acentuado (similar a la enfermedad de injerto contra huésped), daño crónico de la mucosa (distorsión arquitectural y glandular, con desprendimiento de criptas) e inflamación crónica de proporción variable (desde hiperplasia nodular linfoide, disminución o ausencia de linfocitos B y depleción de células plasmáticas), a veces con formación de un patrón con abundantes eosinófilos, incluso un patrón granulomatoso no necrosante.⁶

Aunque la evaluación anterior es decisiva para determinar la extensión de la enfermedad e identificar el inmunofenotipo, la secuenciación genética suele ser necesaria para detectar las formas monogénicas específicas o confirmar un defecto sospechoso.

Puede detectarse con el estudio de secuenciación completa del exoma (WES) o secuenciación del genoma completo (WGS) una variante que no ha sido previamente validada como causal (conocida como variante de significado desconocido) y es necesaria una investigación adicional. Como parte de la investigación, el modo de herencia es crítico, por lo que el análisis debe incluir la evaluación de ambos padres.

Las mutaciones en el gen de fosfolipasa C gamma 2 (*PLCG2*) pueden asociarse con diversas enfermedades: desde alergia e inmunodeficiencia hasta la autoinmunidad y autoinflamación.⁷ Es importante destacar que el fenotipo de nuestra paciente no coincide con lo reportado en la bibliografía.

El gen *PLCG2*, también llamado fosfolipasa C gamma 2, se localiza en 16q23.3, y la proteína codificada está integrada por los dominios PH – EF – TIM-X – spPH – nSH2 – cSH2 – spPH – TIM-Y – C2; de éstos, los dominios nSH2, cSH2 y SH3 forman un complejo necesario y suficiente para ejercer un efecto autorregulatorio en el

sistema inmune, y forma parte de las cadenas de señalización mediadas por fosfatidil-inositol a través de su interacción con Syk Btk, Lyn, Vav y Rac2. Las mutaciones de efecto patogénico (casi todas consisten en mutaciones de tipo *missense* o deleciones en los exones 19 -22, y corresponden a los dominios cSH2 y SH3) se asocian con diferentes fenotipos patológicos actualmente clasificados en cuatro diagnósticos: 1) deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociadas con *PLCG2* (PLAID), 2) autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria relacionadas con *PLCG2* (APLAID), 3) síndrome autoinflamatorio frío familiar 3 (FCAS3) y 4) inmunodeficiencia común variable (CVID), aunque recientemente se ha propuesto llamarles “deficiencias de *PLCG2*”, debido a la variabilidad en su manifestación, que incluye, pero no está restringido a: disminución en la cantidad de células B, agammaglobulinemia y otras manifestaciones de inmunodeficiencia y autoinflamación. Debido a la amplia gama de funciones de *PLCG2*, otras afectaciones causadas por su mutación incluyen la resistencia o vulnerabilidad conferidas a la enfermedad de Alzheimer, debido a su capacidad de modificar la cantidad de proteína Tau que la microglía afectada es capaz de metabolizar, y puede tener participación importante en el origen de algunas neoplasias sólidas.⁷⁻¹⁰

La fosfolipasa C es una enzima importante en el metabolismo de los fosfoinosítidos. *PLCγ*, codificado por *PLCG2*, es una isoenzima de tipo fosfolipasa C que participa en la regulación del desarrollo y función de las células hematopoyéticas. Los fenotipos asociados con las variantes patogénicas de *PLCG2* se informaron por primera vez en 2012 e incluyen la deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, y autoinflamación y deficiencia de anticuerpos asociada con *PLCγ2* y desregulación inmune (APLAID) causadas por deleciones heterocigotas en el marco o las variantes patogénicas sin sentido, respectivamente. La desregulación

del sistema inmune y diversas formas de inflamación son características comunes de estas deficiencias inmunitarias primarias. Además, la fosfolipasa C desempeña un papel importante en la diferenciación de queratinocitos y la adhesión celular a través de la regulación de proteína-cinasa. Considerando la asociación de la activación de proteína-cinasa con la alteración de las proteínas desmosómicas y la pérdida de adhesión celular, es plausible que la activación de PKC inducida por las variantes patogénicas del gen *PLCG2* provoca la pérdida de adhesión celular, lo que resulta en acantólisis.¹¹

Las mutaciones monoalélicas en *PLCG2* se asocian con inmunodeficiencia humoral variable y desregulación inmunitaria en los síndromes de deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, y autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*. Las alteraciones de las células B observadas en los pacientes con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2* son variables, desde pacientes con bajas concentraciones de células B hasta ausencia de células B. Los pocos datos disponibles de los defectos del linaje de células B en pacientes con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2* no permiten extraer conclusiones firmes de los mecanismos moleculares precisos que subyacen a la deficiencia humoral.¹²

También se ha reportado que los defectos del gen *PLCG2* causan desórdenes funcionales en la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), que conllevan al retraso en el desarrollo de los linfocitos B y disminución en la producción de anticuerpos.¹³

Las mutaciones de *PLCG2*, responsables de la deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, son delecciones que interrumpen el dominio cSH2 de la isoenzima PLC γ 2, lo que resulta en aumento de

la actividad de fosfolipasa constitutiva; a pesar de ello, los pacientes tienen disminución en la transducción de señales mediadas por PLC γ 2 a temperatura fisiológica (probablemente por retroalimentación negativa a la ganancia constitutiva). En cambio, las mutaciones *PLCG2* en pacientes con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2* son de sentido erróneo (*missense*) con ganancia funcional, que generan un sitio adicional de fosforilación, lo que disminuye el umbral de activación de PLC γ 2 (por afectación de su autoinhibición) y, por tanto, aumentan su activación.^{14,15}

En el Instituto Nacional de Pediatría de México se informó el caso de un niño de 3 años con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, genotipo heterocigoto LRG_376t1: c.2543T>C o p. (Leu848Pro), variante que curiosamente se había documentada en un paciente de ascendencia portuguesa con padres sanos y genotipos *PLCG2* normales.¹⁵

En el caso aquí descrito encontramos una variante de un solo nucleótido (SNV) tipo *missense* heterocigota en el exón 18/33 de *PLCG2* (c.1895C>T, p. Thr632Met). Muy rara (gnomAD MAF 0.000012) y patogénica (CADD Phred 34), que hasta el momento no se reportado en la bibliografía.

La metaplasia escamosa y mucinosa de la vejiga urinaria y la pelvis renal se ha descrito anteriormente asociada con irritación crónica. Sin embargo, existen pocos informes de metaplasia transicional y mucinosa que afecte la pelvis renal y los conductos colectores.^{16,17} Esta alteración recalca el potencial metaplásico del epitelio del conducto urinario. En este caso se consideró una lesión tóxica; sin embargo, no se observó ninguna lesión específica de este tipo en los túbulos colectores o conductos biliares intrahepáticos. Estas alteraciones también pueden explicarse

con base en la inflamación; es posible que las alteraciones tubulares, relacionadas con los defectos hiperinflamatorios y autoinflamatorios, provocaron los cambios metaplásicos. Otra posibilidad es la relación con la diálisis; no obstante, se informó un caso de metaplasia escamosa en el que los túbulos metaplásicos se relacionaban con áreas de infarto y no se especificó exactamente qué tipo de túbulos estaban afectados.¹⁶

También se ha informado transformación urotelial intrarrenal después de la obstrucción o lesiones isquémicas,^{17,18} debido a la respuesta adaptativa para asegurar una barrera eficaz durante la hidronefrosis. Como ocurre con el resto de los órganos, la respuesta adaptativa puede convertirse en un “arma de doble filo”, inicialmente protegiendo y después dañando el tejido renal. En la paciente de este caso, este tipo de alteraciones tampoco pueden explicarse por obstrucción, porque el sistema pélvico no estaba dilatado ni había evidencia histológica de inflamación en el uréter o la pelvis. La característica clínica significativa en nuestro caso fue el antecedente de choque mixto, e histológicamente fibrosis intersticial difusa en la corteza y la médula, con infiltrado leve de células inflamatorias mononucleares.

CONCLUSIONES

Este es un caso complejo que incita a profundizar en la investigación genética y clínica. El papel fisiológico de la fosfolipasa C y su isoenzima PLC γ es amplio, teniendo implicaciones de diferenciación celular tanto en linaje hematopoyético como de células epiteliales. Lo anterior explica que las mutaciones constitucionales de línea germinal del gen *PLCG2* están profundamente implicadas en defectos de la inmunidad, como en este caso, y también explica, dentro del cuadro conceptual de su función, los defectos de barrera epitelial que pudimos documentar en esta autopsia. Existen todavía discrepancias con respecto a lo descrito en literatura consultada

sobre las metaplasias específicas que nosotros hallamos, contra los defectos epiteliales clásicamente relatados; sin embargo, todavía hay pocos casos publicados con mutaciones de *PLCG2* a nivel mundial, lo cual da pauta a concebir un panorama mucho más amplio de defectos epiteliales conforme se vayan recolectando reportes en la literatura. Esto mismo explica el por qué la variante que se logró documentar en nuestro caso es totalmente distinta a las ya reportadas, y no por ello es menos patogénica, dada la evolución clínica y desenlace del caso aquí descrito. También puede haber sobreposición de algunos hallazgos morfológicos que pueden estar relacionados con la enfermedad genética de base, con otras alteraciones que se pudieron adquirir de manera multifactorial en las condiciones clínicas en que evolucionó el caso, como la metaplasia urotelial y la microangiopatía trombótica en el compartimento glomerular, que bien pudo ser consecuencia del estado séptico progresivo con daño tubular secundario importante.

Considerando el contexto clínico del inicio de la enfermedad, siendo súbito en un paciente por lo demás aparentemente sano, podríamos especular que la enfermedad manifiesta como tal requiere de un evento “gatillo” que desencadena una serie continua de situaciones patológicas con detrimento progresivo, en este caso hacia el fallecimiento. Por tanto, la mutación del gen *PLCG2* debe considerarse una situación patológica importante con posibilidad de desarrollar inmunodeficiencia primaria y a su vez defectos de la diferenciación celular en distintos niveles, lo cual se aterriza claramente en la presentación de enfermedad intestinal inflamatoria de inicio muy temprano (la EII siempre se ha considerado una enfermedad multifactorial con influencias genéticas, inmunológicas y de defecto de barrera); a la inversa, sugerimos con este trabajo que la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano sea una situación patológica que infiere un defecto primario de la inmunidad, y en la cual es imprescindible la correlación del

marco clínico con los hallazgos en estudios de laboratorio y de extensión, incluyendo paneles genéticos o secuenciación del genoma y/o exoma, ya que es necesario discriminar las mutaciones puntuales como las implicadas en PLAID y APLAID.

REFERENCIAS

1. Sun YH, Nie WJ, Tian DD, Ye Q. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome in children: Three case reports and systematic review of the literature. *Lupus* 2023; 32 (10): 1211-1221. doi: 10.1177/09612033231191153.
2. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26 (6): 820-842. doi: 10.1093/ibd/izz259.
3. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23 (5): 411-422. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.411.
4. Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev* 2019; 287 (1): 162-185. doi:10.1111/imr.12726.
5. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70 (3): 389-403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567.
6. Wilkins BJ, Kelsen JR, Conrad MA. A Pattern-based Pathology Approach to Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease: Thinking Beyond Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Adv Anat Pathol* 2022; 29 (1): 62-70. doi: 10.1097/PAP.0000000000000327.
7. Tsai AP, Dong C, Lin PBC, Messenger EJ, et al. PLCG2 is associated with the inflammatory response and is induced by amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Genome Med* 2022; 14 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01022-0>
8. Magno L, Bunney TD, Mead E, Svensson F, et al. TREM2/PLCy2 signalling in immune cells: function, structural insight, and potential therapeutic modulation. *Molecular Neurodegeneration* 2021; 16 (1): 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00436-5>
9. Jackson JT, Mulazzani E, Nutt SL, Masters SL. The role of PLCy2 in immunological disorders, cancer, and neurodegeneration. *J Biol Chem* 2021; 297 (2): 100905. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100905>
10. Zhou Q, Lee GS, Brady J, Datta S, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cy2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Gen* 2012; 91 (4): 713-720. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.006>
11. Welzel T, Oefelein L, Holzer U, Müller A, et al. Variant in the PLCG2 Gene May Cause a Phenotypic Overlap of APLAID/PLAID: Case Series and Literature Review. *J Clin Med* 2022; 11 (15): 4369. doi: 10.3390/jcm11154369.
12. Park HS, Oh A, Keum CW, Lee J, et al. A novel likely pathogenic PLCG2 variant in a patient with a recurrent skin blistering disease and B-cell lymphopenia. *Eur J Med Genet* 2022; 65 (1): 104387. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104387.
13. Martín-Nalda A, Fortuny C, Rey L, Bunney TD, et al. Severe Autoinflammatory Manifestations and Antibody Deficiency Due to Novel Hypermorphic PLCG2 Mutations. *J Clin Immunol* 2020; 40 (7): 987-1000. doi: 10.1007/s10875-020-00794-7.
14. Kutukculer N, Topyildiz E, Berdeli A, Guven Bilgin B, et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): Striking clinical phenotypic overlap and difference. *Clin Case Rep* 2021; 9 (4): 2023-2031. doi: 10.1002/ccr3.3934.
15. Morán-Villaseñor E, Saez-de-Ocariz M, Torrelo A, Arostegui JI, et al. Expanding the clinical features of autoinflammation and phospholipase Cy2-associated antibody deficiency and immune dysregulation by description of a novel patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (12): 2334-2339. doi: 10.1111/jdv.15918.
16. Verani RR. Transitional and mucous metaplasia of the renal collecting ducts and renal papilla. *Am J Surg Pathol* 1987; 11 (1): 83-4. doi: 10.1097/00000478-198701000-00012.
17. Huang WY, Rosen S. Intrarenal urothelial transformation after obstruction: a novel metaplasia. *Kidney Int* 2012; 82 (4): 377-9. doi: 10.1038/ki.2012.153.
18. Chen WY, Yang JL, Wu YH, Li LC, et al. IL-33/ST2 axis mediates hyperplasia of intrarenal urothelium in obstructive renal injury. *Exp Mol Med* 2018; 50 (4): 1-11. doi: 10.1038/s12276-018-0047-8.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2697>

Omega-3/omega-6 fatty acids: Effects on growth and neurodevelopment of the fetus and preterm infant. A narrative review.

Ácidos grasos omega-3/omega-6: efectos en el crecimiento y neurodesarrollo del feto y del recién nacido prematuro. Una revisión narrativa

Giulio Perrotta

Abstract

BACKGROUND: Fatty acids of the omega-3/omega-6 groups are used in cases of pregnancy, lactation and preterm birth. In recent decades, pediatrics has been trying to find out whether the use of omega-3/omega-6 has effects on human growth and neurodevelopment.

MATERIALS AND METHODS: A total of 44 original articles on the topic of omega-3/omega-6 and human growth and nutrition, in gynecology and pediatrics have been selected on PubMed from January 1979 until March 2023.

RESULTS: Significant critical issues emerged regarding published studies, despite encouraging evidence on the usefulness of omega-3/omega-6 used in pregnancy, lactation, states of malnutrition, and inflammatory processes, while data on the efficacy of use in fetal, neonatal, and pediatric patients are conflicting. Critical structural and functional issues emerge in the studies that may call into question the validity of the results.

CONCLUSIONS: The data are encouraging and suggest that certain aspects of the type of administration and dosages of omega-3/omega-6 fatty acid supplementation should be investigated further to help demonstrate the clinical validity of such prescriptions, especially in terms of gestational maturation, growth, and human nutrition in clinical practice in Gynecology and Pediatrics.

KEYWORDS: Docosahexaenoic acid; Thymnodonic or eicosapentaenoic acid; Omega-3; Omega-6; Fetus; Preterm; Infant; Dietary supplement.

Resumen

ANTECEDENTES: Los ácidos grasos omega-3/omega-6 se prescriben durante el embarazo, la lactancia y en paciente con parto prematuro. En las últimas décadas se ha intentado averiguar si la indicación de omega-3/omega-6 tiene efectos en el crecimiento y el neurodesarrollo en humanos.

Department of Clinical and Specialty Sciences (DISCO), Marche Polytechnic University, Salesi Children's Hospital.

Received: 20 May 2023

Accepted: 17 October 2023

Correspondence

Giulio Perrotta
giulio.perrotta@pm.univpm.it

This article should be cited as: Perrotta G. Omega-3/omega-6 fatty acids: the effects on the growth and neurodevelopment of the fetus during pregnancy and preterm infant. A narrative review. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 461-473.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se revisaron artículos originales relacionados con omega-3/omega-6, crecimiento y nutrición en humanos, en pacientes atendidos en los servicios de Ginecología y Pediatría. La revisión de artículos se llevó a cabo en la base de datos de PubMed, desde enero de 1979 hasta marzo de 2023.

RESULTADOS: Se encontraron 44 artículos relacionados con el tema. Surgieron importantes cuestiones críticas respecto a los estudios publicados, a pesar de la evidencia alentadora de la utilidad de los omega-3/omega-6 durante el embarazo, la lactancia, los estados de desnutrición y los procesos inflamatorios, mientras que los datos de la eficacia en el feto, neonatal, y los pacientes pediátricos son conflictivos. En los estudios surgen preguntas estructurales y funcionales que pueden poner en duda la validez de los resultados.

CONCLUSIONES: Los datos son alentadores y sugieren que ciertos aspectos respecto al tipo de administración y dosis de suplementación con ácidos grasos omega-3/omega-6 deben investigarse a mayor detalle para demostrar la validez clínica de dichas prescripciones, especialmente en términos de maduración gestacional, crecimiento y nutrición humana en la práctica clínica en Ginecología y Pediatría.

PALABRAS CLAVE: Ácido docosahexaenoico; Ácido eicosapentaenoico; Omega 3; Omega-6; Feto; Prematuro; Niño; Suplemento dietético.

BACKGROUND

Omega-3/Omega-6

Fatty acids are aliphatic monocarboxylic acids derived from or contained in esterified form in a vegetable or animal fat, oil, or wax, and are divided into short-chain (SCFA), medium-chain (MCFA), long-chain (LCFA), or very long chain (VLCFA), depending on the number of carbon atoms present.¹ α -linoleic acid (ALA), cervonic or docosahexaenoic acid (DHA), and thymnodonic or eicosapentaenoic acid (EPA) are among the major fatty acids of the omega-3 group, which, together with arachidonic acid (AA) of the omega-6 group, are generally considered to be potent anti-inflammatory antioxidants and immunomodulators, which are especially important for brain development, cognitive performance, and the immune system²⁻³ and if deficient during pregnancy or lactation can have adverse effects on the unborn child.⁴⁻⁵ Specifically, several sources of information sug-

gest that humans evolved on a diet with a ratio of omega-6 to omega-3 essential fatty acids (EFAs) of ~ 1 , whereas in Western diets the ratio is 15/1-16.7/1. Western diets are deficient in omega-3 fatty acids and have excessive amounts of omega-6 fatty acids compared with the diet on which humans evolved and their genetic patterns were established. Excessive amounts of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and a very high omega-6/omega-3 ratio, as found in current Western diets, promote the pathogenesis of many diseases, including cardiovascular disease, cancer, and inflammatory and autoimmune diseases, while increased levels of omega-3 PUFAs (a low omega-6/omega-3 ratio) cause suppressive effects.²

Fatty acids belonging to the omega-3 group (such as ALA and AA)⁶ and omega-9 group (such as OLA)⁷ should also be juxtaposed with the omega-3 group, again for their antioxidant and anti-inflammatory properties. Introductory sources can be both animal (animal oils and



fats, fish oil, especially cod liver, herring and oily fish, salmon, and in lesser amounts in cod, trout, and human milk⁸ and plant sources (corn seed oil, sunflower oil, nuts, transgenic *Camelina sativa* seed oil (CSOs),⁹⁻¹⁰ blueberries,¹¹ and microalgae,¹² both in natural and synthetic forms. In particular, n-3 PUFAs of marine and plant origin have different effects on erythrocyte fatty acid composition and regulation of glycolipid metabolism.¹³

However, the exact dose to be administered has not been determined, although there are studies that emphasize both personalization of therapy (as is the case with individuals with obesity, who may be affected by different assimilation/absorption due to their clinical condition)¹⁴ and use at night, in that in the absence of dietary intake of EPA and DHA, circulating levels of these fatty acids decrease during the nighttime period and reach their lowest point in the morning, and therefore, overnight consumption of n-3 PUFAs, which counteracts this pattern, may have functional significance.¹⁵ One study went on to focus on the assumption that omega-3 (n-3) fatty acid (FA) supplements increase blood concentrations of EPA and DHA and that most supplements on the market are esterified to triglycerides (TG) or ethyl esters (EE), which limits their absorption and may cause gastrointestinal side effects. Specifically, the 24-hour plasma EPA values were ~2-fold and ~1-fold higher after esterification than the EE and TG forms of n-3 FA, respectively ($P \leq 0.0027$). The effects of the EE and TG treatments did not differ. The 3 supplements had similar side effects of belching, dysgeusia, abdominal discomfort, nausea, and bloating. With this in mind, and intending to compare the 24-hour plasma concentrations of EPA, DHA, and EPA+DHA when provided esterified in monoglycerides (MAG), this study showed that the plasma concentration of n-3 FA in adults is higher after acute supplementation with n-3 FA esterified in MAG than in EE or TG, suggesting that with a lower dose of n-3 FA MAG,

the plasma concentrations of n-3 FA achieved are similar to those achieved after higher doses of n-3 FA esterified in EE or TG.¹⁶

Omega-3/omega-6 and pregnancy

In the literature, supplementation of these fatty acids is so often linked to increased weight gain (of the gestating mother) and a better fetal growth/duration of gestation ratio,¹⁷⁻²⁰ although there is no lack of contrary studies.²¹ Discordance there is, on the other hand, concerning the risk of preterm birth in case of their deficiency: some studies affirm the lack of correlation,^{20,22} while others confirm both the risk of preterm birth and placental damage.²³ However, it was also found that: preterm birth < 37 weeks and early delivery < 34 weeks were reduced in women receiving omega-3 LCPUFAs compared with those not receiving omega-3 LCPUFAs; the risk of perinatal death and admission to neonatal care was probably reduced; the risk of low birth weight (LBW) infants was reduced; the risk of large for gestational age (LGA) infants was slightly increased with omega-3 LCPUFA supplementation. Thus, it was shown that omega-3 LCPUFA supplementation during pregnancy is an effective strategy to reduce the incidence of preterm births, although it probably increases the incidence of post-term pregnancies.²⁴

Another study claims that maternal DHA supplementation in pregnancy can reduce placental inflammation and differentially modulate nutrient transport capacity in the placenta, mitigating the adverse effects of maternal obesity on placental function,²⁵ while another study states that DHA supplementation has no significant impact on the neurological development of offspring at 12 months of age,²⁶ unless there is combined DHA/Choline supplementation and this affects the neurological development of the hippocampus²⁷ (however, this statement refers only to the "rat" animal model and thus may be considered for possible future studies in human models).

Omega-3/omega-6 and preterm

Concerning neurological and cognitive development, one study found that AA and DHA supplementation, at low doses, results in no improvement [21], while high doses of DHA/EPA can cause serious damage, inducing preterm delivery, prolonged gestation, and hemorrhagic episodes.²⁸

Preterm infants who miss the peak period of DHA accretion in the brain during the last trimester of pregnancy (being an important component of neural lipids that accumulate in brain tissue during development),²⁹ precisely because of their clinical condition also exhibit altered gut microbial composition, partly compensated by omega-3 supplementation, which prompted in the next two weeks by dietary supplementation result in the increase of short-chain fatty acid-producing bacteria (SCFA), such as Bacteroides, Enterobacteriaceae, Veillonella, Streptococcus, and Clostridium.³⁰

Recent studies, again in the premature, have then shown that supplementation of DHA, and also in some cases AA, in a combined DHA/AA ratio,³¹ significantly improves infant psychomotor and visual development (but without significant effects on global IQ assessed in later years of life.³² It also improves the cognitive function of attention³³ but not concerning language.³⁴

Also, in premature, fatty acid administration can limit retinopathic damage³⁵ and prevent necrotizing enterocolitis,³⁶ but does not seem to improve already manifested allergic symptoms³⁷ despite having a direct correlation with the onset of allergic disease, with protective effects.³

The same argument also applies to the hypothesis of bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks postmenstrual age,³⁸ although one study states the opposite, i.e., that due to the reduction of interleukins 1-beta and 6 in serum, the intake

provides benefits on symptoms, provided the preterm is very premature.³⁹

This paper aims to verify the state of the art on the utilization of omega-3/omega-6 type fatty acids, either through diet or supplementation by supplementation, in the preterm maternal and neonatal population to assess the impact on the health of pregnant women and outcomes on the growth and neurodevelopment of the preterm infant.

MATERIALS AND METHODS

We searched in PubMed until March 30, 2023, for meta-analyses, clinical trials and randomized controlled trials, using the keywords “omega-3/omega-6 fatty acids”, “DHA/EPA/ALA/AA”, “pregnancy”, the fetus” and “pre-term”, content on the abstract and title have been selected 10,675 useful results, of which 44 original articles were used for the present review as they focused on the topics of growth and neurodevelopment. A single reference (book) related to the analyzed topic from sources outside PubMed was added in the first note. Simple reviews, opinion contributions, or publications in popular volumes were excluded because they were irrelevant or redundant for this paper, and publications that did not present results or statistical samples but only research protocols and proposals, those that did not specifically address the topic of investigation, those with contradictory data, unreliable data, or otherwise with a deficient research design. The search was not limited to English-language articles. No limit was placed on the year of publication, covering the time window from January 1979 until March 2023. **Figure 1**⁴⁰

RESULTS

In the literature, the use of omega-3/omega-6 for supplementation purposes for pregnant women appears encouraging, in terms of fetal

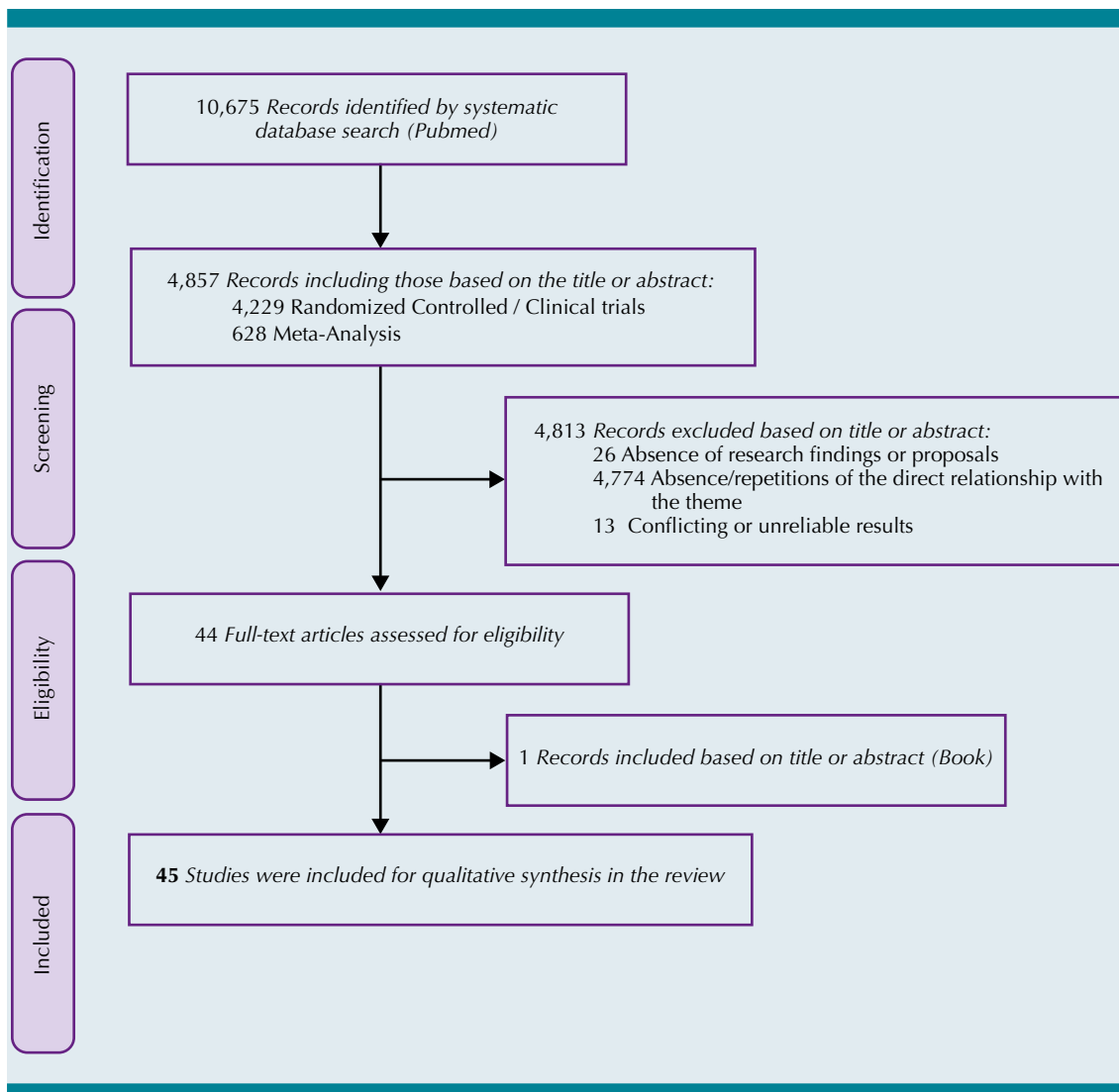


Figure 1. PRISMA flow diagram template for systematic reviews. Adapted from Matthew J. Page *et al.*⁴⁰

growth, maternal weight, and term gestation; in particular, the results show that balanced supplementation based on the patient's medical history, in addition to prescribed drug therapies, improves expected fetal growth outcomes, increasing maternal weight by 5% to 20%, as well as promoting full-term gestation with lower risk of preterm or at-risk births, although there are studies with outcomes to the contrary

or otherwise claiming limited benefits in these terms. Differently, however, is the case with preterm infants (with a better health impact if the infant has a gestational age of less than 28 weeks), which although there is encouraging data regarding improvement in certain clinical conditions, such as nonchronic retinopathy damage, bronchopulmonary dysplasia allergic diseases, and necrotizing enterocolitis, due to

the reduction of serum interleukin 1-beta and 6, do not appear to be significantly impacting the neurodevelopment of the infant at 2, 4, and 6 years of age, except with interesting results on the improvement of psychomotor, visual, and cognitive-attentive areas. Further studies then concern the hypothesis of nighttime intake of fatty acids (to the detriment of daytime schedules), the use of alternative sources to animal fats (thus plant-based), and interactions with the gut microbiota/microbiome, which open the door to interesting future scenarios that are certainly encouraging and exciting. **Table 1**

DISCUSSION AND LIMITATIONS

In the literature, the use of omega-3/omega-6 for supplementation purposes for pregnant women and preterm infants is encouraged by the positive outcomes found and the growing interest in intervening in an impactful manner on fetal growth, maternal weight, and full-term gestation, and for preterm infants to boost the chances of recovery of specific and severe clinical hypotheses. However, these exciting findings must be tempered, by several critical issues that have emerged and been noted during this analysis.

Table 1. Cohort studies (Continued on the next page)

Author (year)	Objectives	Type: n	Key results and conclusions
Liu H <i>et al.</i> (2022) ¹³	Effects of marine-derived and plant-derived omega-3 polyunsaturated fatty acids	R: 180	Perilla oil supplementation reduced FBG, while fish oil supplementation reduced TG level. PUFA n-3s of marine and plant origin have different effects on erythrocyte fatty acid composition and regulation of glycolipid metabolism.
Angoa G <i>et al.</i> (2022) ¹⁹	DHA and Very Preterm Infant Growth	R: 528	DHA positively affected the weight profile and neonatal rate of female infants and negatively affected the weight of male infants at 36 weeks of PMA.
Sun L <i>et al.</i> (2022) ²²	Omega 3 and preterm birth	Meta: 26	Omega-3 fatty acid supplementation was not associated with a reduced risk of preterm delivery compared with placebo or no treatment during pregnancy.
Simmonds LA <i>et al.</i> (2022) ²³	Omega-3 and preterm birth	R: 457	Total n-3 fatty acids in whole blood or plasma can be used to define low pregnancy status and identify women who will benefit most from n-3 LCPUFA supplementation to reduce the risk of preterm delivery.
Fisk ML <i>et al.</i> (2022) ¹⁴	Omega-3 and adipose tissue inflammation	R: 84	Reduced expression of genes responsible for fatty acid activation and metabolism may contribute to an inflammatory profile of oxylipins and limit the effects of LC n-3 PUFAs in obesity. Individualized supplementation of LC n-3 PUFAs based on obesity status may be necessary.
Miles EA <i>et al.</i> (2021) ³	DHA/AA and developing immune system	Sys: 111	LCPUFAs play a role in immune development that is of clinical importance, particularly concerning allergic sensitization and allergic manifestations including wheezing and asthma.
Lehner A <i>et al.</i> (2021) ⁴	Clinical implications of DHA/EPA supplementation on the cognitive parameters	Meta: 11	There is no statistically significant association between DHA/EPA supplementation and assessed cognitive parameters or birth weight.
Aparicio E <i>et al.</i> (2021) ⁵	DHA/EPA and pregnancy	R: 479	A high level of education, advanced age, consumption of fish and seafood, and/or not smoking are factors that influence a better omega-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) profile in both trimesters of pregnancy. Further research is needed to investigate these findings and their health consequences.

Table 1. Cohort studies (Continued on the next page)

Author (year)	Objectives	Type: n	Key results and conclusions
Chevalier L <i>et al.</i> (2021) ¹⁶	DHA/EPA and blood concentrations	R: 22	The plasma concentration of n-3 FA in adults is higher after acute supplementation with n-3 FA esterified.
Ivanisevic M <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Clinical implications of DHA/EPA supplementation on pregnancy	R: 111	Pregnancy weight gain and concentration and proportions of DHA, PUFA n-3 with a decrease in the proportion of AA, PUFA n-6 and AA/DHA ratio in maternal serum and umbilical vein serum summarize the effect of supplementation with EPA and DHA.
Monthé-Drèze C <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	Omega-3 and pregnancy	R: 72	Supplementation with n-3 PUFAs in women with overweight/obesity (OWOB) resulted in increased lean mass at birth, improved fetal growth, and longer gestation.
Hellstrom A <i>et al.</i> (2021) ³⁵	Omega-3 and Retinopathy of Prematurity (ROP)	R: 209	Enteral supplementation of AA: DHA reduced the risk of severe ROP by 50% and showed overall higher serum levels of both AA and DHA.
Bernabe-García M <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Omega 3 and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants (NEC)	R: 214	A daily dose of DHA for 14 days, starting from the first enteral feeding, can prevent NEC in preterm infants.
Khairani S <i>et al.</i> (2021) ⁴⁰	Potential use of a Curcumin-Piperine Combination as an Antimalarial Agent	Sys: 46	New information regarding the development of a curcumin-piperine combination for future malaria therapy
Hewawasam E <i>et al.</i> (2021) ³³	Omega-3 and preterm	R: 120	Enteral DHA supplementation did not result in improved attention in children born preterm at 18 months of corrected age.
Tomaszewski N <i>et al.</i> (2020) ⁴²	DHA/EPA and APOE Genotype	R: 275	The lower increase in plasma DHA/AA and EPA/AA in APOE ϵ 4/ ϵ 4 carriers after DHA supplementation reduces brain intake and affects the efficacy of DHA supplementation.
Chen H <i>et al.</i> (2020) ⁴³	DHA/EPA vs ALA on cardiometabolic disorders	Meta: 14	Dietary supplementation of EPA/DHA improved TG and HDL status but increased LDL levels compared with ALA.
Brainard JS <i>et al.</i> (2020) ⁶	Omega-3, Omega-6, and Polyunsaturated Fat for Cognition	Meta: 38	Long-chain omega-3 probably has little or no effect on new neurocognitive outcomes or cognitive impairment.
Jackson PA <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Diurnal rhythm of plasma EPA and DHA in healthy adults	R: 21	In the absence of dietary intake of EPA and DHA, circulating levels of these fatty acids decrease during the overnight period and reach their lowest point in the morning. Consumption of n-3 PUFAs at night, which counteracts this pattern, may have functional significance.
Khandelwal S <i>et al.</i> (2020) ²⁶	DHA and neurodevelopment	R: 957	Supplementing mothers during pregnancy and lactation with 400 mg/day of DHA had no impact on the neurological development of the offspring at 12 months of age.
von Schacky C <i>et al.</i> (2020) ²⁸	DHA and pregnancy	R: 680	Very high intake or levels of EPA and DHA can also produce health problems, such as bleeding, prolonged gestation, or even premature delivery.
Gawlik NR <i>et al.</i> (2020) ³⁴	Influence of DHA supplementation during pregnancy on language development across childhood	R: 726	Evidence of an effect of prenatal DHA supplementation on language abilities across childhood is negligible and could be a chance finding.

Table 1. Cohort studies (Continued on the next page)

Author (year)	Objectives	Type: n	Key results and conclusions
Marc I <i>et al.</i> (2020) ³⁸	DHA and Bronchopulmonary Dysplasia	R: 255	Among preterm breastfed infants born before 29 weeks of gestation, maternal DHA supplementation during the neonatal period did not significantly improve bronchopulmonary dysplasia-free survival at 36 weeks postmenstrual age compared with placebo.
Gunaratne AW <i>et al.</i> (2019) ³⁷	Omega-3 and symptoms of allergic disease	R: 569	High-dose DHA supplementation in infants born at <33 weeks' gestation did not alter symptoms or severity of allergic disease at 7 years or from birth to 7 years compared with standard-dose DHA.
Hsiao C-C <i>et al.</i> (2019) ³⁹	LCPUFA and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very premature infants	R: 60	In very premature infants, early administration of LE-containing fish oils significantly reduced IL-1 β and IL-6 levels in serum and BALF and was associated with a shorter duration of ventilatory support and less BPD.
Ingol TT <i>et al.</i> (2019) ²¹	DHA/AA and Growth/Adiposity	R: 377	Among children born preterm, daily supplementation with DHA + AA for 180 days produced no short-term differences in growth or adiposity compared with placebo. If DHA supplementation is implemented after the first year of life, it can be expected not to affect short-term growth or adiposity.
West AL <i>et al.</i> (2019) ⁹	DHA/EPA in CSO	R: 36	The incorporation into blood lipids of EPA and DHA consumed in the form of transgenic CSOs was equivalent to that of commercial blended fish oil (BFO) and such transgenic vegetable oils are an adequate dietary source of EPA and DHA in humans.
Yang J <i>et al.</i> (2019) ⁸	DHA/EPA and oxidative stress	M: 21	It remains controversial whether n-3 PUFAs are effective in counteracting oxidative stress. On the other hand, data suggest that n-3 PUFA supplementation may be effective in the early stages of hepatic steatosis (NAFLD), but not in patients with more severe NAFLD or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).
Schwab US <i>et al.</i> (2018) ¹⁰	Camelina Sativa Oil (CSO)	R: 79	A diet enriched in CSO improves serum lipid profile as compared with a diet enriched in FF or LF in subjects with impaired fasting glucose, with no differences in glucose metabolism or concentrations of inflammatory markers.
McNamara RK <i>et al.</i> (2018) ¹¹	Omega-3 and blueberry (BB)	R: 65	The FO and BB groups reported fewer cognitive symptoms, and the BB group showed better memory discrimination, indicating that supplementation improved cognition. The cognitive benefit in the BB group was associated with the presence of urinary anthocyanins reflecting recent BB intake but not anthocyanin metabolites. However, combined FO + BB treatment was not associated with cognitive improvement as expected.
Dawczynski C <i>et al.</i> (2018) ¹²	Omega-3 and treatment of rheumatoid arthritis (RA)	R: 38	DHA supplementation with microalgae improves disease activity in patients with RA along with a shift in the balance of AA- and DHA-derived lipid mediators toward an anti-inflammatory/pro-remedial state

Table 1. Cohort studies (Continued on the next page)

Author (year)	Objectives	Type: n	Key results and conclusions
Middleton P <i>et al.</i> (2018) ²⁴	Omega-3 fatty acid addition during pregnancy	Meta: 70	In the overall analysis, preterm delivery < 37 weeks and early delivery < 34 weeks were reduced in women receiving omega-3 LCPUFA compared with those not receiving omega-3 LCPUFA. The risk of perinatal death and hospitalization in neonatal care was likely reduced, the risk of low birth weight (LBW) infants was reduced, and the risk of infant large for gestational age (LGA) infants was slightly increased with omega-3 LCPUFA intake.
Mulder KA <i>et al.</i> (2018) ²⁹	Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment	R: 98	Inadequate DHA during gestation may impair the child's development, but it is not known whether there are any lasting effects, although maternal DHA status is positively correlated with children's performance on some tests, including language and short-term memory.
Jiang T <i>et al.</i> (2018) ³⁰	Omega-3 and infant intestinal microbiome	R: 173	A significant association was found between specific dietary fatty acid with stereospecifically numbered sn-2 position (sn-2 FA) in milk and the infant's gut microbiota between decanoic acid (C10:0), myristic acid (C14:0), stearic acid (C18:0), C16:0, AA (C20:4 n-6), DHA (C22:6 n-3) with Bacteroides, Enterobacteriaceae, Veillonella, Streptococcus, and Clostridium. These microbes were involved in SCFA production and other functions and increased significantly at 13-15 days after the start of breastfeeding.
Lager S <i>et al.</i> (2017) ²⁵	DHA and pregnancy	R: 73	Maternal DHA supplementation in pregnancy reduces placental inflammation and differentially modulates nutrient transport capacity in the placenta and may mitigate the adverse effects of maternal obesity on placental function.
Shulkin M <i>et al.</i> (2018) ³²	Omega-3 and childhood psychomotor and visual development	Meta: 38	N-3 PUFA supplementation improves childhood psychomotor and visual development, without significant effects on global IQ later in childhood.
Rajarethnem HT <i>et al.</i> (2017) ²⁷	DHA and Choline	R: 40	Combined choline and DHA supplementation during normal pregnancy improve fetal hippocampal neurodevelopment better than choline or DHA supplementation alone.
Scholtz SA <i>et al.</i> (2015) ⁴⁴	DHA/AA and FADS genotypes	R: 205	DHA reduced the AA status of homozygotes of minor alleles of both FADS SNPs but not of homozygotes of major alleles at the time of delivery. Any physiological effect of changing the DHA/AA ratio by increasing DHA intake appears to be greater in homozygotes of minor alleles of some FADS SNPs.
Schwingshackl L <i>et al.</i> (2014) ⁷	Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status	Meta: 42	The results indicate an overall risk reduction of all-cause mortality (11%), cardiovascular mortality (12%), cardiovascular events (9%), and stroke (17%) when comparing the top versus bottom third of MUFA, olive oil, oleic acid, and MUFA: SFA ratio. MUFA of mixed animal and vegetable sources per se did not yield any significant effects on these outcome parameters. However, only olive oil seems to be associated with reduced risk. Further research is necessary to evaluate specific sources of MUFA (i.e. plant vs. animal) and cardiovascular risk.

Table 1. Cohort studies (Continuation)

Author (year)	Objectives	Type: n	Key results and conclusions
Carlson SE <i>et al.</i> (2013) ²⁰	DHA and pregnancy outcomes	R: 350	Supplementation of 600 mg DHA/day in the last half of gestation resulted in longer gestation duration and larger baby size. A reduction in early preterm and very low birth weight could be important clinical and public health outcomes of DHA supplementation.
van Good SA <i>et al.</i> (2010) [31]	DHA/AA and general movements	R: 119	The overall quality of movement at 12 weeks is sensitive to maternal dietary DHA/AA ratio.
Simopoulos AP <i>et al.</i> (2002) [2]	The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids	Sys: 101	A lower ratio of omega-6/omega-3 fatty acids is more desirable to reduce the risk of many of the high-prevalence chronic diseases in Western societies, as well as in developing countries, that are exported to the rest of the world.

Meta: Meta-analysis; Sys: Systematic review; R: Randomized Study.

In fact, most of the published studies suffer from several shortcomings, both structural and functional, which emerge precisely from their research design and implementation; specifically: a) major structural deficiencies, such as frequent small sample sizes for each category evaluated; b) questionable quality of the included studies or possible conflicts of interest, for commercial reasons; c) technical errors (as in the case of the study adding curcumin to omega-3 supplementation but not taking into account the fact that it requires piperine to be activated or the lack of knowledge of the exact doses to be administered or the interaction between fatty acids, foods, and pharmacological products); d) the difficulty of reliably measuring cognitive performance in childhood patients; and e) the non-comparability of blood levels of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids; f) the possible influence of environmental and genetic factors (such as in the case of the presence of the APOEε4 -APOE4- allele that accelerates the oxidation of omega-3 polyunsaturated fatty acids -PUFAs- or in the hypothesis of the minor allele rs3834458 in FADS2 that results in lower delta-6 desaturase activity resulting in increased ALA and decreased EPA, DPA, and DHA in the blood); g) the absence of recognized and agreed international guidelines about the exact maximum administration and

dosage (effectively leaving wide discretion to the clinician or investigator); h) the pharmacological profiles that interact in the therapeutic plan with fatty acid administration; i) the quality of the fatty acids selected and administered.⁴¹⁻⁴⁶ These limitations, therefore, can significantly affect the often-agreed conclusion that studies do not show a statistically significant association between DHA/EPA supplementation and assessed cognitive parameters or birth weight, as well as may undermine the reliability of the results obtained to an alleged advantage in administering.

In the **Table 2** showed the clinical message, as the final result of the literature search.

CONCLUSION

Significant critical issues emerge concerning published studies, despite encouraging evidence regarding the usefulness of omega-3/omega-6 used during pregnancy, lactation, in states of malnutrition and inflammatory-based processes, while data regarding effective use in fetal, neonatal, and pediatric patients are conflicting. The noted structural and functional shortcomings of the samples studied lead to the inference that such correctives could ensure a better perception of the phenomenon, also taking into account

Table 2. Clinical message

Scope	Clinical message
Administration to pregnant women	The data are encouraging, but the studies are often not very robust, having small selected populations, missing data related to doses and type of administration, and administration outcomes can be explained by more robust statistical models. However, data on fetal growth, maternal weight, and term gestation appear interesting (albeit with discrepancies regarding placental damage in high-dose DHA/EPA administrations)
Administration to preterm infants	Data are often incomplete and explained by weak statistical models. There is insufficient information regarding the neurodevelopment of the preterm infant to be able to express a positive outcome with certainty, although there is no shortage of useful findings regarding improvement in the psychomotor, visual, and cognitive-attentive areas, in the absence of guidelines on the mode of administration and maximum dosage that can be administered (thus leaving wide discretion to the investigator and clinician)
Hypothesis of administration utility	The administration of fatty acids, albeit with significant variations in the mode and amount of dosing, is useful and encouraging for the treatment of certain morbid conditions, although data in these studies regarding pharmacological administrations during the study period are lacking (and thus possible co-effects cannot be discriminated): retinopathic damage, bronchopulmonary dysplasia, allergic disease, and necrotizing enterocolitis, due to the reduction in serum interleukin 1-beta and 6

that the hypothetical assumption of almost all studies is that fatty acid supplementation can have a curative effect on already active diseases, whereas in reality such prescriptions should be considered as adjuvant therapies to prevent or promote symptomatic regression, precisely because of their anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory virtues. Future research is expected to solve some critical questions with better approaches to answer how omega-3/omega-6 fatty acid supplementation can contribute to better human growth and nutrition in the clinical practice of Gynecology and Pediatrics.

REFERENCES

- Nelson DL, Cox MM. Principles of Biochemistry. Seventh Edition. Lehninger Pub. 2017.
- Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (8): 365-79. DOI: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6.
- Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients* 2021; 13: 247. DOI: 10.3390/nu13010247.
- Lehner A, Staub K, Aldakak L, Eppenberger P, et al. Impact of omega-3 fatty acid DHA and EPA supplementation in pregnant or breast-feeding women on cognitive performance of children: systematic review and meta-analysis. *In Nutr Rev* 2021; 79 (5): 585-598. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa060.
- Aparicio E, Martin-Grau C, Bedmar C, Serrat-Orus N, et al. Maternal Factors Associated with Levels of Fatty Acids, Specifically n-3 PUFA during Pregnancy: ECLIPSES Study. *Nutrients* 2021; 13 (2): 317. DOI: 10.3390/nu13020317.
- Brainard JS, Jimoh OF, Deane KH, Biswa P, et al. Omega-3, Omega-6, and Polyunsaturated Fat for Cognition: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21 (10): 1439-1450.e21. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.02.022.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014; 13: 154. DOI: 10.1186/1476-511X-13-154.
- Yang S, Lin R, Si L, Jian W, et al. Cod-Liver Oil Improves Metabolic Indices and hs-CRP Levels in Gestational Diabetes Mellitus Patients: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res* 2019; 7074042. DOI: 10.1155/2019/7074042.
- West AL, Miles EA, Lillycrop KA, Han L, et al. Postprandial incorporation of EPA and DHA from transgenic *Camelina sativa* oil into blood lipids is equivalent to that from fish oil in healthy humans. *Br J Nutr* 2019; 121 (11): 1235-1246. DOI: 10.1017/S0007114519000825.
- Schwab US, Lankinen MA, de Mello VD, Manninen SM, et al. *Camelina Sativa* Oil, but not Fatty Fish or Lean Fish, Improves Serum Lipid Profile in Subjects with Impaired Glucose Metabolism-A Randomized Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62 (4). DOI: 10.1002/mnfr.201701042.

11. McNamara RK, Kalt W, Shidler MD, McDonald J, et al. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2018; 64: 147-156. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1287833.
12. Dawczynski C, Dittrich M, Neumann T, Goetze K, et al. Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. *Clin Nutr* 2018; 37 (2): 494-504. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.021.
13. Liu H, Wang F, Liu X, Xie Y, et al. Effects of marine-derived and plant-derived omega-3 polyunsaturated fatty acids on erythrocyte fatty acid composition in type 2 diabetic patients. *Lipids Health Dis* 2022; 21 (1): 20. DOI: 10.1186/s12944-022-01630-0.
14. Fisk HL, Childs CE, Miles EA, Ayres R, et al. Modification of subcutaneous white adipose tissue inflammation by omega-3 fatty acids is limited in human obesity—a double blind, randomised clinical trial. *EBioMedicine* 2022; 77: 103909. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103909.
15. Jackson PA, Husberg C, Calder PC, Khan J, et al. Diurnal rhythm of plasma EPA and DHA in healthy adults. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2020; 154: 102054. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102054.
16. Chevalier L, Vachon A, Plourde M. Pharmacokinetics of Supplemental Omega-3 Fatty Acids Esterified in Monoglycerides, Ethyl Esters, or Triglycerides in Adults in a Randomized Crossover Trial. *J Nutr* 2021; 151 (5): 1111-1118. DOI: 10.1093/jn/nxaa458.
17. Ivanisevic M, Horvaticek M, Delmis K, Delmis J. Supplementation of EPA and DHA in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Ann Med* 2021; 53 (1): 848-859. DOI: 10.1080/07853890.2021.1936151.
18. Monthé-Dréze C, Sen S, Hauguel-de Monzon S, Catalano PM. Effect of Omega-3 Supplementation in Pregnant Women with Obesity on Newborn Body Composition, Growth and Length of Gestation: A Randomized Controlled Pilot Study. *Nutrients* 2021; 13 (2): 578. DOI: 10.3390/nu13020578.
19. Angoa G, Pronovost E, Ndiaye ABKT, Levoie PM, et al. Effect of Maternal Docosahexaenoic Acid Supplementation on Very Preterm Infant Growth: Secondary Outcome of a Randomized Clinical Trial. *Neonatology* 2022; 119 (3): 377-385. DOI: 10.1159/000524147.
20. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013; 97 (4): 808-15. DOI: 10.3945/ajcn.112.050021.
21. Ingol TT, Li R, Boone KM, Rausch J, et al. Docosahexaenoic and Arachidonic Acid Supplementation of Toddlers Born Preterm Does Not Affect Short-Term Growth or Adiposity. *J Nutr* 2019; 149 (12): 2182-2190. DOI: 10.1093/jn/nxz115.
22. Sun L, Li Y, Xie W. Association between omega-3 fatty acid supplementation and lower risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35 (12): 2294-2303. DOI: 10.1001/2012.jama.11374.
23. Simmonds LA, Yelland LN, Best KP, Liu G, et al. Translating n-3 polyunsaturated fatty acid status from whole blood to plasma and red blood cells during pregnancy: Translating n-3 status across blood fractions in pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid* 2022; 176: 102367. DOI: 10.1016/j.plefa.2021.102367.
24. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11 (11): CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.
25. Lager S, Ramirez VI, Acosta O, Meireles C, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation in Pregnancy Modulates Placental Cellular Signaling and Nutrient Transport Capacity in Obese Women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2017; 102 (12): 4557-4567. DOI: 10.1210/jc.2017-01384.
26. Khandelwal S, Kondal D, Chaudhry M, Patil K, et al. Effect of Maternal Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation on Offspring Neurodevelopment at 12 Months in India: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020; 12: 3041. DOI: 10.3390/nu12103041.
27. Rajarethnem HT, Bhat KMR, JC M, Kumar G, et al. Combined Supplementation of Choline and Docosahexaenoic Acid during Pregnancy Enhances Neurodevelopment of Fetal Hippocampus. *Neurol Res Int* 2017; 8748706. DOI: 10.1155/2017/8748706.
28. von Schacky C. Omega-3 Fatty Acids in Pregnancy—The Case for a Target Omega-3 Index. *Nutrients* 2020; 12: 898. DOI: 10.3390/nu12040898.
29. Mulder KA, Elango R, Innis SM. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: a follow-up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *Br J Nutr* 2018; 1-9. DOI: 10.1017/S0007114517003531.
30. Jiang T, Liu B, Dong X, Lin M, Zhang M, et al. Association between sn-2 fatty acid profiles of breast milk and development of the infant intestinal microbiome. *Food Funct* 2018; 9 (2): 1028-1037. DOI: 10.1039/c7fo00088j.
31. van Good SA, Dijck-Brouwer DA, Doornbos B, Erwich JJHM, et al. Supplementation of DHA but not DHA with arachidonic acid during pregnancy and lactation influences general movement quality in 12-week-old term infants. *Br J Nutr* 2010; 103: 235-242. DOI: 10.1017/S0007114509991528.
32. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, Kranz S, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018; 148 (3): 409-418. DOI: 10.1093/jn/nxx031.
33. Hewawasam E, Collins CT, Muhlhausler BS, Yelland LN, et al. DHA supplementation in infants born preterm and the effect on attention at 18 months' corrected age: follow-up of a subset of the N3RO randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2021; 125 (4): 420-431. DOI: 10.1017/S0007114520002500.
34. Gawlik NR, Makrides M, Kettler L, Yelland LN, et al. The influence of DHA supplementation during pregnancy

- on language development across childhood: Follow-up of a randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2020; 163: 102207. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102207.
35. Hellstrom A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2021; 175 (4): 359-367. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5653.
 36. Bernabe-García M, Calder PC, Villegas-Silva R, Rodríguez-Cruz M, et al. Efficacy of Docosahexaenoic Acid for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2021; 13 (2): 648. DOI: 10.3390/nu13020648.
 37. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT, Gibson RA, et al. Docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants and parent-reported symptoms of allergic disease at 7 years corrected age: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019; 109 (6): 1600-1610. DOI: 10.1093/ajcn/nqz010.
 38. Marc I, Piedboeuf B, Fraser W, Masse B, et al. Effect of Maternal Docosahexaenoic Acid Supplementation on Bronchopulmonary Dysplasia-Free Survival in Breastfed Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (2): 157-167. DOI: 10.1001/jama.2020.8896.
 39. Hsiao CC, Lin HC, Chang YJ, Yang SP, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2019; 38 (3): 1045-1052. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.929.
 40. Khairani S, Fauziah N, Wiraswati HL, Panigoro R, et al. The Potential use of a Curcumin-Piperine Combination as an Antimalarial Agent: A Systematic Review. *J Trop Med* 2021; 2021: 9135617. DOI: 10.1155/2021/9135617.
 41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372 (71). DOI: 10.1136/bmj.n71.
 42. Tomaszewski N, He X, Solomon V, Lee M, et al. Effect of APOE Genotype on Plasma Docosahexaenoic Acid (DHA), Eicosapentaenoic Acid, Arachidonic Acid, and Hippocampal Volume in the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Sponsored DHA Clinical Trial. *J Alzheimers Dis* 2020; 74 (3): 975-990. DOI: 10.3233/JAD-191017.
 43. Chen X, Wu Y, Zhang Z, Zheng X, et al. Effects of the rs3834458 Single Nucleotide Polymorphism in FADS2 on Levels of n-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids: A Meta-analysis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019; 150: 1-6. DOI: 10.1016/j.plefa.2019.08.005.
 44. Scholtz SA, Kerling EH, Shaddy DJ, Thodosoff JM, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in pregnancy differentially modulates arachidonic acid and DHA status across FADS genotypes in pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2015; 94: 29-33. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.10.008.
 45. Biagetti C, Correani A, D'Ascenzo R, Ferretti E, et al. Is intravenous fish oil associated with the neurodevelopment of extremely low birth weight preterm infants on parenteral nutrition? *Clin Nutr* 2021; 40 (5): 2845-2850. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.036.
 46. Biagetti C, Correani A, D'Ascenzo R, Bellagamba MP, et al. Does intravenous fish oil affect the growth of extremely low birth weight preterm infants on parenteral nutrition? *Clin Nutr* 2019; 38 (5): 2319-2324. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.009.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2835>

Deficiencia de micronutrientos. Circunstancia actual en la vida temprana y su repercusión en la salud y la economía

Micronutrients deficiency. Current circumstance in early life and its impact on health and economy.

Paul T. Ríos Gallardo,^{1,2,7} Arturo Perea Martínez,^{1,2,3} Mercedes Macías Parra,^{3,4} Amalia Guadalupe Bravo Lindoro,⁵ María José Pecero Hidalgo,⁶ Lilia Mayrel Santiago Lagunes,² Ulises Reyes Gómez,³ Héctor Villanueva Clift,^{3,8} Aranza Lilián Perea Caballero⁹

Resumen

El concepto de la "cuádruple carga de malnutrición" se refiere a la coexistencia aislada o combinada de cuatro desafíos en el ámbito de la nutrición humana: 1) desnutrición energético-proteica, 2) obesidad, 3) malhidratación y 4) deficiencia de uno o varios micronutrientos. La deficiencia de micronutrientos, también llamada "hambre oculta" o micronutrientopenia, representa un problema de salud en todo el mundo, porque repercute negativamente en el desarrollo, bienestar físico y mental, productividad y potencial desarrollo a una mejor calidad de vida. A diferencia de la desnutrición, los efectos en la salud derivados de la deficiencia de micronutrientos suelen pasar inadvertidos o tener baja expresión y frecuentemente son subestimados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 2 mil millones de individuos padecen deficiencia de micronutrientos en todo el mundo. Esta problemática es especialmente común en las economías de ingresos bajos y medios, y afecta particularmente a las mujeres embarazadas y a los infantes. El objetivo de este estudio es revisar la evidencia científica relacionada con la deficiencia de micronutrientos (micronutrientopenia), cómo afecta en la vida temprana y su repercusión en la salud y la economía, por lo que se propone informar la trascendencia epidemiológica de estas carencias a nivel mundial y nacional, su efecto biológico y económico, así como las oportunidades de acción.

PALABRAS CLAVE: Malnutrición; deficiencia; micronutrientos; obesidad; desnutrición; malhidratación; salud; economía.

Abstract

The concept of the "quadruple burden of malnutrition" refers to the isolated or combined existence of four challenges in the field of human nutrition: 1) energy-protein malnutrition, 2) obesity, 3) malhydration, and 4) deficiency of one or several micronutrients. Malnutrition deficiency, also called "hidden hunger" or for the authors micronutrientopenia, represents a global health problem, negatively impacts development, physical and mental well-being, productivity and the potential development of a better quality of life. Unlike malnutrition, the health effects derived from DM tend to be silent or of low expression and frequently underestimated. The World Health Organization (WHO) estimates that more than 2 billion people suffer from DM worldwide. This problem is especially common in low- and middle-income economies, where it particularly affects pregnant women and infants. In this manuscript we review how micronutrient deficiency ("micronutrientopenia") affects early life and its impact on health and the economy, so we propose to show the epidemiological significance of these deficiencies both globally and nationally, their level of impact biological and economic, as well as their opportunities for action.

KEYWORDS: Malnutrition; Deficiency; Micronutrients; Obesity; Malnutrition; Malhydration; Health; Economy.

¹ Unidad de Nutriología Hospitalaria (UNHo).

² Clínica de Obesidad y Enfermedades No Transmisibles.

³ Academia Mexicana de Pediatría.

⁴ Dirección General.

⁵ Dirección Médica.

⁶ Subdirectora de Medicina.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

⁷ Administración en Sistemas de Salud, Universidad Veracruzana.

⁸ Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

⁹ Universidad Intercontinental. Facultad de Nutrición.

Recibido: 9 de noviembre de 2023

Aceptado: 15 de noviembre de 2023

Correspondencia

Arturo Perea Martínez
clinicaadolescentes.inp@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ríos Gallardo PT, Perea-Martínez A, Macías-Parra M, Bravo-Lindoro AG, Pecero-Hidalgo MJ, Santiago-Lagunes LM, Reyes-Gómez U, Villanueva-Clift H, Perea-Caballero AL. Deficiencia de micronutrientos. Circunstancia actual en la vida temprana y su repercusión en la salud y la economía. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 474-483.

INTRODUCCIÓN

La cuádruple carga de malnutrición se refiere al proceso en que la malnutrición humana, expresada con desnutrición, obesidad, deficiencia de micronutrientos y malhidratación afecta la salud, el bienestar, la productividad y la economía individual y colectiva.¹ Es un problema de salud pública universal que trasciende a los indicadores de morbilidad, mortalidad y economía de un país, una región y en todo el mundo.

En particular, la deficiencia de micronutrientos corresponde a una forma inadvertida de afectación nutricional, que mediante la alteración de procesos de crecimiento, desarrollo y funcionamiento sistémico daña de diversas formas al individuo que la padece.

La cuádruple carga de malnutrición en la vida temprana, y en particular en los primeros mil días de vida, es altamente prevalente en naciones económicamente frágiles. En cuanto a la deficiencia de micronutrientos, los principales componentes en los niños incluyen: deficiencia o insuficiencia de hierro (Fe⁺), zinc (Zn), calcio (Ca⁺), vitamina A, vitamina D, yodo, vitamina B₁₂, riboflavina, vitamina E y folato. La deficiencia de estos micronutrientos suele aparecer en conjunto y su prevalencia varía según las distintas regiones y poblaciones.^{2,3}

DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTOS

En México, 1 de cada 3 niños preescolares y 1 de cada 4 escolares sufren al menos una carencia de micronutrientos de mayor prevalencia son de hierro, zinc y vitaminas A, B₁₂ y D. La anemia por deficiencia de hierro afecta a 1 de cada 3 niños de edad preescolar y al 50% de las mujeres embarazadas.^{4,5} Diversos estudios evidencian que la malnutrición en los primeros mil días de vida de un individuo (desde la concepción hasta los 2 años de vida) se asocia con

desenlaces adversos en la salud, el desarrollo y la economía.⁶

La deficiencia de zinc y de hierro, con o sin anemia, afecta el crecimiento y desarrollo de los niños en etapas críticas de la vida, con consecuencias irreversibles si no son corregidas a tiempo. La deficiencia de vitamina D afecta a todos los grupos poblacionales, con una prevalencia del 15 al 45% y se asocia con diversos efectos adversos sistémicos.⁷

La deficiencia de vitamina B₁₂ en la vida temprana afecta el neurodesarrollo y crecimiento de los niños, mientras que en adultos se asocia con alteraciones neurológicas y musculares. En 2012, la deficiencia de vitamina B₁₂ afectó al 8.5% de las mujeres mexicanas, mientras que la de folato trascendió al 2%. Por su parte, la deficiencia de vitamina A se estima en el 4.3% de los preescolares y coincide frecuentemente con anemia y un mayor riesgo de morbimortalidad infantil.⁷

El tratamiento eficaz de la cuádruple carga de malnutrición, y en particular la deficiencia de micronutrientos en los niños requiere la implementación de estrategias integrales que involucren a los sectores de salud, educación y bienestar social, y deben centrarse en la mejora del acceso a alimentos nutritivos, promoción de hábitos alimentarios saludables y provisión de servicios médico-nutricionales apropiados.⁸

Es importante dirigir las intervenciones hacia los determinantes socioeconómicos subyacentes de la malnutrición. La pobreza y la inaccesibilidad e inseguridad alimentaria son de las aristas ineludibles por cubrir.⁹

En México, otras enfermedades coinciden con alguna de las expresiones de la cuádruple carga de malnutrición. En un estudio llevado a cabo por Gutiérrez-Jiménez y colaboradores en 2013,¹⁰ se informó una prevalencia elevada de parasitosis intestinal y desnutrición en niños en

Chiapas, además de enteroparásitos en el 41% de los pacientes con desnutrición en Pantepec, en el 80% en Chanal y en el 61% en Larrainzar, respectivamente.¹⁰

Un estudio realizado en mujeres mexicanas con obesidad reveló deficiencia de zinc, B₉ y Fe, relacionados con el deficiente consumo de estos micronutrientes, reportando los siguientes valores: zinc (54.3 ± 21.1), ácido fólico (32.5 ± 15.5) y hierro (54.8 ± 17.9).¹¹ Además, se han documentado casos frecuentes de anemia y deficiencia de hierro, ácido fólico y zinc en niños mexicanos menores de 2 años que asisten al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).¹²

La prevalencia de anemia, la insuficiencia de hierro, vitamina B₁₂ y folato se han evaluado en niños mexicanos de entre 1 y 11 años. El estudio de Villalpando y su grupo concluyó que estas deficiencias constituyen un problema de salud de alta relevancia en este grupo poblacional.⁵

En otros estudios, Dunn y sus colaboradores¹³ informaron que la dieta tradicional adoptada por un importante sector de la población mexicana muestra carencias de micronutrientes clave, principalmente hierro y zinc. Además, la Encuesta Nacional de Nutrición en México (ENSANUT) estimó que las deficiencias de hierro y zinc, que afectan al 52 y 33%, respectivamente, inciden en una proporción significativa de niños menores de 5 años.¹³

La prevalencia de bajo peso al nacimiento en neonatos mexicanos varía en función del estudio y del grupo específico analizado. La investigación de Bhutia y sus coautores sitúa esta prevalencia en un 28%, evidenciando que una considerable proporción de niños nace con un peso inferior al adecuado.¹⁴ Landale y colaboradores evaluaron los retos y factores que influyen en el desarrollo cognitivo de niños mexicanos, y resaltan la necesidad de abordar la pobreza, las intervenciones nutricionales importantes durante

la infancia temprana y la educación materna para promover mejores resultados cognitivos.

Se ha evidenciado que las intervenciones de suplementación orientadas hacia las madres son útiles para mejorar el estado nutricional de los niños mexicanos con desnutrición leve a moderada.¹⁵ Estas intervenciones pueden desempeñar un papel fundamental en la evaluación de las deficiencias de micronutrientes y en la mejora de los desenlaces de salud en la infancia.

En el **Cuadro 1** se sintetizan aspectos importantes de la deficiencia de algunos micronutrientes, que por su efecto en la población mundial, y en particular en la mexicana, en circunstancias de gestación, lactancia y en los primeros cinco años de vida, destacan pero no restan importancia a la deficiencia de otros.

CONCLUSIÓN

El concepto de "cuádruple carga de malnutrición" destaca la complejidad de los desafíos nutricionales que enfrenta la humanidad desde hace décadas y sigue siendo una deuda pendiente de los sistemas de salud y los gobiernos para con la población.

La existencia aislada o combinada de desnutrición energético-proteica, obesidad, malhidratación y deficiencia de alguno u otros micronutrientes, representa una amenaza significativa para la salud global, el desarrollo humano y que supere la pobreza, la desigualdad de oportunidades y la desatención del cuidado nutricional como derecho humano. Las nutrimentopenias en el contexto de una o más enfermedades suele pasar desapercibida, a pesar de su repercusión negativa.

La cifra de dos billones de personas que padecen una o más micronutrimentopenias, subraya la urgencia de abordar este problema, especialmente en las economías de ingresos bajos y medios.

Cuadro 1. Deficiencia de algunos micronutrientos (continúa en la siguiente página)

Hierro	
Prevalencia global	La deficiencia de hierro afecta a 2 mil millones de personas, principalmente mujeres embarazadas y niños menores de 5 años que residen en países en vías de industrialización. ¹⁵ La anemia por deficiencia de hierro se considera un indicador indirecto de ingestión nutricional deficiente de hierro y baja biodisponibilidad. ¹⁵
Prevalencia en México	Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua de 2022 (ENSANUT Continua 2022), la prevalencia de anemia en preescolares fue del 6.8% (IC95%: 4.5; 10.2), escolares del 3.8% (IC95%: 2.0; 7.0), adolescentes no embarazadas del 10.1% (IC:95%: 6.8; 14.7) y mujeres de 20 a 49 años no embarazadas del 16% (IC95%: 12.7; 19.5). ¹⁶ En 2019 se reportó, en mujeres mexicanas en condiciones de pobreza, una prevalencia de anemia del 34.3%. ¹⁷
Impacto biológico	La anemia por deficiencia de hierro afecta el desarrollo cognoscitivo y motor del niño. ¹⁸
Impacto económico	La deficiencia de Fe y Zn se relaciona con reducción del 2 al 11% del producto interno bruto (PIB) en países de ingreso económico bajo. ¹⁹ En México, en 2016, la anemia incrementó a 18.3% y al 22.5% en el tercil socioeconómico más bajo. ¹⁷
Oportunidades	Una revisión de Cochrane de 2009, que incluyó diversos estudios controlados aleatorizados, reportó que la suplementación con hierro mejora la longitud del nacimiento y que la suplementación con hierro y ácido fólico (IFA) aumenta el peso al nacimiento. También evidencia que el hierro prenatal mejora las puntuaciones de Apgar y la ferritina infantil a los 3 meses, reduce la necesidad de transfusión materna posparto y disminuye significativamente la mortalidad neonatal temprana. Además, un análisis de los resultados a largo plazo entre los hijos de madres previamente inscritas en un estudio controlado aleatorizado en Nepal encontró que en los neonatos cuyas madres fueron asignadas al azar para recibir hierro prenatal, la mortalidad se redujo en un 31% a los 7 años de edad y su control inhibitorio, memoria de trabajo y funcionamiento motor fino fueron mejores entre los 7 y 9 años. ²⁰ En cuanto a los beneficios de la suplementación con hierro en lactantes e infantes anémicos, una revisión sistemática emprendida en 2011 reportó un efecto positivo modesto de la suplementación con hierro <i>versus</i> la cognición y los resultados psicomotores en neonatos y niños con anemia después de períodos de suplementación de dos meses de duración. ²¹ En 2013, una revisión sistemática que incluyó 7089 niños, en su mayoría de nivel social medio y bajo, bajo o medio, describe que la suplementación con hierro mejoró las puntuaciones cognitivas globales (diferencia de medias estandarizada 0.50; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.11 a 0.90, $p = 0.01$), el cociente intelectual entre los niños anémicos (diferencia de medias 4.55; IC del 95%: 0.16 a 8.94, $p = 0.04$) y registros de atención y concentración. También mejoró la altura ajustada por edad entre todos los niños y el peso ajustado por edad entre los niños con anemia. Un efecto positivo adicional fue la reducción del riesgo de anemia en un 50% y el riesgo de deficiencia de hierro en un 79%. La adherencia en el ámbito del ensayo fue en general alta. Los datos de seguridad fueron limitados. ²² Reducir la prevalencia y la severidad de la anemia en niños y adolescentes, alivia la carga económica asociada en países en vías de industrialización. ²³
Zinc	
Prevalencia global	La deficiencia de zinc afecta al 17% de la población mundial. Se estima que cerca de 2 mil millones de personas pueden tener deficiencia de zinc en todo el mundo. ²⁴
Prevalencia en México	La deficiencia de zinc afecta al 33% de los niños menores de 5 años. ¹²
Repercusión biológica	El déficit de zinc en la gestante se expresa con elevado riesgo de infecciones y prematuridad. En el lactante e infante se manifiesta con retraso en el crecimiento, disfunción inmunológica y menor desarrollo cognoscitivo. ²⁵ La deficiencia de zinc provoca 4.4% de las muertes infantiles. ²⁶

Cuadro 1. Deficiencia de algunos micronutrientes (continúa en la siguiente página)

Repercusión económica	La deficiencia de micronutrientes en general y la deficiencia de Zn en particular resultan en la pérdida de millones de dólares anualmente, reflejado en costos médicos adicionales y elevada mortalidad, principalmente en niños. En algunos países puede reducir el producto interno bruto hasta en un 11%. ^{19,25}
Oportunidades	Chang y colaboradores demostraron que pueden ahorrarse 3 mil millones de dólares anualmente si se evitan aproximadamente 58,000 nacimientos prematuros mediante la intervención con Zn. ²⁷ Los estudios sugieren que pueden ahorrarse miles de millones de dólares anualmente mediante el control de las deficiencias de micronutrientes en general y la deficiencia de Zn en particular. También se estima que el costo de gestionar estas deficiencias es mucho menor que los beneficios que pueden obtenerse de una gestión exitosa de las deficiencias. ²⁵
Calcio	
Prevalencia global	Se estima que 3500 millones de personas en todo el mundo tienen una ingesta inadecuada de calcio, sobre todo quienes viven en África y Asia (90%). ²⁸
Prevalencia en México	Los resultados de la ENSANUT 2012 mostraron que la deficiencia de calcio afectó al 25.6% de los niños de 1 a 4 años, y del 54.5 al 88.1% de los sujetos mayores de 5 años de edad. ¹¹
Repercusión biológica	La hipocalcemia en la etapa neonatal puede manifestarse con síntomas inespecíficos: apnea, taquicardia, letargo, mala alimentación, vómito y distensión abdominal. En casos severos puede haber alteraciones cardiovasculares y neurológicas graves (convulsiones, arritmias y letargo). ²⁹
	La hipocalcemia a largo plazo se asocia con deficiente formación ósea, huesos frágiles y mayor riesgo de fracturas. ³⁰ En pacientes menores de 5 años, la desnutrición severa relacionada con manifestaciones neurológica, provocadas por la hipocalcemia, se asocia con elevada mortalidad, y las convulsiones y el letargo son predictores de este desenlace. ³¹
Repercusión económica	Hasta el momento no existen datos relacionados de hipocalcemia y su repercusión económica. Se sospecha un efecto negativo a través de las consecuencias esqueléticas y articulares a mediano y largo plazo.
Oportunidades	Conforme al riesgo a corto y largo plazo, derivado de la deficiencia de calcio, Childs reportó una reducción del 5% del riesgo de pseudoartrosis posterior a una fractura, luego de ocho semanas de suplementación con vitamina D y calcio. La repercusión económica es un ahorro de \$78,030 dólares en costos de tratamiento por año, cifra que en forma global establece un resultado interesante en torno a la prevención de esta complicación, con una medida de prevención como la reportada por el autor. ³²
Vitamina A	
Prevalencia global	Se estima que 190 millones de niños de edad preescolar y 19 millones de mujeres embarazadas tienen deficiencia de vitamina A en todo el mundo. ³³⁻³⁶
	El 30% de los niños menores de 5 años experimenta deficiencia de vitamina A en todo el mundo. ^{37,38}
Prevalencia en México	En 2012, la ENSANUT reportó una prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A en el 25% de los niños de 1 a 8 años de edad. ¹¹
	Aunque las mujeres embarazadas son susceptibles de padecer deficiencia de vitamina A durante el embarazo, el riesgo aumenta en el tercer trimestre, debido al desarrollo fetal acelerado y al aumento fisiológico del volumen sanguíneo durante este período. ¹¹ En 2021, la ENSANUT informó una prevalencia de 4.7 en preescolares y 4.3 en escolares de deficiencia de vitamina A. El valor fue mayor a menor edad y en los niños con índice de masa corporal elevado. ³⁹

Cuadro 1. Deficiencia de algunos micronutrientos (continúa en la siguiente página)

Repercusión biológica	<p>La vitamina A es un nutriente decisivo en el proceso de maduración y funcionamiento inmunológico, visual y metabólico, y en la diferenciación prenatal y posnatal de algunos tejidos, principalmente el epitelio y el tejido adiposo.</p> <p>La deficiencia de vitamina A puede tener muchas consecuencias para la salud, de las que los neonatos, los preescolares y las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo.</p> <p>La xeroftalmía es el VADD más específico y la principal causa evitable de ceguera en niños en todo el mundo.</p> <p>Como cofactor de los procesos de transporte del hierro y de la hematopoyesis, su déficit se asocia con anemia.^{34,35}</p>
Repercusión económica	<p>En 2019, todavía se perdieron más de 3 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) debido a VAD en todo el mundo.^{40,41}</p>
Oportunidades	<p>La deficiencia de vitamina A puede disminuir mediante cinco intervenciones en todo el mundo: suplementación, modificación de la dieta, enriquecimiento, promoción de la salud pública y lactancia materna.</p> <p>La suplementación con vitamina A reduce el riesgo de mortalidad en niños de 6 a 59 meses, entre un 23 y 30%.</p> <p>Tres ensayos del sur de Asia informaron que la suplementación con vitamina A en neonatos disminuyó la mortalidad en un 21% de los casos en los primeros seis meses de vida.</p> <p>La suplementación con vitamina A es una intervención rentable para disminuir la mortalidad asociada con el sarampión y las enfermedades diarreicas en niños de 6 a 59 meses en países en vías de industrialización.⁴²</p> <p>Existen informes que demuestran una reducción aproximada del 40% en la mortalidad materna después de la suplementación dietética habitual con vitamina A durante el embarazo.^{43,44}</p> <p>La suplementación con vitamina A es una intervención de salud pública rentable: cada dosis cuesta aproximadamente 0.02 dólares. Los suplementos cumplen una función importante en países con elevada mortalidad de niños menores de cinco años, generalmente en vías de industrialización, con los niveles más bajos de nutrición.⁴⁵</p>
Vitamina D	
Prevalencia global	<p>Cerca de 1000 millones de personas en todo el mundo padecen deficiencia de vitamina D y alrededor del 50% tiene insuficiencia. Según la bibliografía, se ha informado que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en Europa, Estados Unidos y Oriente Medio varía del 20 al 90%. Se han informado tendencias similares en Australia, India, África, América del Sur, Turquía y Líbano.⁴⁶⁻⁴⁹</p> <p>En mujeres embarazadas se informa una deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D del 83.28, 15.36 y 1.36%, respectivamente.⁵⁰</p>
Prevalencia en México	<p>En 2011, Flores y sus colaboradores reportaron concentraciones séricas en la población mexicana y señalaron las prevalencias de insuficiencia o deficiencia de vitamina D (25-OH-D3 > 75 nmol/L), según las características sociodemográficas. En preescolares, 1 de cada 2 niños tuvo insuficiencia o deficiencia de vitamina D (55%). En escolares, 1 de cada 4 se vio afectado por este problema (28%) y en el 43% de los niños se observó deficiencia o insuficiencia, comparado con 35% de las niñas. En el mismo estudio se informó que 8.11% de los adolescentes tuvieron deficiencia de vitamina D (25-OH-D3 ≤ 50 nmol/L). El 23% reportó insuficiencia y el 69% tuvo un estado suficiente de vitamina D (concentraciones iguales o mayores de 75 nmol/L). Las mujeres tuvieron una prevalencia mayor de deficiencia que los hombres (8.5 vs 7.2%, p = 0.5). Finalmente, el 9.8% de los adultos informó concentraciones de 25-OH-D3 menores de 50 nmol/L (deficiencia). La prevalencia de insuficiencia fue del 20%, por lo que casi 70% de los adultos mexicanos tuvieron suficiencia.⁵¹</p> <p>En cuanto a las embarazadas, la prevalencia de deficiencia-insuficiencia de vitamina D, algunos estudios emprendidos en diferentes países reportaron cifras en mujeres embarazadas y en neonatos del 4 y 60% y entre el 3 y 86%, respectivamente. En Egipto sólo el 35.8% de las mujeres embarazadas informó concentraciones sanguíneas superiores a 20 ng/mL. En la India, el 84% de las mujeres embarazadas tuvo concentraciones de vitamina D menores de 22.5 ng/mL. En Bélgica se reportó insuficiencia (<30 ng/mL) y deficiencia (<20 ng/mL) del 74.1 y 44.6%, respectivamente.^{52,53}</p> <p>En 2021, Calva y su grupo evaluaron las concentraciones de vitamina D en las madres y sus hijos al momento del nacimiento e informaron que un 85% de las madres tenían cifras bajas; 43.3% insuficiencia y 41.7% deficiencia. Estos porcentajes fueron similares en los recién nacidos, de los que 38.7% mostró insuficiencia, 50% deficiencia y 4.8% deficiente grave.⁵³</p>

Cuadro 1. Deficiencia de algunos micronutrientes (continuación)

Impacto biológico	La vitamina D ejerce funciones genómicas y no genómicas que pueden influir fuertemente en la salud de la gestante, el feto y en la etapa posnatal de un individuo. ⁵⁴
	Es capaz de promover la secreción de insulina e inmunidad innata en la gestante. Aunque se investigado poco, puede tener funciones benéficas en la inmunidad adaptativa, estrés oxidativo, implantación placentaria, función endotelial, angiogénesis y respuesta inflamatoria. ⁵⁵
	La deficiencia de vitamina D es común en las mujeres embarazadas de algunas poblaciones y se ha relacionado con mayor riesgo de preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, parto prematuro y otras alteraciones específicas de los tejidos. ⁵⁴
	La influencia de la vitamina D en la fisiología inmunológica del niño se basa en una interacción compleja de procesos celulares y vías moleculares. La vitamina D despliega su acción en el sistema inmune mediante la unión de su forma activa, 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2D3), al VDR. ⁵⁶
Impacto económico	La vitamina D desempeña un rol fundamental en la fisiología cerebral del infante, debido a su influencia en los procesos celulares, neurotransmisión, plasticidad sináptica y neuroprotección. Funciona como un neuroesteroide en el sistema nervioso central y su deficiencia se asocia con múltiples alteraciones neurológicas. ⁵⁷
	Se estima que el tratamiento de la insuficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas en Inglaterra y Gales reduciría la cantidad de casos de preeclampsia y supondría un ahorro neto de 18.6 millones de libras esterlinas para el NHS de esos países. ⁵⁸
Oportunidades	Los resultados actuales sugieren que, de acuerdo con la evidencia actual, es probable que una política de salud pública que prevenga la insuficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas repercuta de manera positiva en el presupuesto del NHS en Inglaterra y Gales. Esto depende de que se disponga de más pruebas que evalúen la relación entre la dosis de vitamina D y el desenlace del embarazo. ⁵⁹
	La suplementación con vitamina D durante el embarazo mejora el estado materno de vitamina D y puede reducir el riesgo de preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto prematuro. Sin embargo, la evidencia actual es limitada para evaluar directamente los beneficios y daños asociados con la suplementación de vitamina D en monoterapia durante el embarazo, con la intención de mejorar los desenlaces de salud materna e infantil. ⁶⁰
	La suficiencia de vitamina D durante el embarazo y en los primeros años de vida se asocia con beneficios para la prevención de múltiples enfermedades neuropsiquiátricas (trastorno de espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad), inmunológicas (asma, rinitis, dermatitis atópica) e infecciosas (particularmente virales y bacterianas). ⁶¹⁻⁶⁴

La lucha contra la cuádruple carga de malnutrición requiere un enfoque integral y multisectorial que involucre y responsabilice a todos los actores en el escenario de la nutrición humana. Se requiere de una inversión que priorice el cuidado de la salud y la nutrición a lo largo de la vida, con un enfoque preventivo y sin límite de recursos humanos y materiales.

REFERENCIAS

1. Perea-Martínez A, Ríos-Gallardo P, Santiago-Lagunes LM, Pérez-Gaxiola G, et al. Consenso en hidratación infantil saludable. Nuevos conceptos y recomendaciones actuales en el contexto de la triple y la cuádruple carga de malnutrición. *Acta Pediatr Méx* 2023; 44 (1): 83-105.
2. Han TH, Lee J, Kim YJ. Hair Zinc Level Analysis and Correlative Micronutrients in Children Presenting with Malnutrition and Poor Growth. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016; 19 (4): 259-268. <https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.4.259>
3. Hettiarachchi M, Liyanage C. Coexisting micronutrient deficiencies among Sri Lankan pre-school children: a community-based study. *Mat Child Nut* 2012; 8 (2): 259-266. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00290.x>
4. De la Cruz-Góngora V, Martínez-Tapia B, Shamah-Levy T, Villalpando S. Nutritional status of iron, vitamin B12, vitamin A and anemia in Mexican children: results from the Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex* 2021; 63: 359-70. <https://doi.org/10.21149/12158>

5. Villalpando S, De la Cruz V, Shamah-Levy T, Rebollar R, et al. Nutritional status of iron, vitamin B12, folate, retinol and anemia in children 1 to 11 years old. Results of the Ensanut 2012. *Salud Publica Mex* 2015; 57 (5): 372.
6. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, et al. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; 371 (9609): 340-357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4)
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Anemia y deficiencia de micronutrientos en niñas, niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva. <https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:VA6C2:bdb75e8a-2d6a-4739-935e-2395a103373c>
8. Merritt RK, Tshering P, Suggs LS. To Improve Nutrition and Healthy Eating, We Need to Generate Demand. *Int J Public Health* 2021; 21: 66.
9. Tarekegn BT, Assimamaw NT, Atalell KA, Kassa SF, et al. Prevalence and associated factors of double and triple burden of malnutrition among child-mother pairs in Ethiopia: Spatial and survey regression analysis. *BMC Nutr* 2022; 8 (1): 34.
10. Gutierrez-Jimenez J, Torres-Sanchez MGC, Fajardo-Martinez LP, Schlie-Guzman MA, et al. Malnutrition and the presence of intestinal parasites in children from the poorest municipalities of Mexico. *J Infect Develop Countries* 2013; 7 (10): 741-7.
11. Tovar AR, Caamaño M del C, Garcia-Padilla S, García OP, et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: A randomized clinical trial in obese Mexican women. *Nutr J* 2012; 11 (1): 44.
12. Duque X, Flores-Hernández S, Flores-Huerta S, Méndez-Ramírez I, et al. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid, and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health* 2007; 7 (1): 345.
13. Dunn. Industrial Approaches to Micronutrient Fortification of Traditional Nixtamal Tortillas. *Cereal Foods World* 2007.
14. Bhutia D. Protein energy malnutrition in India: The plight of our under five children. *J Family Med Prim Care* 2014; 3 (1): 63.
15. Sánchez-Encalada S, Talavera-Torres MM, Wong-Chew RM. An Educational Intervention to Mothers Improved the Nutritional Status of Mexican Children Younger Than 5 Years Old With Mild to Moderate Malnutrition. *Glob Pediatr Health* 2019; 6: 2333794X1988482.
16. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia Among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health* 2022; 9: 2333794X221110860.
17. Mejía-Rodríguez F, Mundo-Rosas V, García-Guerra A, Mauricio-López ER, et al. Prevalencia de anemia en la población mexicana: análisis de la Ensanut Continua 2022. *Salud Publica Mex* 2023; 65: s225-30.
18. Mejía-Rodríguez F, Mundo-Rosas V, Rodríguez-Ramírez S, Hernández-FM, et al. Alta prevalencia de anemia en mujeres mexicanas en pobreza, Ensanut 100k. *Salud Publica Mex* 2019; 61: 841.
19. Ferreira A, Neves P, Gozzelino R. Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019; 12 (3).
20. Darnton-Hill I, Webb P, Harvey PWJ, Hunt JM, et al. Micronutrient deficiencies and gender: social and economic costs. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (5): 1198S-1205S.
21. Ba DM, Ssentongo P, Kjerulff KH, Na M, et al. Adherence to Iron Supplementation in 22 Sub-Saharan African Countries and Associated Factors among Pregnant Women: A Large Population-Based Study. *Curr Dev Nutr* 2019; 3 (12): nzz120.
22. Sunguya BF, Ge Y, Mlunde L, Mpenbeni R, et al. High burden of anemia among pregnant women in Tanzania: a call to address its determinants. *Nutr J* 2021; 20 (1): 65.
23. Gautam S, Min H, Kim H, Jeong HS. Determining factors for the prevalence of anemia in women of reproductive age in Nepal: Evidence from recent national survey data. *PLoS One* 2019; 14 (6): e0218288.
24. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of System Rev* 2015; (7). doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub5
25. Hermoso M, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, et al. The effect of iron on cognitive development and function in infants, children and adolescents: a systematic review. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 (2-4): 154-65.
26. Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2013; 185 (17): E791-802.
27. Hamidah R, Kurniasari R. Utilization of print media and visual media on adolescent knowledge about anemia. *J Gizi Prima (Prime Nutrition Journal)* 2022. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:250507160>
28. Belay A, Gashu D, Joy EJM, Lark RM, et al. Zinc deficiency is highly prevalent and spatially dependent over short distances in Ethiopia. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 6510.
29. Khan ST, Malik A, Alwarthan A, Shaik MR. The enormity of the Zinc deficiency problem and available solutions; an overview. *Arab J Chem* 2021. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:245585669>
30. Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. *Adv Nutr* 2013; 4 (2): 176-90.
31. Lansdown ABG, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, et al. Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Rep Regen* 2007; 15 (1): 2-16.

32. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; 381 (9862): 223-34.
33. Shlisky J, Mandlik R, Askari S, Abrams S, et al. Calcium deficiency worldwide: prevalence of inadequate intakes and associated health outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 2022; 1512 (1): 10-28.
34. Zhou P, Markowitz M. Hypocalcemia in infants and children. *Pediatr Rev* 2009; 30 (5): 190-2.
35. Rauch F. Chapter 16 - Pediatric Bone Histomorphometry. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H, editors. *Pediatric Bone*. 2nd Ed. San Diego: Academic Press; 2012; 383-401. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123820402100164>
36. Chisti MJ, Salam MA, Ashraf H, Faruque ASG, et al. Prevalence, clinical predictors, and outcome of hypocalcaemia in severely-malnourished under-five children admitted to an urban hospital in Bangladesh: a case-control study. *J Health Popul Nutr* 2014; 32 (2): 270-5.
37. Childs BR, Andres BA, Vallier HA. Economic Benefit of Calcium and Vitamin D Supplementation: Does It Outweigh the Cost of Nonunions? *J Orthop Trauma* 2016; 30 (8): e285-8.
38. Rajaeieh G, Takian A, Kalantari N, Mohammadi-Nasrabadi F. Analysis for policy to overcome barriers to reducing the prevalence of vitamin a deficiency among children (15-23 months) in Iran. *BMC Public Health* 2021; 21 (1): 1234.
39. WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005 WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. 2009. www.who.int/vmnis
40. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005 : WHO global database on vitamin A deficiency. WHO Iris. 2009; 55. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44110>
41. Murray JS, White J. Vitamin A supplementation in infants and children. *J Spec Pediatr Nurs* 2016; 21 (4): 212-7.
42. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (10): CD008666.
43. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha M de F, Lins da Silva S, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients* 2019; 11 (3).
44. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016; 146 (12): 2559-66.
45. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396 (10258): 1204-22.
46. Kannan A, Tsoi D, Xie Y, Horst C, et al. Cost-effectiveness of Vitamin A supplementation among children in three sub-Saharan African countries: An individual-based simulation model using estimates from Global Burden of Disease 2019. *PLoS One* 2022; 17 (4): e0266495.
47. Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, Scherthaner GH, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia* 2008; 51 (7): 1115-22. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1009-9>
48. Rajaeieh G, Takian A, Kalantari N, Mohammadi-Nasrabadi F. Analysis for policy to overcome barriers to reducing the prevalence of vitamin a deficiency among children (15-23 months) in Iran. *BMC Public Health* 2021; 21 (1): 1234.
49. Delisle H. Vitamin A distribution in danger. *Lancet* 2018; 391 (10133): 1866.
50. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3 (2): 118-26.
51. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019; 180 (4): P23-54.
52. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74 (11): 1498-513.
53. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266-81.
54. Chen B, Chen Y, Xu Y. Vitamin D deficiency in pregnant women: Influenced by multiple risk factors and increase the risks of spontaneous abortion and small-for-gestational age. *Medicine* 2021; 100 (41): e27505.
55. Flores M, Barquera S, Sánchez LM, Lozada A, et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Primera. Cuernavaca, Morelos; 2011; 1-16. https://www.insp.mx/images/stories/Centros/cinys/Docs/110907_vitaminaD_INSP2011.pdf
56. Özdemir AA, Ercan Gündemir Y, Küçük M, Yıldırım Sarıcı D, et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10 (1): 44-50.
57. Calva y Rodríguez RG, Lagunes-Yannelli B, Calva-Ariza P, Rivera-Domínguez M, et al. Niveles de vitamina D en madres y sus hijos al momento del nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2021; 88 (6): 256-9.
58. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
59. Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proc Nutr Soc* 2012; 71 (2): 205-12.
60. Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, et al. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant



- Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients* 2020; 12 (10).
61. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients* 2015; 7 (10): 8251-60.
 62. Kamudoni P, Poole C, Davies SJ. An estimate of the economic burden of vitamin D deficiency in pregnant women in the United Kingdom. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (8): 592-7.
 63. Floreskul V, Juma FZ, Daniel AB, Zamir I, et al. Cost-Effectiveness of Vitamin D Supplementation in Pregnant Woman and Young Children in Preventing Rickets: A Modeling Study. *Front Public Health* 2020; 8.
 64. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 148-55.
 65. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD008873.
 66. Upadhyaya S, Ståhlberg T, Silwal S, Arrhenius B, Sourander A. Maternal Vitamin D Levels during Pregnancy and Offspring Psychiatric Outcomes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2022; 24 (1).
 67. Rueter K, Siafarikas A, Palmer DJ, Prescott SL. Pre- and Postnatal Vitamin D Status and Allergy Outcomes in Early Childhood. *Biomed* 2022; 10 (5).
 68. Loddo F, Nauleau S, Lapalus D, Tardieu S, et al. Association of Maternal Gestational Vitamin D Supplementation with Respiratory Health of Young Children. *Nutrients* 2023; 15 (10): 2380.
 69. Melough MM, Li M, Hamra G, Palmore M, et al. Greater Gestational Vitamin D Status is Associated with Reduced Childhood Behavioral Problems in the Environmental Influences on Child Health Outcomes Program. *J Nutr* 2023; 153 (5): 1502-11.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2716>

Tamiz neonatal cardiaco: lo que el pediatra debe aprender

Neonatal cardiac screening: What the pediatrician should learn.

Moisés Mier Martínez, Luis Antonio García Benítez, Orlando Tamariz Cruz

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de una década, el tamiz neonatal cardiaco (TNC) se ha indicado por países europeos y Estados Unidos como una prueba sencilla, no invasiva e indolora, para la detección oportuna de cardiopatías congénitas críticas, es decir, las que requieren algún procedimiento quirúrgico o intervencionista durante las primeras etapas de la vida, para lograr la supervivencia del neonato.^{1,2}

DEFINICIÓN

El tamiz neonatal cardiaco consiste en medir la saturación de oxígeno en la mano derecha y cualquiera de los pies de los recién nacidos, empleando oxímetros de nueva generación, tolerantes de movimiento, con capacidad de medir la saturación en condiciones de baja perfusión e idealmente con tecnología de extracción de señal.

POBLACIÓN OBJETIVO

Aunque el tamiz neonatal cardiaco se indicó, inicialmente, en los recién nacidos de término y sanos, las tendencias internacionales actuales recomiendan realizarlo a todos los recién nacidos antes del egreso hospitalario, independientemente si cursaron o no con algún estado patológico.³⁻⁵

División de Caroga Cardiovascular,
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad
de México.

Recibido: 15 junio del 2023

Aceptado: 7 de septiembre de 2023

Correspondencia

Moisés Mier Martínez
dr_mier@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Mier-Martínez M, García-Benítez LA, Tamariz-Cruz O. Tamiz neonatal cardiaco: lo que el pediatra debe aprender. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 484-490.

MOMENTO PARA SU REALIZACIÓN

En el caso de recién sanos, el tamiz neonatal cardiaco debe efectuarse luego de 24 horas de vida extrauterina o lo más cercano al momento del egreso hospitalario, cuando el paciente tenga que darse de alta antes de las 24 horas de vida. En los recién nacidos que hayan estado en cuneros patológicos, Unidad de Cuidados Intermedios o Intensivos Neonatales y no se les haya realizado un ecocardiograma durante su estancia, el tamiz neonatal cardiaco debe llevarse a cabo un día antes del egreso, independientemente de la edad del paciente; para ello, el recién nacido deberá dejar de recibir oxígeno suplementario al menos 24 horas antes de su egreso; en los casos donde el paciente tenga que ser egresado con oxígeno suplementario y no se haya realizado un ecocardiograma durante su estancia, no se practicará el tamiz neonatal cardiaco, pero será necesario realizar el ecocardiograma previo a su egreso para descartar algún tipo de cardiopatía congénita crítica.

ALGORITMOS PREEXISTENTES

En la bibliografía existen diversos algoritmos propuestos para utilizarse como una ruta crítica respecto a cómo efectuar el tamiz y cómo interpretar sus resultados; sin embargo, es posible que el algoritmo descrito por Kemper² en 2011 y avalado por la Academia Americana de Pediatría (**Figura 1**) sea uno de los más conocidos y empleados en todo el mundo; no obstante, debido a las diversas observaciones de su realización, utilidad, costo-efectividad y operatividad, de manera reciente se han propuesto algunas modificaciones, propuestas por la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) en 2016.⁶ **Figura 2**

ALGORITMOS PROPUESTOS PARA MÉXICO

Al tomar en cuenta que una mayor altitud sobre el nivel del mar puede condicionar una saturación

de oxígeno menor, lo que resultaría en una elevada cantidad de casos falsos positivos⁷ y que más del 53% de la población mexicana vive a una altitud superior a los 1500 m sobre el nivel del mar, en 2021 se formó el Comité Mexicano para el Tamiz Neonatal Cardiaco, un grupo de trabajo interdisciplinario formado por expertos en el que se analizó el momento ideal para realizar el tamiz cardiaco, los cambios de saturación de oxígeno en México, conforme incrementa la altitud, además de si se puede utilizar el mismo algoritmo en todos los hospitales en México o deben ajustarse los valores de oxigenación dependiendo de la altitud. Así, el estudio concluye y propone dos algoritmos para el tamiz neonatal cardiaco, y deben emplearse uno u otro según la altitud sobre el nivel del mar donde se realice.^{8,9} **Figuras 3 y 4**

ÍNDICE DE PERFUSIÓN

Los casos falsos negativos de tamiz neonatal cardiaco suelen corresponder a lesiones obstructivas izquierdas que no necesariamente cursan con hipoxemia, pero sí con alteraciones en la perfusión periférica, por lo que el índice de perfusión, al tratarse de la estimación indirecta y no invasiva de la perfusión periférica a través de la fuerza pulsátil de un sitio corporal específico, puede incrementar la sensibilidad del el tamiz neonatal cardiaco para detectar este tipo de lesiones. Su uso rutinario como parámetro adicional de tamizaje aún se discute, pues aunque podría incrementar la sensibilidad, potencialmente también incrementaría la cantidad de casos falsos positivos incrementar la sensibilidad, incluso la cantidad de casos falsos positivos.¹⁰

INTERPRETACION DE RESULTADOS

Tamiz neonatal cardiaco negativo:

- S_aO_2 en la mano derecha o cualquiera de los pies (al menos una extremidad) mayor o igual a 95%, además de una diferencia de saturación entre la mano derecha y cualquiera de los pies menor o igual a 3%.

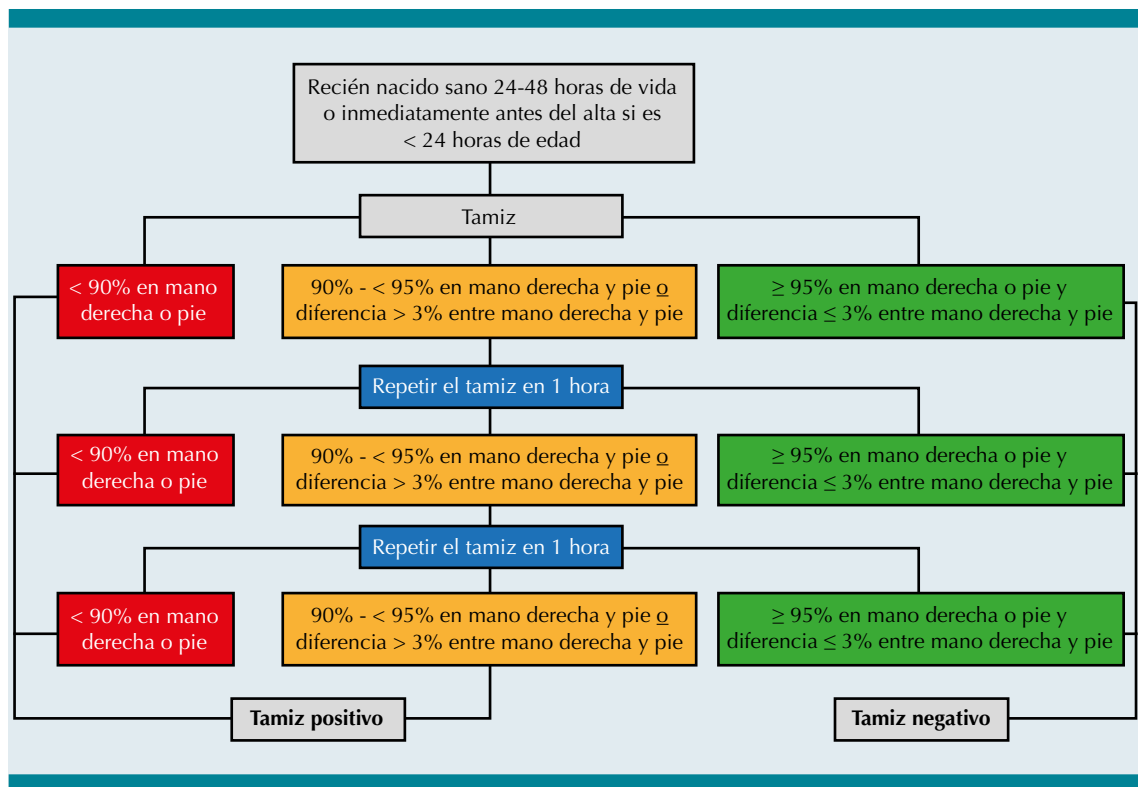


Figura 1. Algoritmo propuesto por Kemper y avalado por la Academia Americana de Pediatría.

- De forma opcional, que el índice de perfusión en la mano derecha o en cualquiera de los pies sea mayor o igual a 0.7.

Tamiz neonatal cardiaco positivo:

- S_aO_2 en la mano derecha o cualquiera de los pies (al menos una extremidad) menor a 90%.
- S_aO_2 persistente en la mano derecha y cualquiera de los pies entre 90 y 94.9%, posterior a tres determinaciones.
- De forma opcional, índice de perfusión en la mano derecha o cualquiera de los pies persistentemente menor a 0.7, posterior a tres determinaciones.

CONSIDERACIONES ESPECIALES Y PREGUNTAS FRECUENTES

¿Puede efectuarse el tamiz neonatal cardiaco en el consultorio?

Si, siempre y cuando se cuente con los sensores adecuados y recomendados para llevar a cabo la oximetría en México (sensores Masimo®).

¿Hasta qué edad es válido hacer el tamiz neonatal cardiaco?

No existe una edad límite. Aunque el tamiz neonatal cardiaco fue diseñado para detectar de manera temprana las cardiopatías congénitas críticas en los recién nacidos, para evitar que egresen

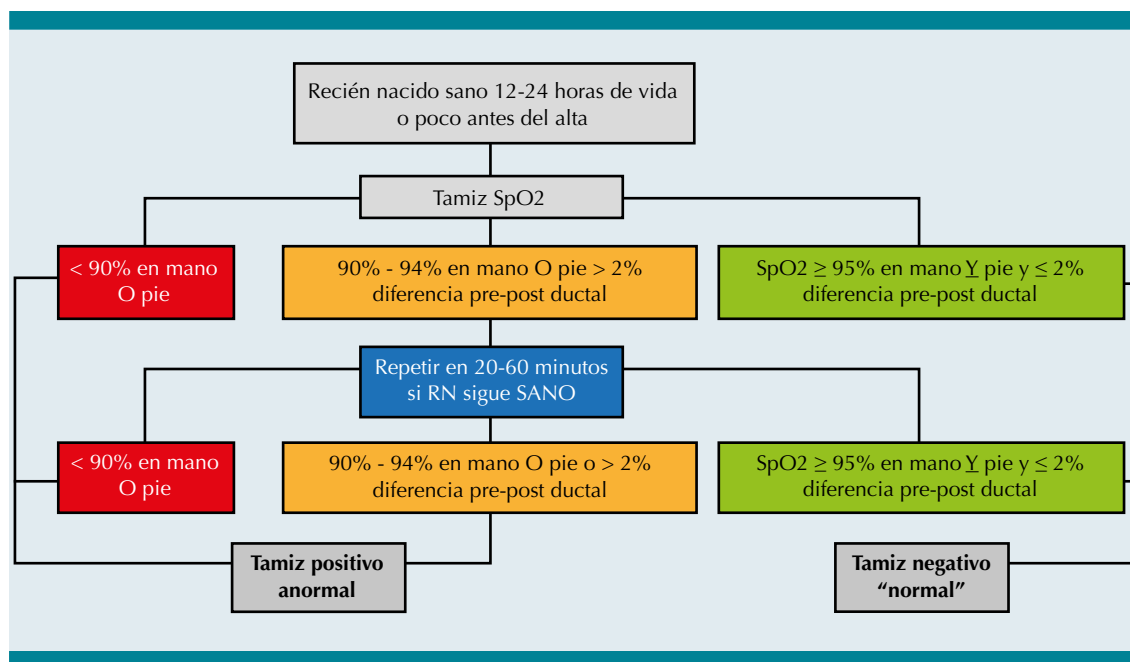


Figura 2. Algoritmo propuesto la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN).

sin diagnóstico y con ello, el riesgo de tener complicaciones, incluso la muerte por un diagnóstico tardío, es importante considerar que el objetivo del tamiz neonatal cardiaco es detectar hipoxemia e hipoxemia diferencial de las extremidades, por lo que sin importar la edad del paciente, mientras tenga alguna de las enfermedades objetivo (cardiopatías que cursan con hipoxemia), potencialmente siempre las detectará.

¿Con qué oxímetro puedo llevarse a cabo el tamiz neonatal cardiaco?

Los oxímetros recomendados para efectuar el tamiz neonatal cardiaco son los aprobados por la FDA para uso en recién nacidos, tolerantes del movimiento, en quienes se ha validado la medición de la saturación funcional de oxígeno en condiciones de baja perfusión. En la actualidad existen dispositivos de la marca Masimo® y Medtronic®, comercialmente disponibles en México, que cumplen con estos requisitos; sin

embargo, solo los oxímetros Masimo® tienen medición cuantitativa del índice de perfusión, por lo que serían los adecuados para efectuar el tamiz, tomando en cuenta la oximetría e índice de perfusión.

¿Qué puede pasar si se lleva a cabo el tamiz neonatal cardiaco con oxímetros diferentes a los aprobados?

Realizar el tamiz neonatal cardiaco con oxímetros no aprobados por la FDA para este fin puede traer errores en las mediciones, alterar la sensibilidad y especificidad del método e incrementar la cantidad de casos falsos positivos, ameritando la realización de más estudios en pacientes sanos, saturando con ello los servicios de salud o, peor aún, en los casos de falsos negativos, en el que por errores de medición, equivocadamente se da de alta a un recién nacido con cardiopatía congénita crítica sin haberse detectado, exponiéndolo a complicaciones potencialmente mortales.

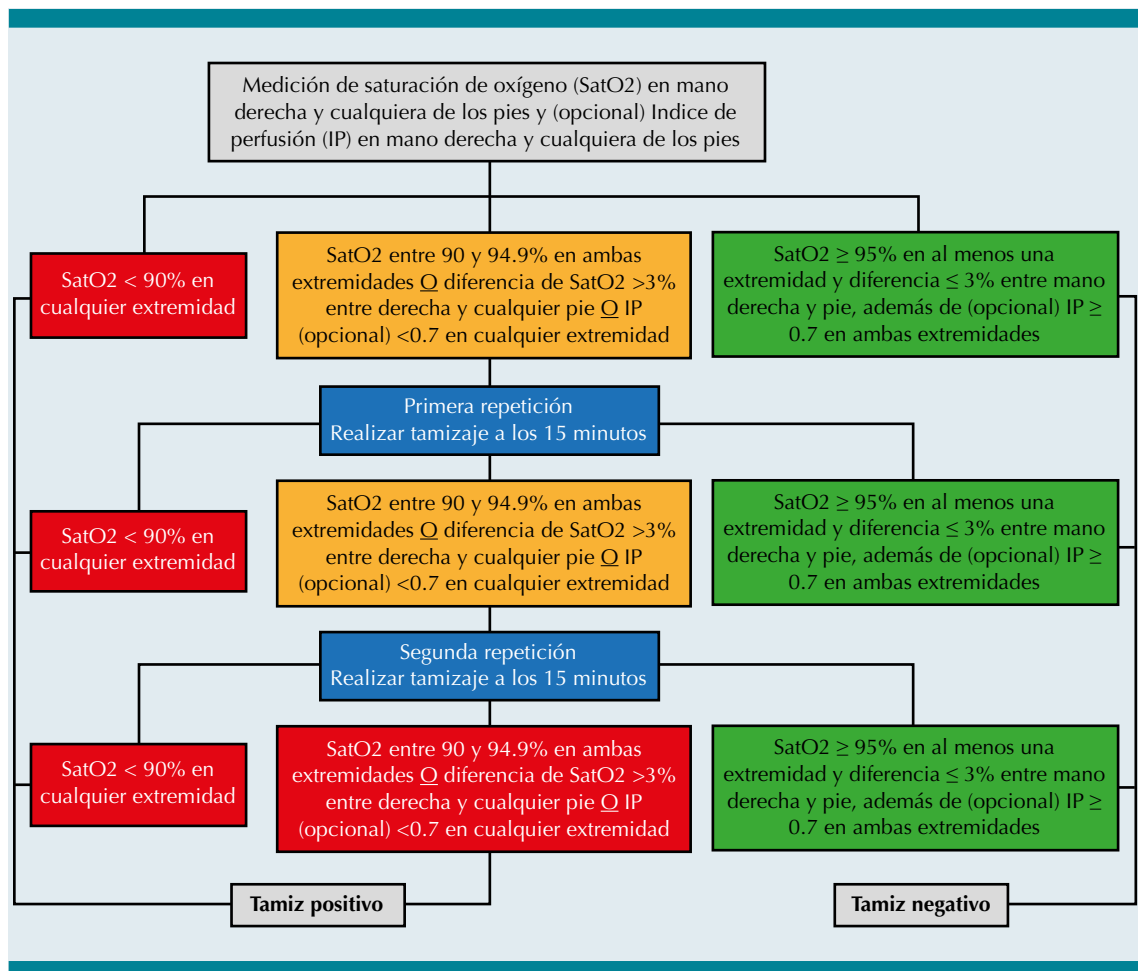


Figura 3. Algoritmo propuesto por el Comité Mexicano para el Tamiz Neonatal Cardíaco para localidades con altitud menor a 1500 metros sobre el nivel del mar.

¿Qué hacer en caso de un tamiz neonatal cardíaco positivo?

En los casos de tamiz neonatal cardíaco positivo, el recién nacido no debe abandonar el hospital hasta que se valore por un cardiólogo pediatra, quien realice el ecocardiograma y confirme o descarte alguna cardiopatía congénita crítica. Durante el tiempo de espera para esta valoración, el recién nacido debe mantenerse en una sala que cuente con monitorización continua, y en caso de deterioro clínico deberá iniciarse

el tratamiento con prostaglandinas, asumiendo que se trata de una cardiopatía congénita crítica.

¿Es necesario repetir el tamiz tiempo después?

No, de acuerdo con el algoritmo, cuando el tamiz neonatal cardíaco haya concluido positivo, el paciente debe valorarse por el cardiólogo pediatra y no es necesario repetir el estudio. En caso contrario, cuando existe un resultado negativo, tampoco es necesario repetir el tamiz

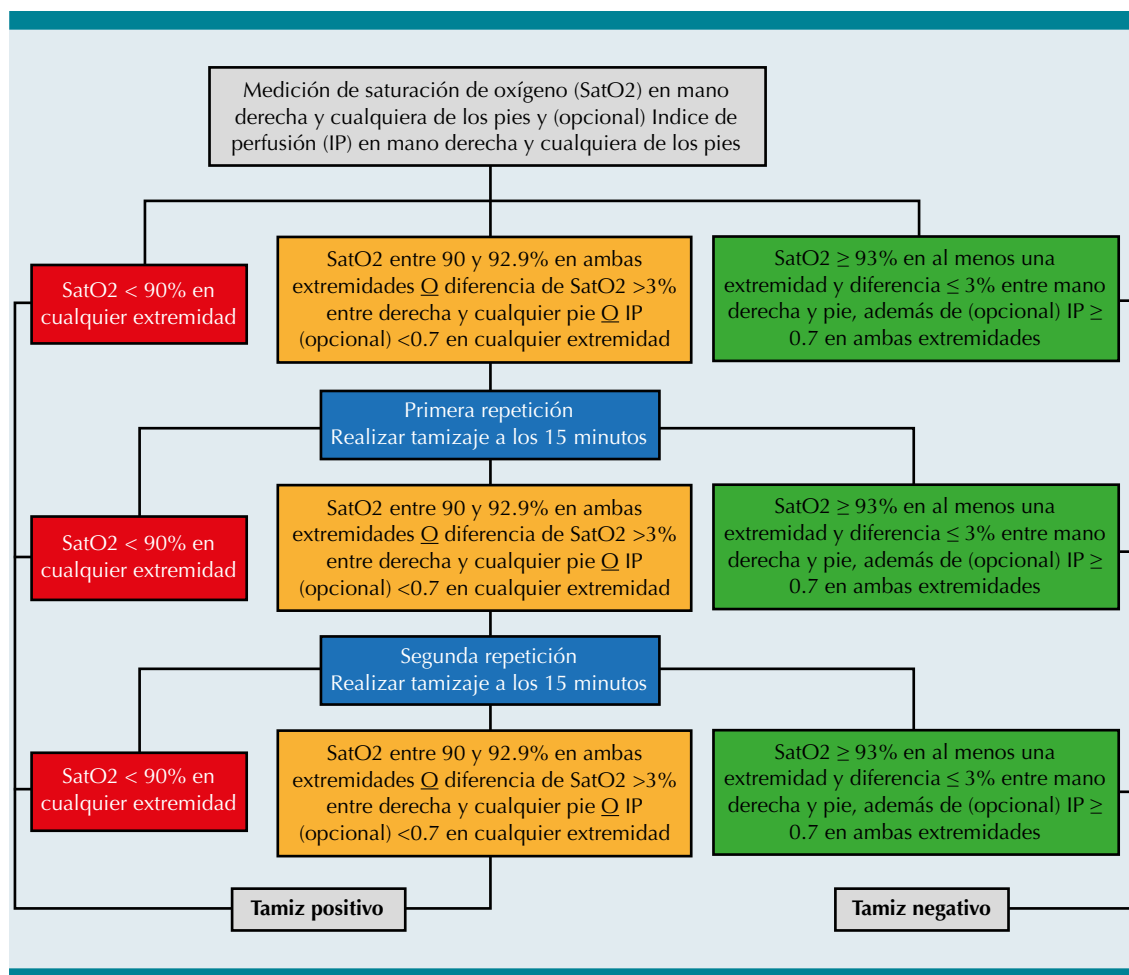


Figura 4. Algoritmo propuesto por el Comité Mexicano para el Tamiz Neonatal Cardiaco para localidades con altitud mayor o igual a 1500 metros sobre el nivel del mar.

y si hubiera sospecha clínica de alguna cardiopatía congénita, deberá proseguirse a realizar directamente un ecocardiograma.

¿Qué factores pueden alterar el resultado?

El movimiento, el color de piel, la temperatura del recién nacido y la incorrecta colocación del sensor; por lo tanto, es importante que el tamiz neonatal cardiaco se realice con oxímetros aprobados por la FDA, y el examinador debe estar adiestrado en la colocación del sensor e

interpretación del algoritmo, para disminuir al máximo la probabilidad de error.

CONCLUSIÓN

El tamiz neonatal cardiaco es una estrategia que permite incrementar la cantidad de pacientes con cardiopatías congénitas críticas detectados de manera oportuna. Desde el 1 de junio de 2021, fecha en que se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto por el que se adiciona la fracción II Bis al artículo 61 de

la Ley General de Salud, se señala que “la aplicación del tamiz neonatal para la detección de cardiopatías congénitas graves o críticas debe efectuarse antes del alta hospitalaria”. El tamiz neonatal cardiaco es obligatorio en México, por lo que debe ser una estrategia diagnóstica constante y rutinaria en todos los hospitales del país.

Si bien aún está pendiente la publicación de la Norma Oficial Mexicana donde se establezca el marco normativo y operativo para su implementación, así como el algoritmo a emplearse en el territorio nacional, es importante que el médico pediatra y de primer contacto se encuentre familiarizado con el concepto de tamiz neonatal cardiaco, algoritmos e interpretación de sus resultados.

REFERENCIAS

1. Liberman RF, Getz KD, Lin AE, Higgins CA, et al. Delayed Diagnosis of Critical Congenital Heart Defects: Trends and Associated Factors. *Pediatrics* 2014; 134: e373-e381.
2. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 128 (5): e1259-e1267.
3. Manja V, Mathew B, Carrion V, Lakshminrusimha S. Critical Congenital Heart Disease Screening by pulse oximetry in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2015; 35: 67-71.
4. Fernandes N, Short B, Manja V, Lakshminrusimha S. Critical Congenital Heart Disease Screening in NICU: Need for revision and standardization. *Am J Perinatol* 2017; 34 (14): 1470-1476.
5. Van Naarden Braun K, Grazel R, Koppel R, Lakshminrusimha S, et al. Evaluation of critical congenital heart defects screening using pulse oximetry in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2017; 37: 1117-1123.
6. Sola A, Fariña D, Mir R, Garrido D, et al. IX Consenso SIBEN. Detección precoz de enfermedades que cursan con hipoxemia neonatal mediante el uso de pulsioximetría. 2016. EDISIBEN, Paraguay. ISBN 978-1-5323-0369-2.
7. Mier-Martinez M, García-Benitez L, Santiago-Vázquez V, Tamariz-Cruz O. Arterial oxygen saturation in healthy Mexican fullterm newborns at different altitudes above sea level. *Bol Med Hosp Infant Mex*. En prensa.
8. Comité Mexicano para el Tamiz Neonatal Cardiaco. Tamiz Neonatal Cardiaco: beneficios de su implementación en México. *Rev Mex Pediatr* 2022; 89 (Supl. 1): s7-s37.
9. De Rubens-Figueroa J, Mier-Martínez M, Jiménez-Carbajal MG, García-Aguilar H. Tamizaje Neonatal cardiaco en México, una herramienta para el diagnóstico temprano de cardiopatías críticas. *Gac Méd Méx* 2022; 158 (2): 67-71.
10. Ewer AK, Perfusion index cannot be currently recommended as an additional newborn screen for critical congenital heart disease: more data needed. *Arch Dis Childhood* 2019; 104: 411-412.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2775>

Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico

Optimal time for blood sample collection for newborn metabolic screening.

Marcela Vela Amieva

INTRODUCCIÓN

El tamiz neonatal metabólico es un método importante para la detección temprana de enfermedades congénitas y su utilidad ha sido ampliamente demostrada.¹⁻⁴ El tamiz neonatal metabólico no es una simple prueba de laboratorio, sino un complejo sistema con reglas y principios, que consta de múltiples componentes: organización y administración, selección y evaluación del panel de enfermedades a tamizar, comunicación, aseguramiento de la calidad, diagnóstico, tratamiento y seguimiento médico, asesoramiento genético, evaluación del programa, capacitación, educación y financiamiento continuo, entre otros.⁵⁻⁸

Uno de los puntos clave para asegurar el éxito de los programas de tamiz neonatal metabólico es decidir el momento ideal para la obtención de la muestra de sangre del recién nacido.^{2,9} Además, conocer la edad ideal en la que debe tomarse la muestra es una de las dudas que con mayor frecuencia tiene el personal de salud, por lo que es fundamental actualizar los conocimientos para saber cuándo debe recolectarse la muestra, y conocer los riesgos, beneficios, ventajas y desventajas de obtenerla a determinada edad.

La edad sugerida para obtener la muestra de sangre en papel filtro (tarjeta de Guthrie) para el tamiz neonatal metabólico está en función de los estudios de maduración del recién nacido, especialmente consi-

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 03 de agosto de 2023

Aceptado: 19 de octubre de 2023

Correspondencia

Marcela Vela Amieva
dravelaamieva@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Vela-Amieva M. Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 491-498.

derando la estabilidad de los sistemas endocrino y metabólico, y en la revisión empírica del desempeño de los programas de tamiz neonatal metabólico.¹⁰

En el lineamiento mexicano de tamiz neonatal metabólico, publicado en el 2010, se estableció que la muestra de sangre del recién nacido debe recolectarse entre el tercero y quinto día de vida extrauterina, es decir, entre las 72 y 120 horas después del nacimiento.¹¹ Esta disposición en su momento sustituyó a la toma de muestra del cordón umbilical para hipotiroidismo congénito¹² y fue implementada según la ampliación del panel de enfermedades, para incluir la detección de fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.¹³ Sin embargo, los avances científicos y tecnológicos mundiales han conseguido técnicas analíticas de mayor sensibilidad y especificidad, por ejemplo: la espectrometría de masas en tándem (MSMS), que permiten tomar muestras más tempranas, con el subsiguiente aumento de la ventana de oportunidad de detección temprana, es decir, si se obtienen las muestras de manera más oportuna, el tiempo total del procedimiento se acorta, los resultados estarán más pronto y, teóricamente, los niños afectados llegarán en el tiempo adecuado para recibir la atención médica correspondiente y, efectivamente, prevenir o atenuar los daños a la salud.^{14,15} **Figura 1**

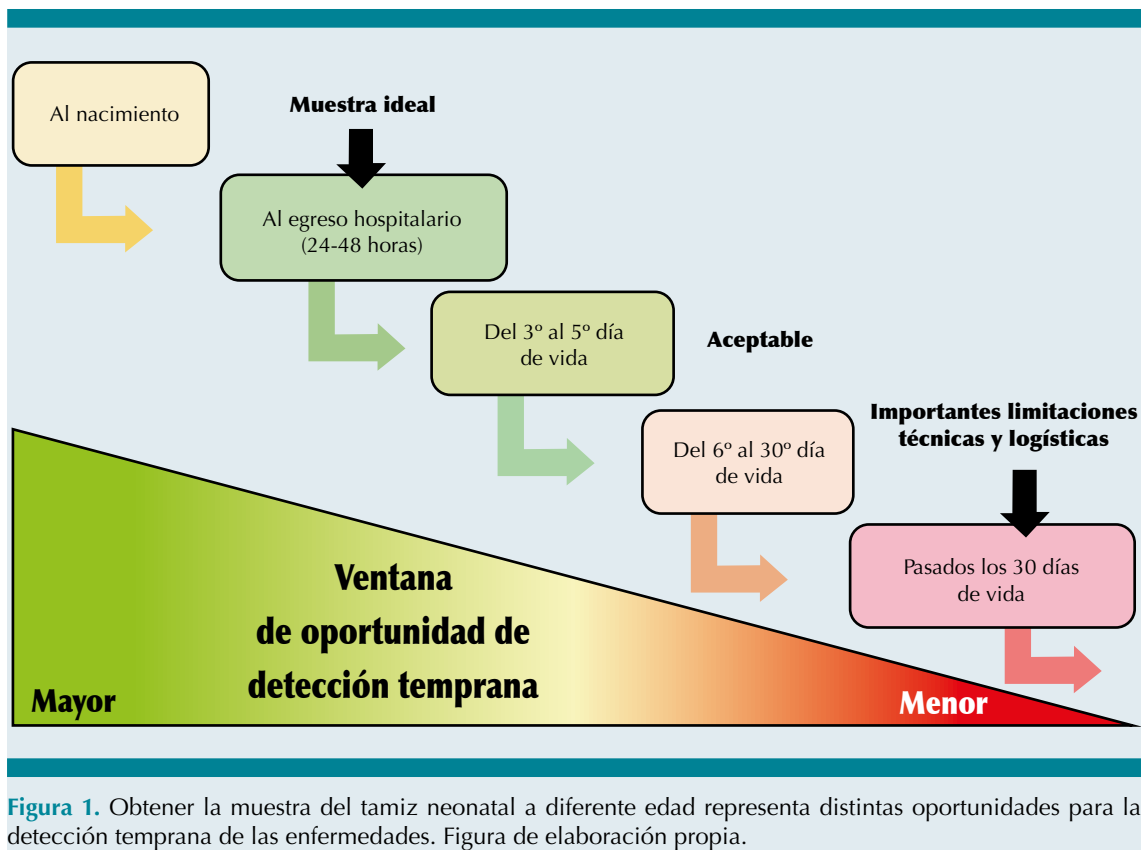
Momento de la toma de muestra en distintos países

En la mayor parte de los países con elevado índice de desarrollo y con experiencia en programas de tamiz neonatal metabólico existe una tendencia a acortar la edad del recién nacido al momento de la toma de la muestra. En el **Cuadro 1** se expone la edad en que debe obtenerse la muestra de tamiz neonatal en distintos países.^{9,11,16-19} Además, tomar la muestra a las 24 horas de vida también es importante para

pacientes con enfermedades que se consideran trastornos críticos urgentes o que requieren atención inmediata (*time-critical disorders*). Este concepto se refiere a las enfermedades cuyo inicio clínico suele ser muy temprano, en los primeros días de vida extrauterina, y la gravedad de las manifestaciones (hiperamoniemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, choque, entre otras) ponen en riesgo la vida del niño o dejan secuelas orgánicas graves.^{20,21} Algunos ejemplos de estas alteraciones son la enfermedad de orina de jarabe de arce (maple), los defectos del ciclo de la urea, y la hiperplasia suprarrenal congénita en su variedad perdedora de sal. Otras enfermedades críticas se muestran en el **Cuadro 2**. Es importante recordar que uno de los objetivos principales del tamiz neonatal es detectar a los enfermos de manera presintomática, y estos padecimientos críticos con manifestaciones clínicas tempranas representan un reto para todos los programas de tamiz neonatal en el mundo.^{22,23}

Sin duda, Estados Unidos es uno de los países en los que la muestra para tamiz neonatal ampliado se obtiene más tempranamente, puesto que la recomendación general es recolectarla a las 24 horas de vida, antes egreso del hospital de la madre y su hijo.¹⁶ Esta estrategia, además de asegurar la cobertura, optimiza la entrega rápida de resultados y contribuye a la detección presintomática de los casos críticos. Incluso, existen programas que utilizan tiempos de toma de muestra entre las 12 y 23 horas de vida extrauterina.¹⁰ No obstante, debe recordarse que las muestras de sangre muy tempranas son complejas de interpretar y pueden incrementar el riesgo de falsos positivos o falsos negativos, dependiendo de la enfermedad a tamizar.^{20,21,24,25}

Las semanas de gestación y los días de vida extrauterina del recién nacido al momento de la toma de la muestra son variables y pueden influir en los resultados del tamiz neonatal; por tanto, deben tomarse en cuenta para su interpretación correcta. Otros factores a considerar son:



estado de salud del niño, hematocrito, tipo de alimentación que recibe (por ejemplo, fórmulas extensamente hidrolizadas o nutrición parenteral), exposición a medicamentos, incluso algunas enfermedades de la madre.¹⁶ En el **Cuadro 3** se muestran algunos de los factores que pueden interferir con los resultados del tamiz.²⁶⁻²⁹ Por lo tanto, es importante establecer estrategias adecuadas de interpretación, entre las que se encuentran: uso de valores de corte de los análisis específicos para cada edad,^{30,31} uso de segundos marcadores en la misma muestra de sangre³² o, bien, obtención sistematizada de una segunda muestra a todos los recién nacidos.^{33,34}

Recomendaciones para distintas situaciones de recién nacidos

- **Recién nacidos de término:** Evidentemente, cada programa de tamiz debe seguir las reglas que haya establecido; sin embargo, técnicamente la muestra de sangre puede obtenerse después de 24 horas de vida extrauterina, de los recién nacidos aparentemente sanos.¹⁶
- **Recién nacidos prematuros no hospitalizados:** Todo paciente que nace antes de las 37 semanas de gestación debe recibir el tamiz neonatal mínimo dos veces. La

Cuadro 1. Edad de los recién nacidos al momento de la toma de muestra del tamiz neonatal en distintos programas del mundo. Los países están ordenados de acuerdo con la edad en que se obtiene la muestra del tamiz (de menor a mayor)

País	Edad recomendada (horas)	Plataforma tecnológica	Referencia
E.U.A.	24-48	EIQ+MSMS+HPLC+BM	CLSI Document NBS01-A6, 2013. ¹⁶
Austria	36-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Alemania	36-72	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷ , Odenwald B, 2023 ⁹
Israel	36-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Uruguay	40	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Queiruga G, 2010 ¹⁸
Dinamarca	48-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Italia	48-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
España	48-168	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Países Bajos	72-168	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
México	72-120	EIQ	Lineamiento técnico, 2010 ¹¹
Costa Rica	72	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Programa Nacional de Tamizaje Neonatal Costa Rica ¹⁹
Reino Unido	120-192	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷

EIQ= ensayos inmunoquímicos; MSMS= espectrometría de masas en tándem; HPLC= cromatografía de líquidos de alta resolución; BM= biología molecular.

Cuadro 2. Enfermedades consideradas de tiempo crítico de detección^{20,21}

Trastornos de los aminoácidos	Acidemias orgánicas	Defectos de la oxidación de ácidos grasos	Otras alteraciones
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de orina de jarabe de arce (maple) • Citrulinemia tipo 1 • Aciduria argininosuccínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidemia propiónica • Acidemia metilmalónica • Acidemia isovalérica • Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa • Aciduria glutárica • Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica • Deficiencia de beta-cetotiolasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de acil-CoA de cadena media • Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga • Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena muy larga • Deficiencia de proteína trifuncional 	<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia clásica • Hiperplasia suprarrenal congénita • Atrofia muscular espinal

primera en los primeros días de vida, y la segunda antes de los 28 días de vida.²⁶

- **Recién nacidos enfermos, prematuros hospitalizados o de bajo peso:** A los recién nacidos enfermos o prematuros que se encuentren hospitalizados se les debe tomar la muestra de sangre en papel filtro al momento del ingreso hospitalario. Esta muestra se obtiene antes de que el niño sea transfundido y, de preferencia, antes

de iniciar el tratamiento para la enfermedad que motivó su ingreso al hospital. Es importante señalar que a todos los recién nacidos prematuros o enfermos se les debe tomar una segunda muestra de tamiz a los 15 días de vida, o al momento de su egreso, lo que ocurra primero.^{35,36} La guía para obtener la muestra de tamiz neonatal de niños prematuros, de bajo peso y prematuros, aprobada por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*

Cuadro 3. Factores que pueden interferir con los resultados del tamiz neonatal¹⁶⁻²⁹

Factor asociado	Análito afectado	Enfermedad	Método analítico	Resultado de la interferencia	Causa	Explicación	Certeza de la interferencia según la APHL
Al niño	TSH normal o disminuida	Hipotiroidismo congénito	Inmunoensimático, autodelfía	Falso negativo. La TSH puede estar ficticiamente normal	Mala respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.	Los neonatos pretérminos tienen inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La interferencia puede durar hasta las 6-12 semanas de vida	Definitiva
	Elevación de tiroxina, metionina, fenilalanina	Diversas enfermedades (tiroxinemia, homocistinuria, fenilcetonuria)	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Inmadurez de las enzimas hepáticas	Los neonatos pretérmino pueden tener inmadurez del metabolismo hepático, que se normaliza hasta las 12 semanas de vida	Definitiva
	Elevación de galactosa	Galactosemia	Inmunoensimático, autodelfía	Falso positivo	Inmadurez de las enzimas hepáticas	Los niños pretérminos pueden tener inmadurez del metabolismo hepático, que se normaliza hasta las 12 semanas de vida	Definitiva
	Elevación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR)	Fibrosis quística	Inmunoensimático, autodelfía	Falso positivo	Hipoxia	Se desconoce el mecanismo, los niveles de TIR se normalizan al corregir la hipoxia	Definitiva
A medicamentos o tratamientos	Disminución de TIR	Fibrosis quística	Inmunoensimático, autodelfía	Falso negativo	Muestras de niños mayores de 30 días de vida	La secreción pancreática de TIR disminuye con la edad.	Definitiva
	Elevación de acilcarnitinas	Diversas enfermedades	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Tratamiento con L-carnitina	El efecto desaparece luego de algunas semanas de suspender la carnitina	Definitiva
	Disminución de TSH	Hipotiroidismo congénito	Inmunoensimático, autodelfía	Falso negativo	Tratamiento con L-DOPA	El efecto desaparece unas semanas después de suspender la L-DOPA	Definitiva
A enfermedades maternas	Disminución de 17-OH-progesterona	Hiperplasia suprarrenal congénita	Inmunoensimático, autodelfía	Falso negativo	Tratamiento de la madre con prednisona, betametasona o dexametasona	La prescripción de corticosteroides a la madre inhibe la función adrenal fetal	Definitiva
	Propionilcarnitina (C3) elevada	Defectos del pro-pionato	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Deficiencia materna de vitamina B ₁₂	Desaparece con la suplementación de vitamina B ₁₂	Definitiva
A la alimentación del recién nacido	Aminoácidos elevados en general	Múltiples enfermedades	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Nutrición parental en los recién nacidos	Pausar 4 horas la NPT reduce la posibilidad de aumento ficticio de los aminoácidos	Posible

(CLSI), establece que en los niños con peso al nacimiento menor de 2000 g, o con menos de 34 semanas debe repetirse el tamiz, incluso hasta en tres ocasiones (al ingreso, a los 15 días y a los 28 días de vida extrauterina).²⁶

- **Neonatos de partos intradomiciliarios:** Los neonatos que hayan nacido en su domicilio deben llevarse cuanto antes a la unidad médica correspondiente para que se les realice el tamiz neonatal metabólico. De igual forma, todas las parteras tradicionales deben recibir capacitación acerca de este tema.
- **Muestras extemporáneas para el tamiz neonatal metabólico (niños mayores de 30 días de vida):** Ningún programa de tamiz es perfecto, y en todos lados ocurren eventualidades que pueden conducir a que algún niño no sea tamizado a tiempo. Algunos programas rechazan todas las muestras de niños mayores de 30 días de vida, y otros otorgan el beneficio de hacer la detección, aunque sea tardía.

En las muestras de niños mayores de 30 días de vida pueden determinarse de manera confiable ciertos analitos: hormona estimulante de la tiroides (TSH), para hipotiroidismo congénito; fenilalanina para fenilcetonuria; 17-hidroxiprogesterona para hiperplasia suprarrenal congénita, y actividad de las enzimas galactosa-1-fosfato uridiltransferasa y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) para galactosemia y deficiencia de G6PD. Desafortunadamente, en las muestras de niños mayores de 30 días no puede medirse

de manera confiable el tripsinógeno inmuno-reactivo (TIR), que es el biomarcador de fibrosis quística, puesto que las concentraciones en sangre disminuyen fisiológicamente cerca del mes de vida.³⁷

En el caso de hijos de padres migrantes, que en su país no hayan tenido el beneficio del tamiz neonatal, la muestra puede obtenerse de manera extemporánea, con las limitaciones mencionadas, recordando que “más vale tarde que nunca”.

La **Figura 2** resume la clasificación de las muestras de tamiz neonatal, según la edad de obtención (ultra tempranas, muy tempranas, tempranas, tardías y muy tardías), y las ventajas y riesgos técnicos de cada una, además de algunas estrategias para abatir dichos riesgos.

CONCLUSIONES

El momento ideal para la toma de la muestra para el tamiz neonatal metabólico son las primeras 24 a 72 horas de vida extrauterina. Esta ventana de tiempo permite detectar de manera oportuna las enfermedades metabólicas hereditarias y optimiza el tiempo para iniciar el tratamiento de los casos afectados. La edad del recién nacido es un factor importante, que siempre debe considerarse para la correcta interpretación de los resultados del tamiz neonatal. Todos los programas de tamiz neonatal metabólico deben tener lineamientos propios para establecer el mejor momento de la toma de muestra de los recién nacidos, revisarse periódicamente y actualizarse en concordancia con los avances científicos y tecnológicos.

Edad (horas)	Menos de 12	12	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	288	312	336	336	360	Mayor de 360
Edad (días)	Menos de 0.5	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Mayor de 15
Clasificación	Ultra temprana	Muy temprana			Temprana			Tardía										Muy tardía
Ventajas logísticas	Máxima ventana de oportunidad de detección temprana Resultado rápido de los casos positivos Útil para los trastornos críticos			Buena oportunidad de detección temprana			Regular oportunidad de detección temprana										Mala oportunidad de detección temprana	
Riesgo técnicos	Las muestras muy tempranas pueden llevar a un mayor número de casos falsos positivos y negativo			Riesgos técnicos mínimos										En las muestras de niños mayores de 30 días, el IRT disminuye, por lo que hay riesgos de ser falsos negativos para FQ				
Estrategias para abatir los riesgos	Toma rutinaria de una segunda muestra de todos los recién nacidos Uso de segundos marcadores							Uso de segundos marcadores										El riesgo de detección tardía ya está presente

Figura 2. Clasificación de las muestras de tamiz neonatal según la edad de obtención (ultra tempranas, muy tempranas, tempranas, tardías y muy tardías), ventajas y riesgos técnicos de cada una y estrategias para abatir dichos riesgos. Figura de elaboración propia. Abreviaturas: TIR= tripsinógeno inmunorreactivo; FQ= fibrosis quística.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements--United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60 (19): 619-23.
- Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG. 50 years of newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37 (2): 163-4. doi: 10.1007/s10545-014-9688-5.
- Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28 (6): 694-699. doi: 10.1097/MOP.0000000000000414.
- Parisi MA, Caggana M, Cohen JL, Gold NB, et al. When is the best time to screen and evaluate for treatable genetic disorders?: A lifespan perspective. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2023; 193 (1): 44-55. doi: 10.1002/ajmg.c.32036.
- Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 2000; 137 (4 Suppl): S1-46. doi: 10.1067/mpd.2000.109437.
- McCabe ER. Newborn screening: A complex system that requires a culture of safety. *Mol Genet Metab* 2014; 113 (1-2): 6-7. doi:10.1016/j.ymgme.2014.03.001.
- Urv TK, Parisi MA. Newborn Screening: Beyond the Spot. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1031: 323-346. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_19.
- McCabe ERB. Newborn screening system: Safety, technology, advocacy. *Mol Genet Metab* 2021; 134 (1-2): 3-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.07.003.
- Odenwald B, Brockow I, Hanauer M, Lüders A, et al. Is Our Newborn Screening Working Well? A Literature Review of Quality Requirements for Newborn Blood Spot Screening (NBS) Infrastructure and Procedures. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9 (3): 35. doi: 10.3390/ijns9030035.
- Tang H, Feuchtbaum L, Neogi P, Ho T, et al. Damaged goods? an empirical cohort study of blood specimens collected 12 to 23 hours after birth in newborn screening in California. *Genet Med* 2016; 18 (3): 259-64. doi: 10.1038/gim.2015.154.
- Lineamiento Técnico: Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. CNEGSR, 2010. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13774/TN_E_Innatos_Metabolismo.pdf

12. Vela Amieva M, Aguirre BE, Zamudio A, Gamboa S, et al. Técnica de toma de sangre del cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediatr Méx* 2000; 21 (6): 252-256.
13. García-Flores EP, Herrera-Maldonado N, Hinojosa-Trejo MA, Vergara-Vázquez M, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). *Acta Pediatr Mex* 2018; SI (39): 575-655.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61 (RR-2): 1-44. PMID: 22475884.
15. Newborn Screening Timeliness Goals. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, Health Resources & Services Administration (HRSA). <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-screening-timeliness>
16. CLSI Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard. 6th Ed. CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: 2013, Clinical and Laboratory Standards Institute.
17. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7 (1): 15. doi: 10.3390/ijns7010015.
18. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, et al. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre: Jornada Memoria de Actualidad y Nuevas Metas en la Implementación del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN). Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, Montevideo, Uruguay, 2010. <https://www.bps.gub.uy/bps/file/6484/1/pesquisa-neonatal.pdf>
19. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal de Costa Rica. <https://tamizaje.asta.cr/>
20. Sontag MK, Miller JJ, McKasson S, Sheller R, et al. Newborn screening timeliness quality improvement initiative: Impact of national recommendations and data repository. *PLoS One* 2020; 15 (4): e0231050. doi: 10.1371/journal.pone.0231050.
21. Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems Integration: The Next Frontier in Newborn-Screening Timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2020; 26 (6): E8-E15. doi: 10.1097/PHH.0000000000000968. PMID: 30789598.
22. Martín-Rivada Á, Palomino-Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep* 2022; 63 (2): 146-161. doi: 10.1002/jimd.12265.
23. Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020; 43 (3): 424-437. doi: 10.1002/jimd.12193.
24. Newborn Screening Information for Providers: Blood Spot Collection, Minnesota Department of Health. <https://www.health.state.mn.us/people/newbornscreening/providers/collection.html#timing>
25. Peng G, Tang Y, Cowan TM, Zhao H, et al. Timing of Newborn Blood Collection Alters Metabolic Disease Screening Performance. *Front Pediatr* 2021; 8: 623184. doi: 10.3389/fped.2020.623184.
26. CLSI. Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns. Approved Guideline. CLSI document NBS03-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
27. Association of Public Health Laboratories. Newborn Screening Analyte Interference List. https://www.aphl.org/programs/newborn_screening/Pages/NBS%20Interference%20List.aspx
28. Holtkamp U, Klein J, Sander J, Peter M, et al. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. *Clin Chem* 2008; 54 (3): 602-5. doi: 10.1373/clinchem.2007.096685.
29. Fingerhut R, Dame T, Olgemöller B. Determination of EDTA in dried blood samples by tandem mass spectrometry avoids serious errors in newborn screening. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (5): 553-8. doi: 10.1007/s00431-008-0788-9.
30. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13 (3): 230-54. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820d5e67.
31. Liu Z, Jin H, Ye M, Han R, et al. Optimization of Phenylalanine Cut-Off Value in Newborn Screening Based on Blood Sampling Time. *Am J Perinatol* 2022. doi: 10.1055/s-0042-1759720.
32. la Marca G, Carling RS, Moat SJ, Yahyaoui R, et al. Current State and Innovations in Newborn Screening: Continuing to Do Good and Avoid Harm. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9 (1): 15. doi: 10.3390/ijns9010015.
33. Kamleh M, Williamson JM, Casas K, Mohamed M. Reduction in Newborn Screening False Positive Results Following a New Collection Protocol: a Quality Improvement Project. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021; 26 (7): 723-727. doi: 10.5863/1551-6776-26.7.723.
34. Cochran AL, Tarini BA, Kleyn M, Zayas-Cabán G. Newborn Screening Collection and Delivery Processes in Michigan Birthing Hospitals: Strategies to Improve Timeliness. *Matern Child Health J* 2018; 22 (10): 1436-1443. doi: 10.1007/s10995-018-2524-z.
35. Ikeri K, Quinones Cardona V, Menkiti OR. Improving timeliness of newborn screens in the neonatal intensive care unit: a quality improvement initiative. *J Perinatol* 2021; 41 (5): 1166-1173. doi: 10.1038/s41372-021-00985-z.
36. Kronn D. Navigating Newborn Screening in the NICU: A User's Guide. *Neoreviews* 2019; 20 (5): e280-e291. doi: 10.1542/neo.20-5-e280.
37. Ibarra-González I, Gutiérrez-Morales G, Vela-Amieva M, Castillo-Mogel JA, et al. Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. *Acta Pediatr Mex* 2018; SI (39): 355-465.

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2840>

Medicina de precisión

Precision Medicine.

Felipe Aguilar Ituarte

La medicina de precisión es un concepto relativamente nuevo y emergente para el tratamiento y prevención de enfermedades. Toma en cuenta la variabilidad individual de los genes, el ambiente y estilo de vida de cada persona.¹

El término se propuso por primera vez en 2011 y con el paso de los años ha ganado relevancia. Su principal objetivo es dirigir los tratamientos adecuados, en el momento preciso, a los pacientes que lo requieran.³ Contribuye con un enfoque poblacional para su tratamiento, mediante la integración de factores ambientales, genómicos, epigenómicos, transcriptómicos, proteómicos, incluso metabolómicos.¹

La estrategia de la medicina de precisión es clasificar a los pacientes con características compartidas en el mismo subgrupo, en función de sus características clínicas, tratamiento y factores pronósticos específicos y similares.³ Este procedimiento permite, a los médicos e investigadores, aproximarse de manera más acertada a pensar qué estrategias de tratamiento y prevención funcionarán para un grupo de personas con alguna enfermedad en particular.

La medicina de precisión se diferencia del enfoque de "talla única", en el que las estrategias de tratamiento y prevención de enfermedades se desarrollan para la persona promedio, con menor consideración por las diferencias entre individuos.¹

A la medicina de precisión a veces se le conoce como: "medicina personalizada", es un enfoque innovador para adaptar la prevención y el tratamiento de enfermedades, tomando en cuenta las diferencias

Coordinador de la Unidad de Publicaciones Médicas, editor en jefe de Acta Pediátrica de México.

Recibido: 10 de noviembre de 2023

Aceptado: 10 de noviembre de 2023

Correspondencia

Felipe Aguilar Ituarte
aguilarituarte@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Ituarte F. Medicina de precisión. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 499-500.

en los genes, el entorno y los estilos de vida de las personas.²

La medicina de precisión ha dado lugar a nuevos y poderosos descubrimientos, y tratamientos aprobados por la Agencia Federal de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA); por mencionar solo uno de ellos, se encuentran los pacientes con diversos tipos de cáncer que se someten rutinariamente a pruebas moleculares que permiten a los médicos seleccionar tratamientos que aumenten la posibilidad de supervivencia y disminuyan la posibilidad de efectos adversos.³

La atención de precisión solo será tan buena como las pruebas que guían el diagnóstico y el tratamiento; por ejemplo, las pruebas de secuenciación de próxima generación (NGS por sus siglas en inglés) son capaces de identificar o "secuenciar" rápidamente grandes secciones del genoma de una persona.² Estas pueden utilizarse por médicos e investigadores para encontrar variantes genéticas que ayuden a diagnosticar, tratar y comprender más acerca de las enfermedades en humanos.²

México no está exento de esta práctica; en un estudio publicado en 2019 se describió el efecto de los polimorfismos de un solo nucleótido, (SNP, por sus siglas en inglés) del gen ARID5B; (un ejemplo de cómo la determinación de algunos genes puede acercarnos a la MP) en la susceptibilidad a la leucemia linfoblástica aguda en niños hispanos y saber si estos influyen en la alta incidencia de la enfermedad infantil en los mexicanos. Los resultados del análisis de siete polimorfismos de un solo nucleótido indican que todos se asociaron con susceptibilidad

a leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda pre-B y leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide. Este es el primer informe que muestra la asociación de polimorfismos de un solo nucleótido con leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide pre-B. Lo que sugiere que el origen genético de nuestra población puede influir en la susceptibilidad a leucemia linfoblástica aguda y explicar su alta incidencia en México; al mismo tiempo permite modificar la perspectiva de tratamiento y mejorar sensiblemente el pronóstico.⁴

No obstante, aún existen áreas de oportunidad a la ya investigación en curso; la revisión cuidadosa de los datos y la progresión de estos dará luz a los pacientes que durante décadas no han visto avances en el tratamiento altamente efectivos para las enfermedades que padecen. Sin duda es un campo fascinante que permitirá vincular el trabajo básico con el clínico y una vez más una tremenda oportunidad de colaboración de las diversas disciplinas.

REFERENCIAS

1. MedLine, Medicina de precisión. <https://medlineplus.gov/download/spanish/genetica/entender/medicinade-precision.pdf>
2. U. S. Food and Drug Administratios. Precision medicine. <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>
3. Liu XY, Tang H, Zhou QY, Zeng YL, et al. Advancing the precision management of inflammatory bowel disease in the era of omics approaches and new technology. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 272-285. DOI: 10.3748/wjg.v29.i2.272
4. Reyes-León A, Ramírez-Martínez M, Fernández-García D, et al. Variants in ARID5B gene are associated with the development of acute lymphoblastic leukemia in Mexican children. *Ann Hematol* 2019; 98 (10): 2379-2388. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03730-x>

Normas para autores

Acta Pediátrica de México es el órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría, una publicación bimestral que tiene como propósito fundamental la divulgación de evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la pediatría, que permita generar y mejorar los modelos de atención a la salud durante la infancia y la adolescencia.

Los tipos de artículos que se publican son: **Artículos originales, Casos clínicos y revisión de la literatura, Artículos de Revisión, Criterios pediátricos, Editoriales.**

ESPECIFICACIONES GENERALES DE SECCIÓN:

Artículo original: En esta sección se publican resultados de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica en el campo de la pediatría, cuyo contenido no haya sido publicado en otros medios (impresos o electrónicos). La extensión de los artículos no deberá exceder de las **4,000 palabras** y contar con **máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

Casos clínicos y revisión de la literatura: En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría y además aporten una revisión de la literatura médica actual. **El número de palabras no deberá exceder de 2,000** ni contar con más **5 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

Artículo de revisión: Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial, actualidad e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional. **El número de palabras no deberá exceder de 6,000** ni contar con más **3 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

Criterios pediátricos: En esta sección se publicarán artículos breves (**1500 palabras máximas**) cuya finalidad sea otorgar al pediatra de primer contacto (medicina aplicada en el consultorio) los conocimientos y habilidades indispensables para el reconocimiento, abordaje diagnóstico inicial, diferenciales, tratamiento y motivos de referencia de las patologías que más frecuentemente afectan a la niñez mexicana. Así como recomendaciones de atención y de infraestructura relacionados con el quehacer profesional del pediatra. **Especificaciones particulares**

Editorial: Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de *Acta Pediátrica de México* y se deberá procurar no exceder de **1,000 palabras.** Se recibirán artículos editoriales que se sometan en forma espontánea; sin embargo, la aceptación de estos se hará a criterio del Editor en Jefe de la revista.

REGISTRO DE ARTÍCULO

Para someter un manuscrito a revisión por pares, el autor deberá registrarse en la plataforma OJS de APM:

<https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/user/register>

Una vez que tenga su nombre de usuario y contraseña deberá de seguir los pasos que se señalan en la plataforma. Es importante mencionar que con el fin de generar mayor impacto de sus artículos, *Acta Pediátrica de México* les pide a sus autores que envíen su **texto en español e inglés;** de no contar con la versión en este último idioma, el artículo será sometido de igual forma.

LINEAMIENTOS GENERALES DE TEXTOS

Manuscrito: archivo en formato .doc o .txt

Letra: Arial 12 puntos

Interlineado: 1.5 espacio

Márgenes: superior e inferior 2 cm, derecho e izquierdo 3 cm.

A. Título. Descripción sintetizada (no mayor a 85 caracteres) del artículo que permita que la consulta electrónica del artículo sea sensible y específica.

Título en inglés: traducción fiel al inglés del título en español.

Título corto (no mayor de 40 caracteres).

B. Información sobre el autor o autores. Debe escribirse el nombre y apellidos completos de cada autor iniciando por el nombre. Con número (en supraíndice) a lado del último apellido, se debe de indicar su adscripción, especificando claramente el nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) e institución(es) donde el artículo fue desarrollado. Se deberá incluir la información completa de contacto del autor de correspondencia.

C. Exención(es) de responsabilidad. Texto en el que el autor informa claramente que los hallazgos, opiniones o puntos de vista contenidos en el artículo son particulares al autor(es), y no como resultado de una posición oficial de la Institución donde labora o de la institución que financió la investigación.

D. Financiamiento. Esto incluye becas, equipo, fármacos y cualquier otro apoyo que se haya recibido para realizar el trabajo descrito en el artículo o para la redacción del mismo.

E. Número de palabras. Debe informarse el número de palabras que conforman el artículo sin incluir el resumen, agradecimientos, leyendas de tablas y figuras ni referencias.

F. Número de figuras y cuadros. Deberá informarse el número y título(s) de las figuras y cuadros que serán incluidas en el texto independientemente que se manden en archivo adjunto.

G. Declaración de conflictos de interés. Informar si el autor(es) forma(n) parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica, o recibe(n) o ha(n) recibido, algún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

H. Resumen: En los artículos originales, casos clínicos y artículos de revisión el resumen **no deberá de ser mayor a 250 palabras** y deberán estar estructurados según sea el caso:

Artículo original: Introducción/ Objetivo/ Materiales y métodos/ Resultados/ Conclusiones.

Casos clínicos y revisión de la literatura: Introducción/ Presentación de caso / Conclusiones

Artículos de revisión: Introducción/ objetivo / relevancia

EL resumen en todos los casos **no deberá exceder las 250 palabras**, contener referencias y si utilizan abreviaturas deberán ser apropiadamente presentadas en el texto previo a su uso. Los criterios pediátricos y editoriales no llevan resumen.

I. Palabras clave: se recomiendan 3 a 6 palabras que describan los aspectos principales de la investigación. Se sugiere a los autores buscar los términos en la base de datos de Descriptores Clínicos en Salud, así como términos en inglés presentes en el diccionario de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, conocidos como *Medical Subject Headings* (MeSH).

J. Título en inglés: deberá ser traducción fiel del título en español. **Abstract:** deberá ser traducción fiel del resumen en español. **Key Words:** deberán ser traducciones fieles de las palabras en español.

K. Cuerpo de texto: Un manuscrito con faltas de ortografía, referencias mal citadas, ideas sin conexión, entre otros errores comunes, reflejan el poco cuidado que se tuvo al escribirlo y puede considerarse representativo de la investigación realizada, por lo que pedimos revisar su manuscrito antes de enviarlo.

L. Referencias: Las referencias deben ser **numeradas consecutivamente** conforme aparecen en el texto y deben identificarse con números arábigos en supraíndice. Las referencias que son citadas solamente en tablas o figuras deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida de aparición en el artículo.

Se debe ocupar el **sistema de La Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos**, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm>

nih.gov/books/NBK7256/ y los títulos de las revistas deben ser abreviados con el estilo utilizado por Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). En caso de artículos con más de 6 autores, se deberán citar sólo los primeros 6 autores como se indica en el siguiente ejemplo:

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, *et al.* Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-75.

M. Figuras y/o cuadros: mencionar consecutivamente con número arábigo en el texto (i.e. figura 1), como figuras o cuadros. Insertarlas al final del texto y después de las referencias bibliográficas. En el caso de las figuras se deben anexar en una carpeta electrónica en formato .jpg o .tiff, con resolución mínima de 72 dpi. Los cuadros deben estar en formato editable (Excel y/o Word).

PROCESO EDITORIAL

Los manuscritos aceptados para revisión son sometidos a una primera revisión técnica, en la cual se examina la estructura general del artículo; posteriormente es revisado por el editor en jefe, así como los editores asociados y de sección, los cuales evalúan el contenido y relevancia del artículo. En este filtro se hacen algunas observaciones al autor y una vez aprobado el contenido del artículo se envía a revisión por pares, los cuales son expertos en la especialidad del artículo y evalúan el artículo; éstos sugieren cambios al autor y una vez realizados el artículo se aprueba para publicación y asignación de número en el que aparecerá. El tiempo estimado de publicación es de 4 meses.

Recepción del manuscrito →	Revisión técnica (5 días hábiles) →	Revisión editorial (10 días hábiles) →
Correcciones por parte del autor (10 días hábiles) →	Revisión por pares (15 días hábiles) →	Correcciones por parte del autor (10 días hábiles) →
Re revisión por pares (10 días hábiles) →	Aprobación editorial (10 días hábiles)	Programación de edición.

Nota: En todos los casos, los tiempos señalados son aproximados. Aquellos autores que dejen de enviar sus revisiones por **más de 15 días hábiles (3 semanas)** tendrán que someter su manuscrito de nueva cuenta.

ASPECTOS LEGALES Y DERECHOS DE AUTOR

Todos los trabajos sometidos para ser publicados en *Acta Pediátrica de México* deben ser inéditos y originales y no estar participando para su publicación en otra revista, mientras se encuentran bajo evaluación del Comité Editorial de *Acta Pediátrica de México*. Todos los trabajos serán publicados con pleno conocimiento de los autores.

Al someter un artículo para publicación, el (los) autores ceden a *Acta Pediátrica de México*, todos los derechos patrimoniales sobre el artículo en cuestión, a fin de que ésta lo edite, publique, reproduzca, difunda, comercialice, traduzca o autorice su traducción a cualquier idioma. Los derechos transferidos incluyen la publicación del artículo por cualquier medio, sea éste impreso, magnético o electrónico, o por cualquier otro soporte o medio de difusión que exista o pueda crearse en el futuro, así como la realización de publicaciones mediante la concesión de licencias totales o parciales a terceros.

Acta Pediátrica de México se reserva todos los derechos patrimoniales de los artículos aceptados para su publicación. No está permitida la reproducción total o parcial del material publicado en la revista, sin contar con la autorización expresa, por escrito del Editor en Jefe de la revista.

Cualquier punto no especificado en el presente documento, por favor comunicarse vía correo electrónico a: editor@actapediatrica.org.mx

Especificaciones Particulares de sección:

ARTÍCULOS ORIGINALES

A continuación, se enlistan los diferentes tipos de estudios que pueden ser motivo de un manuscrito para publicación en *Acta Pediátrica de México* como *Artículo Original*. Junto al tipo de estudio y entre paréntesis se sugiere una guía para el apropiado reporte de dichas investigaciones. Estas guías son declaraciones desarrolladas por expertos en metodología y en un esfuerzo de mejorar la calidad de los reportes de dichas investigaciones, muchas de ellas han sido apropiadamente validadas, y son respaldadas por la mayoría de revistas de alto impacto, así como colaboraciones de reconocimiento internacional.

Meta-análisis

- De ensayos clínicos (**PRISMA**)
- De pruebas diagnósticas (**PRISMA**)
- De estudios observacionales (**MOOSE**)
- De investigación cualitativa (meta-agregación) (**QARI**)

Revisión sistemática

- De ensayos clínicos (**PRISMA**)
- De estudios observacionales (**MOOSE**)
- De investigación cualitativa (**QARI – EPPI**)

Estudios experimentales

- Ensayo clínico doble ciego placebo controlado [ECA-DCPC (DBPC-CT)] (**CONSORT**)
- Cuasi-experimental (**TREND**)
- Antes y después (**TREND**)
- Ensayo clínico abierto (**TREND**)

Estudios observacionales

- Casos y controles (**STROBE**)
- Cohortes (**STROBE**)
- Descriptivos (series de casos) (**CARE**)

Además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México*, se solicita a los autores cumplir con los puntos listados en la guía correspondiente, se sugiere al autor familiarizarse con la red “equator” (Enhancing the Quality an Transparency Of Health Research), <http://www.espanol.equator-network.org/>, en donde se encuentran las principales guías para reportar/publicar investigaciones apropiadamente.

CASOS CLINICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría. Se solicita a los autores que además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México*, los autores revisen las Guías “CARE” disponibles en www.CARE-statement.org

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional. Se solicita a los autores que además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México* revise la estructura sugerida:

Introducción: establecer con claridad el tema en revisión (concepto, importancia, frecuencia) y la forma en la que se va a discutir en el artículo.

Objetivo: proporcionar al pediatra lector un artículo referente con respecto a los conocimientos científicos y clínicos con respecto a **tema de revisión**. Desde un punto de vista crítico, actual y completo. Se sugiere a los autores incluir un cuadro con breves mensajes/puntos importantes que la audiencia deberá consolidar al finalizar la lectura del artículo.

Cuerpo del artículo:

Estructura lógica, coherente y clara para la audiencia.

Asegurarse de que el lector tenga un panorama de la estructura del artículo desde el principio.

Tres propuestas sugeridas:

Organización cronológica – desarrolla la discusión de los artículos considerados por el autor en orden cronológico. Permitiendo conocer y discutir el proceso de la generación del conocimiento desde sus bases, hasta las interrogantes en investigación actual.

Organización por áreas de estudio (temática o por tópicos) – desarrolla la discusión por segmentos o categorías, mencionando los artículos más relevantes y actuales del tema en revisión, permitiendo realizar contrastes, comparaciones, áreas de investigación actual, interrogantes, etc...

Organización en “pirámide invertida” – se inicia una discusión general del tema con una perspectiva amplia, y el autor se introduce poco a poco a temas más específicos y que se enfocan cada vez las principales preguntas que el autor quiere discutir.

Es importante que los artículos que se citen en la revisión se vinculen entre ellos y que den sentido a la revisión. Resumiendo en medida de lo posible, el estado actual del conocimiento del tema en revisión. Es importante hacer notar las fortalezas, debilidades y omisiones de la literatura. También es importante que el o los autor(es) den su punto de vista crítico y si es pertinente la experiencia que han tenido en su vida profesional.

Conclusiones: el o los autores deberán de ser capaces de sintetizar los puntos más importantes de la revisión. Los conceptos más sólidos, y las directrices de los aspectos discutidos en el cuerpo del manuscrito.

Futuras investigaciones: el o los autores deberán ser capaces de dar a conocer los huecos del conocimiento que actualmente están siendo investigados y futuras preguntas de investigación. Dar un panorama de lo que se aproxima con respecto al tópico en revisión.

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

En esta sección sólo se publicarán aquellos manuscritos que sean solicitados por el Comité Editorial de *Acta Pediátrica de México*, de acuerdo a una planeación anual que será a dada a conocer en el primer número de cada año.

Objetivo – otorgar al pediatra de primer contacto (medicina aplicada en el consultorio) los conocimientos y habilidades indispensables para el reconocimiento, abordaje diagnóstico inicial, diferenciales, tratamiento y motivos de referencia de las patologías que más frecuentemente afectan a la niñez mexicana. Así como recomendaciones de atención y de infraestructura relacionados con el quehacer profesional del pediatra. En un máximo de 1000 palabras.

Criterios pediátricos de Enfermedad:

Nombre y concepto de la enfermedad: incluir sinonimia, nombres inapropiados comúnmente usados y el nombre aceptado.

Aspecto epidemiológico:

Frecuencia / prevalencia / incidencia: datos internacionales y de haber disponibles en México.

Edad de presentación: cuales son los picos de presentación y/o diagnóstico (en caso de ser congénita).

Sexo más afectado.

Comorbilidades asociadas y qué hay que buscar: frecuentemente la presencia de una enfermedad se asocia con otra, o con la existencia de complicaciones existentes al momento del diagnóstico.

Presentación clínica: cuáles son las formas de presentación más comunes, y si es pertinente dividir por edades los cuadros clínicos. Si existen triadas, pentadas etc... características...

Abordaje diagnóstico sugerido: cuál es el algoritmo diagnóstico recomendado (en ocasiones se presta para un diagrama de flujo, en otras a una lista de procesos).

Diagnóstico diferencial (3 patologías más importantes): mencionar los principales diferenciales, así como aquellos puntos clave que permiten realizar el diferencial.

Tratamiento: generalidades del tratamiento (grupos de intervención, grupos de medicamentos).

Cuando referir y a quién referir: que especialista debe valorar al paciente, ¿en qué momento?

Seguimiento: qué estudios y valoraciones y con qué frecuencia hay que solicitar.

Criterios pediátricos de estándares de atención e infraestructura:

Escenario de la atención: ubicar los sitios más frecuentes donde se presta el servicio/atención. (Consultorio / hospitalización / urgencias / terapia intensiva / comunidad / quirófano).

Generalidades: dar un panorama de las necesidades de atención/infraestructura.

¿Qué tan frecuente se requiere esta atención / infraestructura?

Principios básicos de la atención / infraestructura.

Propuesta de atención/infraestructura:

¿Cuál es el flujo de evaluación/proceso ideal para llevar a cabo la atención / infraestructura?, ¿qué modalidades existen?, ¿qué ventajas / desventajas – fortalezas / debilidades tiene la atención / infraestructura?, ¿quién y en qué momento debe estar involucrado en la atención / infraestructura? Puntos clave a recordar.

Dificultades:

¿Cuáles suelen ser las causas que dificultan el lograr una correcta atención / infraestructura?, ¿qué complicaciones o problemáticas pueden derivarse de la atención / infraestructura?

Puntos a explorar:

¿Qué hace falta para mejorar la atención / infraestructura lograda al día de hoy?

Criterios pediátricos de interpretación de estudios:

Marco teórico del estudio: concepto de la prueba, generalidades de la técnica y requisitos de las muestras a obtener.

Indicaciones clínicas: cuando está indicado dicho estudio.

Valores de referencia por edad: preferentemente un cuadro informativo con los valores (siempre acotar la referencia pertinente).

Factores que alteran el resultado: aquellos medicamentos, o factores externos al paciente, que pueden alterar los resultados de la prueba.

Interpretaciones en patologías más frecuentes: cuáles suelen ser las anomalías más frecuentemente encontradas, y que orientan a patologías o estados específicos.

Modificaciones de las pruebas en base a tiempo, tratamiento: ¿son pertinentes para seguimiento?, ¿son susceptibles de sufrir modificaciones en base al tiempo en el que son tomadas?

Criterios pediátricos de habilidades clínicas:

Sistema a explorar: respiratorio, gastrointestinal, neurológico, etc...

Instrumentos necesarios para la exploración: en caso de ser una exploración armada (generalidades del instrumento a utilizar).

Técnicas: esquemas e instrucciones precisas concisas y claras.

Valores o puntos de referencia: preferentemente en cuadros.

Esquemas ilustrativos de puntos clave: figuras representativas de aspectos técnicos.

Interpretación de anomalía: orientación clínica con respecto a resultados anormales, puntos de inicio de abordaje diagnóstico, referencia, hospitalización, conductas clínicas específicas al identificar anomalías, estudios a solicitar en base a la sospecha clínica derivada de la exploración.