

Acta Pediátrica de México

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5>

Volumen 45 Número 5
septiembre-octubre, 2024

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

EDITORIAL

Situación actual de los problemas de salud mental en niñas, niños y adolescentes. Reflexión para el personal de salud

ARTÍCULOS ORIGINALES

Suplementación probiótica con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso

Intolerancia alimentaria en recién nacidos prematuros tardíos: experiencia de un centro

Validación de la escala de alimentación "The Montreal Children's Hospital Feeding Scale" (mch-fs) para detectar trastornos de la alimentación en niños mexicanos

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

Miastenia gravis neonatal transitoria: Presentación de un caso y revisión de la literatura

Caso fatal pediátrico coinfectado por *Rickettsia rickettsii* y SARS-CoV-2

Neumotórax neonatal y desnitrógenización. Reflexiones sobre la intervención. Reporte de casos

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Alergia a las proteínas de la leche de vaca: Revisión Bibliográfica

Uso de módulos nutricionales en la práctica pediátrica actual

SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

El abrumador problema del cáncer infantil en México

ARTICULO ESPECIAL

Consideraciones básicas de bioseguridad para la elaboración de protocolos de investigación biomédica en el Instituto Nacional de Pediatría, México

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Detección de alteraciones cognitivas en el consultorio del pediatra a través del juego

Manejo actual de la displasia de cadera. ¡Lo que el pediatra debe saber!

NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA

Viruela Símica: MPox ¿Qué hay de prevención y cuáles son las vacunas disponibles el mundo y en México?

IN MEMORIAM

Dr. Fernando German Rueda Franco: un grande de la neurocirugía mexicana

CARTA AL EDITOR

Una mirada espiritual a la muerte en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

Editor emérito*

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en jefe

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

Editor ejecutivo

Mtro. Edgar Rivas Zúñiga

Editores asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Dra. 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

Dra. Lorena Suarez Idueta

Dr. Arturo Perea Martínez

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. Roció 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 Rebollar

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría

Dra. Lorena Suarez Idueta

Dr. Arturo Perea Martínez

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*

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

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

Dr. Arturo Gómez Pedroso 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. Martha Margarita Zapata Tarres, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

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

Yra. Dora Luz Vera Serna, *Facultad de Odontología de la UNAM*

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

Encargado de la Dirección de Enseñanza

Dr. Aarón Pacheco Ríos

Dirección de Planeación

L. E. Agustín Arvizu Álvarez



Acta Pediátrica de México

Volumen 45, Número 5, septiembre-octubre 2024

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 423 **Situación actual de los problemas de salud mental en niñas, niños y adolescentes. Reflexión para el personal de salud**
Abigail Casas Muñoz, Ángel Eduardo Velasco Rojano, Aarón Rodríguez Caballero, Arturo Loredó Abdalá

EDITORIAL

- 423 **Current Situation of Mental Health Problems in children and adolescents: A Reflection for Health-care Workers**
Abigail Casas Muñoz, Ángel Eduardo Velasco Rojano, Aarón Rodríguez Caballero, Arturo Loredó Abdalá

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 427 **Suplementación probiótica con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso**
David Acosta Hernández, Sergio Díaz Madero, Margarito Marín Romero, Héctor L.G Macías Villa, Mario Enrique Rendón Macías, Horacio Silva Ramírez
- 436 **Intolerancia alimentaria en recién nacidos prematuros tardíos: experiencia de un centro**
Sema Arayici, Evrim Alyamac Dizdar, Gulsum Kadioglu Simsek, Fatma Nur Sari
- 443 **Validación de la escala de alimentación "The Montreal Children's Hospital Feeding Scale" (mch-fs) para detectar trastornos de la alimentación en niños mexicanos**
Pablo Roberto Casaubon Garcin, María Ramsay, Sofía Casaubon Lemmen Meyer, Daniela Goldbard Rochman, Oscar Miguel Oliva Meza Hernandez, Héctor Baptista González, Zuhy Arlette Monroy Tenia, Jorge Armando Barriguete Melendez, Mariana Valdez Aguilar

ORIGINAL ARTICLES

- 427 **Probiotic supplementation with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* for necrotizing enterocolitis prevention in very low birth weight preterm infants**
David Acosta Hernández, Sergio Díaz Madero, Margarito Marín Romero, Héctor L.G Macías Villa, Mario Enrique Rendón Macías, Horacio Silva Ramírez
- 436 **Feeding Intolerance in Late Preterm Infants: Single Center Experience**
Sema Arayici, Evrim Alyamac Dizdar, Gulsum Kadioglu Simsek, Fatma Nur Sari
- 443 **Validation of the feeding scale "The Montreal Children's Hospital Feeding Scale" (mch-fs) to detect eating disorders in Mexican children**
Pablo Roberto Casaubon Garcin, María Ramsay, Sofía Casaubon Lemmen Meyer, Daniela Goldbard Rochman, Oscar Miguel Oliva Meza Hernandez, Héctor Baptista González, Zuhy Arlette Monroy Tenia, Jorge Armando Barriguete Melendez, Mariana Valdez Aguilar

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

- 453 **Miastenia gravis neonatal transitoria: Presentación de un caso y revisión de la literatura**
Omar Daniel Cortés Enríquez, Laura Patricia Raya Garza, Laura Belem Alvarado Vázquez, Elsa Ivette Garza Hinojosa, José de Jesús Vázquez Centeno
- 458 **Caso fatal pediátrico coinfectado por *Rickettsia rickettsii* y SARS-CoV-2**
Daniel Rosas Salazar, María Fernanda Félix Rodríguez, Cristian Noé Rivera Rosas, Jesús René Tadeo Calleja López, Jehan Bonizú Álvarez Meza, Gerardo Álvarez Hernández
- 466 **Neumotórax neonatal y desnitrógenización. Reflexiones sobre la intervención. Reporte de casos**
Jorge Luis Alvarado Socarras, Beatriz H. Franco Mateus, Carlos F. Guerrero Gómez

CLINICAL CASES OF SPECIAL INTEREST

- 453 **Transient neonatal myasthenia gravis: A case report and literature analysis**
Omar Daniel Cortés Enríquez, Laura Patricia Raya Garza, Laura Belem Alvarado Vázquez, Elsa Ivette Garza Hinojosa, José de Jesús Vázquez Centeno
- 458 **Pediatric fatal case of *Rickettsia rickettsii* and SARS-CoV-2 coinfection**
Daniel Rosas Salazar, María Fernanda Félix Rodríguez, Cristian Noé Rivera Rosas, Jesús René Tadeo Calleja López, Jehan Bonizú Álvarez Meza, Gerardo Álvarez Hernández
- 466 **Neonatal pneumothorax and denitrogenization. Reflections on the intervention. Case report**
Jorge Luis Alvarado Socarras, Beatriz H. Franco Mateus, Carlos F. Guerrero Gómez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 472 **Alergia a las proteínas de la leche de vaca: Revisión Bibliográfica**
Verónica Morales Vindas, Eric Greenwood González, Dayan González Vargas, José Pablo Murillo Salas
- 488 **Uso de módulos nutricionales en la práctica pediátrica actual**
Lizbeth López Mejía, Isela Núñez Barrera, Miriam Bautista Silva, Isabela Silva Maldonado, Marcela Beatriz Vela Amieva, Sara Guillén López

SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

- 503 **El abrumador problema del cáncer infantil en México**
Roberto Rivera Luna, Alberto Olaya Vargas, Liliana Velazco Hidalgo, Rocío Cárdenas Cardós, Cesar Galván Díaz, Jesús Ponce Cruz, Jimena García Vicera, Yadira Melchor Vidal

ARTICULO ESPECIAL

- 511 **Consideraciones básicas de bioseguridad para la elaboración de protocolos de investigación biomédica en el Instituto Nacional de Pediatría, México**
Juan Luis Chávez Pacheco, Sandra Elena Ramos Ángeles, José Antonio Velázquez Aragón, Adriana Reyes León, Saúl Gómez Manzo, Luz Belinda Ortiz Alegría, Sara Elva Espinosa Padilla, Roberto Enrique Jaloma Avendaño, Joaquín Priego y Romo, Karla Carvajal Aguilera

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 534 **Detección de alteraciones cognitivas en el consultorio del pediatra a través del juego**
Claudia Andrea Chávez Mejía, Mariana López Cervantes, Norma Angélica Labra Ruiz, Alberto Olaya Nieto, Erika Valenzuela Alarcón, Abril Astrid Carbó Godínez, Eduardo Espinosa Garamendi
- 540 **Manejo actual de la displasia de cadera. ¿Lo que el pediatra debe saber!**
Oscar Daniel Isunza Alonso, Moisés Aristeo López Ramos

NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA

- 545 **Viruela Símica: MPox ¿Qué hay de prevención y cuáles son las vacunas disponibles el mundo y en México?**
Felipe Aguilar Ituarte

IN MEMORIAM

- 548 **Dr. Fernando German Rueda Franco: un grande de la neurocirugía mexicana**
Alfonso Marhx Bracho

CARTA AL EDITOR

- 551 **Una mirada espiritual a la muerte en la unidad de cuidados intensivos pediátricos**
Hüseyin Çaksen

REVIEW ARTICLES

- 472 **Cow's milk proteins allergy: Literature Review**
Verónica Morales Vindas, Eric Greenwood González, Dayan González Vargas, José Pablo Murillo Salas
- 488 **Use of nutritional modules in current pediatrics**
Lizbeth López Mejía, Isela Núñez Barrera, Miriam Bautista Silva, Isabela Silva Maldonado, Marcela Beatriz Vela Amieva, Sara Guillén López

PUBLIC HEALTH. CHALLENGES IN THE PEDIATRIC FIELD

- 503 **The overwhelming problem of childhood cancer in Mexico**
Roberto Rivera Luna, Alberto Olaya Vargas, Liliana Velazco Hidalgo, Rocío Cárdenas Cardós, Cesar Galván Díaz, Jesús Ponce Cruz, Jimena García Vicera, Yadira Melchor Vidal

ESPECIAL ARTICLE

- 511 **Biosafety basic principles for writing a biomedical research protocol for the Instituto Nacional de Pediatría, Mexico**
Juan Luis Chávez Pacheco, Sandra Elena Ramos Ángeles, José Antonio Velázquez Aragón, Adriana Reyes León, Saúl Gómez Manzo, Luz Belinda Ortiz Alegría, Sara Elva Espinosa Padilla, Roberto Enrique Jaloma Avendaño, Joaquín Priego y Romo, Karla Carvajal Aguilera

PEDIATRICS CRITERIA

- 534 **Detection of cognitive alterations in the pediatrician's office through play**
Claudia Andrea Chávez Mejía, Mariana López Cervantes, Norma Angélica Labra Ruiz, Alberto Olaya Nieto, Erika Valenzuela Alarcón, Abril Astrid Carbó Godínez, Eduardo Espinosa Garamendi
- 540 **Current management of hip dysplasia. What the pediatrician should know!**
Oscar Daniel Isunza Alonso, Moisés Aristeo López Ramos

NEWS AND INNOVATION IN PEDIATRICS

- 545 **MPox: What about for prevention and what vaccines are available in the wide world and in Mexico?**
Felipe Aguilar Ituarte

IN MEMORIAM

- 548 **Dr. Fernando German Rueda Franco: a great of Mexican neurosurgery**
Alfonso Marhx Bracho

CARTA AL EDITOR

- 551 **A spiritual view of death in the pediatric intensive care unit**
Hüseyin Çaksen



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.3009>

Situación actual de los problemas de salud mental en niñas, niños y adolescentes. Reflexión para el personal de salud

Current Situation of Mental Health Problems in children and adolescents: A Reflection for Healthcare Workers.

Abigail Casas Muñoz, Ángel Eduardo Velasco Rojano, Aarón Rodríguez Caballero, Arturo Loredó Abdalá

En la actualidad, los problemas de salud mental tienen un papel cada vez más preponderante en la salud de la población mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que los trastornos de salud mental más comunes, entre lo que se encuentran la depresión y los trastornos de ansiedad, afectan aproximadamente al 5% de la población mundial; es decir, a más de 300 millones de personas.¹⁻³ En México, desde el año 2000, se ha observado una tendencia constante en el incremento de la prevalencia de los problemas de salud mental en niñas, niños y adolescentes.⁴⁻⁶

Cuando los problemas de salud mental tienen un inicio temprano, las personas tienen más probabilidad de experimentar un mayor número de problemas de salud mental a lo largo de sus vidas, mayor carga de la enfermedad, discapacidad, dolor, disfunciones sociales y un mayor riesgo de perder la vida o la libertad.⁵⁻⁷

Tanto por la prevalencia cada vez mayor como por la gravedad de sus consecuencias, los problemas de salud mental se pueden considerar problemas de salud pública en el mundo y es imperativo realizar acciones para su atención y prevención, que nos permitan llegar a disminuir su frecuencia e impacto.

Centro de Estudios Avanzados sobre Violencia y su Prevención (CEAVI-P), Instituto Nacional de Pediatría, ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-2347-6517>
<https://orcid.org/0000-0003-0858-4568>
<https://orcid.org/0000-0002-3881-9551>
<https://orcid.org/0000-0002-9043-5926>

Correspondencia

Ángel Eduardo Velasco Rojano
eduardorojanova@gmail.com
abycas.md@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Casas-Muñoz A, Velasco-Rojano AE, Rodríguez-Caballero A, Loredó-Abdalá A. Situación actual de los problemas de salud mental en niñas, niños y adolescentes. Reflexión para el personal de salud. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 423-426.

A nivel internacional, la Organización Mundial de la Salud desarrolló el Plan de Acción Integral sobre Salud Mental 2013-2020,¹ y de manera práctica propone su manejo en el Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP).⁸ A nivel Nacional, en México se están llevando a cabo cambios al Sistema de Salud para la atención de las problemáticas de salud mental, derivados de las reformas que se realizaron a la Ley General de Salud en materia de Salud Mental y Adicciones. Las reformas indican que la atención debe hacerse con base en un enfoque comunitario y de recuperación, con respeto a los derechos humanos de los usuarios de estos servicios, usando las perspectivas de interculturalidad, interdisciplinariedad, integridad, intersectorialidad, perspectiva de género y participación social.⁹

Es importante reconocer los avances que estos cambios constituyen para la atención de la salud mental, su intención es, sin duda, remover los estigmas e involucrar a todos los sectores de la sociedad; sin embargo, para poder aplicarlas de manera exitosa, es forzoso acompañarlas de trabajo con las comunidades, que permita que las personas comprendan mejor las necesidades de las personas que viven con problemas de salud mental, la forma sensible para acompañarlas y la manera de promover que ejerzan sus derechos humanos.

En las culturas latinoamericanas existen mitos que dificultan la atención de los problemas de salud mental, como las creencias con estigmas

sobre la locura y la discapacidad, o la idea de que los problemas de salud pueden vencerse simplemente con fuerza de voluntad o la firme intención de recuperarse.¹⁰ Estas creencias generan culpa y empeoran las condiciones de las personas que viven con problemas de salud mental.

Por ello, es muy importante acompañar las decisiones políticas con acciones educativas para las comunidades, enfocadas en la sensibilización sobre la naturaleza y necesidades de las personas con este tipo de problemas. En estas acciones, el rol que podemos ejercer el personal de salud de primer contacto, como los pediatras, es crucial, ya que desde nuestra posición podemos conseguir atención especializada y promover que la familia genere cuidado sensible para las niñas, niños y adolescentes, lo que incuestionablemente mejorará su calidad de vida.

Por esta razón, hacemos un llamado a que seamos las y los miembros del personal de salud, las primeras personas en sensibilizarnos al respecto. Y que mediante la adquisición de conocimientos y habilidades comprendamos que los problemas de salud mental son tan importantes como cualquier otro problema de salud, porque pueden generar discapacidad y muerte. Por lo que siempre es necesario atenderlos de forma profesional, ya que pueden requerir atención de urgencia por sí mismos y no son secundarios.¹¹

Recordemos: “No hay salud sin salud mental”



VERSIÓN EN INGLÉS

Mental health problems are becoming more and more prevalent in the global population. The World Health Organization estimates that common mental health disorders, such as depression and anxiety disorders, affect around 5% of the world's population, which is over 300 million people.¹⁻³ In Mexico, there has been a steady rise in the prevalence of mental health problems in children and adolescents since 2000.⁴⁻⁶

When mental health problems start at a young age, individuals are more likely to experience a more significant number of other mental health issues throughout their lives. This can lead to a more substantial burden of disease, as well as disability, pain, social dysfunction, and an increased risk of losing their life or freedom.⁵⁻⁷

The increasing prevalence and severity of mental health problems make them global public health issues. Acting for their care and prevention is essential to reduce their impact. At the international level, the World Health Organization created the Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2020.¹ In practical terms, it proposes their management through the Mental Health Gap Action Programme (mhGAP).⁸

In Mexico, changes are being made to the national health system to tackle mental health issues. This is in response to reforms made to the General Health Law regarding Mental Health and Addictions. These reforms emphasize the importance of providing care focusing on community and recovery while respecting the human rights of those receiving these services. The reforms also aim to incorporate interculturality, interdisciplinarity, comprehensiveness, intersectionality, gender perspective, and social participation in the care provided.⁹

Recognizing the significance of these changes for mental health care is crucial. They intend to eliminate stigma and involve all segments of society in mental health. For successful implementation, it must be accompanied by community-based work that allows people better to understand the needs of those with mental health problems, the sensitive ways to support them, and how to promote their human rights.

In Latin American cultures, there are numerous myths about mental health. These range from stigmas surrounding madness and disability to, in the best cases, the belief that mental health issues can be overcome with willpower or firm intentions.¹⁰ These beliefs create guilt and exacerbate the conditions of those living with mental health issues.

Hence, it is essential to complement political decisions with educational initiatives for communities, with a focus on raising awareness about the characteristics and requirements of individuals with mental health issues. In this endeavor, the involvement of frontline healthcare professionals like pediatricians is crucial, as they can facilitate specialized care and advocate for sensitive family support for children and teenagers, ultimately enhancing their quality of life.

Healthcare workers must be the first to become aware and gain knowledge about mental health issues. These problems are just as critical as other health issues, as they can lead to disability and even death. As such, they should always be treated professionally and may even require emergency care rather than being considered secondary concerns.¹¹

“There is no health without mental health.”

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud OMS. Plan Integral Sobre Salud Mental 2013-2030 [Internet]. Geneva, Switzerland; 2022 May [cited 2024 Sep 3]. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/357847/9789240050181-spa.pdf?sequence=1>
2. Organización Mundial de la Salud. OMSTemasSalud. 2023. p. 1–5 Trastornos de ansiedad. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>
3. WHO, MSD, MER. Group Interpersonal Therapy (IPT) for Depression 2. 1st ed. Vol. 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 1–100 p. Available from: www.who.int
4. González-Forteza C, de la Torre AEH, Vacío-Muro M de los Á, Peralta R, Wagner FA. Depression among adolescents. A hidden problem for public health and clinical practice. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015 Mar 1;72(2):149–55.
5. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, Fleiz-Bautista C, Zambrano-Ruiz J. La depresión con inicio temprano: prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud pública Méx*. 2004;46(5):417–24.
6. Gómez-León MI. Anxiety and Depression in adolescents victims of Bullying after COVID-19 confinement. *Longitudinal Study*. *Ansiedad y Estrés*. 2023;29(1):27–33.
7. Vázquez-Salas RA, Hubert C, Portillo-Romero AJ, Valdez-Santiago R, Barrientos-Gutiérrez T, Villalobos A. Depressive symptomatology in Mexican adolescents and adults: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex*. 2023;65.
8. World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme, World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-Specialized health settings : mental health gap action program (mhGAP). 164 p.
9. Casas-Muñoz A, Rodríguez-Caballero A, Velasco-Rojano ÁE, Loredó-Abdalá A, Tapia-Ponce C. Adapting to the epidemiological transition and changes in mental health care for children and adolescents. *Acta Pediátrica de Mexico*. 2024;45(1):60–3.
10. Mayo Clinic. Atención Médica en la Clínica Mayo. 2022. p. 1–5 Depresión en adolescentes. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/teen-depression/symptoms-causes/syc-20350985>
11. Fazio VP, Inés Sotelo M. Violencia en la consulta de urgencia en salud mental. aproximación al problema desde la perspectiva del psicoanálisis y de la salud pública. 2018; <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=369162253021>



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2698>

Suplementación probiótica con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso

Probiotic supplementation with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* for necrotizing enterocolitis prevention in very low birth weight preterm infants.

David Acosta Hernández,¹ Sergio Díaz Madero,² Margarito Marín Romero,³ Héctor L.G Macías Villa,⁴ Mario Enrique Rendón Macías,⁵ Horacio Silva Ramírez⁶

Resumen

ANTECEDENTES: La alta morbilidad de Enterocolitis necrosante (ECN) en los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), requiere la búsqueda de estrategias de prevención que resulten más efectivas que el tratamiento. La evidencia actual apoya el uso de probióticos como factores protectores.

OBJETIVO: Determinar si la suplementación probiótica en RNMBP representa un factor preventivo para el padecimiento de ECN.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo realizado con 145 RNMBP, donde se evaluó la presencia de ECN en poblaciones suplementadas con *L. reuteri*, *B. lactis* y no suplementadas. La comparación entre grupos se realizó con prueba de chi cuadrada por razón de máxima verosimilitud.

RESULTADOS: De 66 pacientes suplementados, el 86.4% no presentó ECN (RR 0.23 [IC 95%: 0.12-0.43]; p <0.0001). En los no suplementados, la incidencia de ECN fue de 59.5%. Se obtuvo un NNT de 1.7 a 3.1.

CONCLUSIONES: A pesar de la heterogeneidad en los estudios clínicos de suplementación probiótica, la evidencia está a favor del tratamiento con probióticos para la prevención de ECN. Este estudio encontró que la suplementación desde los primeros días de vida en dosis de 600 millones de UFC/día fue más efectiva en la prevención de la presentación de ECN que dosis más altas.

PALABRAS CLAVE: Probióticos, Recién nacido de muy bajo peso, Recién Nacido Prematuro, *Limosilactobacillusreuteri*, *Bifidobacteriumlactis*, Enterocolitis Necrosante, Prevención de enfermedades.

Abstract

BACKGROUND: The high morbidity of necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight infants (<1500 grams) (VLBW) requires the search for prevention strategies that are more effective than treatment. Current evidence supports the use of probiotics as protective factors.

OBJECTIVES: To determine if probiotic supplementation in VLBW infants represents a preventive factor for the development of NEC.

METHODS: Retrospective cohort study conducted in 145 VLBW infants, where the presence of NEC was evaluated in populations supplemented with *L. reuteri*, *B. lactis* or

¹ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle

² Gastroenterología pediátrica, Hospital Español de México.

³ Neonatología, Hospital Español de México.

⁴ Nefrología pediátrica, Hospital Español de México.

⁵ Departamento de investigación, Hospital Español de México.

⁶ Jefe académico del área de pediatría, Hospital Español de México.

Recibido: 20 de mayo de 2023

Aceptado: 15 de noviembre de 2023

Correspondencia

David Acosta Hernández
drdavidacostapedia@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Acosta-Hernández D, Díaz-Madero S, Marín-Romero M, Macías-Villa HLG, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H. Suplementación probiótica con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 427-435.

not supplemented. The comparison among groups was performed with the chi-square test for maximum likelihood-ratio.

RESULTS: Of 66 supplemented patients, 86.4% did not present NEC (RR 0.23 [95% Ci: 0.12-0.43]; $p < 0.0001$). In those not supplemented, the incidence of NEC was 59.5%. An NNT of 1.7 to 3.1 was obtained.

CONCLUSIONS: Despite the heterogeneity in clinical studies of probiotic supplementation, the evidence is strongly in favor of probiotic treatment for the prevention of NEC. This study found that supplementation from the first days of life at doses of 600 million CFUs/day was more effective in preventing the presentation of NEC than higher doses.

KEYWORDS: Probiotics, Very Low Birth Weight Infant, Premature infant, *Limosilactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, Necrotizing enterocolitis, Prevention and control.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones secundarias a enterocolitis necrosante como la intolerancia nutricional crónica y un pobre desarrollo neurológico, aún son frecuentes en neonatos de muy bajo peso (<1500 gramos, RNMBP).¹

En los recién nacidos pretérmino, el establecimiento del microbioma es retardado y menos diverso; ello aunado a una función inmunitaria inmadura, incrementa la proliferación patógena y conduce a la presentación de ECN.^{2,3n} Otros factores como: la alimentación con fórmula, antibióticos, medicamentos y hospitalizaciones prolongadas, también favorecen el riesgo de presentar ECN.⁴

La leche materna contiene sustancias prebióticas favorables al crecimiento de Lactobacilos y Bifidobacterias, mismos que modulan el microbioma intestinal y promueven las funciones de la barrera mucosa.⁵ Por ello, ha incrementado el interés por la investigación y el uso de probióticos.⁶⁻⁸ En revisiones sistemáticas de países con recursos medios o bajos se ha evidenciado que la suplementación probiótica en prematuros

reduce significativamente el riesgo de muerte por ECN, sepsis tardía y otras causas, con variaciones en el impacto según las cepas y dosis usadas.^{9,10} Cabe señalar que, con los principales antibióticos usados en neonatos, parece no haberse encontrado afección en el crecimiento de los probióticos aún con semanas de antibioticoterapia.¹¹

Sin embargo, aún hay controversia sobre cuál o cuáles probióticos suplementar, su dosis y tiempos de administración. Los protocolos deben de tomar en cuenta la incidencia de ECN en cada unidad, los probióticos disponibles, el costo de la suplementación acorde a la economía de los pacientes y finalmente, aunque limitado, el riesgo de sepsis asociada a probióticos.¹²

Sun J, et al. en su revisión con 4,496 recién nacidos de bajo peso tratados con probióticos y 4,452 controles encontraron una reducción del riesgo relativo de 45% (95% IC: 0.43%, 0.70%; $P < 0.001$) con una dosis de $<10^9$ UFC/día.⁴ Gutiérrez-Escárate, et al. con una dosis única diaria de *Lactobacillus reuteri* de 5 gotas (1×10^8 UFC), iniciada entre el tercer y séptimo día de vida hasta las 36 semanas de edad gestacional

corregida, redujo la severidad, las cirugías y la mortalidad por ECN.¹³

Athalye-Jape G, et al. informaron que la suplementación con *L. reuteri* redujo la sepsis tardía (RR= 0.66; IC 95%: 0.52-0.83) y la mortalidad (RR= 0.79; IC 95%: 0.57-1.09).¹⁴ Van den Akker, con 11,231 recién nacidos pretérmino, observó una reducción del riesgo de ECN con 7 tratamientos específicos, donde se encuentran *Bifidobacterium lactis* Bb12 o B94; *L. reuteri* ATCC 55730 o DSM 17938; *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG; y la combinaciones de otras cepas.⁷ Específicamente en RNMBP *Bifidobacterium* en monoterapia o en combinación con *Lactobacillus* ha resultado más efectiva.^{15,16}

El establecimiento de protocolos de administración de probióticos en RNMBP se ha asociado a una reducción en las tasas de presentación de ECN \geq Estadio 2 de Bell.^{17,18} y la implementación de herramientas basadas en el método de intervenciones de mejora para la calidad (IQ) han reducido hasta en 30% la ECN.¹⁹ Aunque la Sociedad Europea Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica no postula el uso rutinario de probióticos, recomienda que en caso de implementar un probiótico, un equipo multidisciplinario conformado por microbiólogos, infectólogos y farmacéuticos, convenga su administración; además, que se confirme la habilidad de detectar bacteriemias causadas por probióticos y la cobertura antimicrobiana adecuada para estos casos.²⁰

Para mostrar la experiencia de la suplementación de probióticos en nuestro centro en neonatos de bajo peso al nacer con fines de prevención del desarrollo de ECN, revisamos las indicaciones en tipo de probióticos, dosis y tiempos utilizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo del tipo cohorte retrospectiva

con intervención en 145 RNMBP de entre 24.4 y 36.1 semanas de edad gestacional, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en un periodo comprendido entre los años 2018 y 2022. Se seleccionó a los RNMBP que cumplieron vigilancia en la UCIN por al menos 16 días de vida, con seguimiento hasta su egreso y se clasificaron en grupos de acuerdo a la suplementación probiótica recibida o no recibida. Excluimos neonatos con malformaciones múltiples, condiciones letales o con anomalías gastrointestinales significativas.

Se realizó una revisión del expediente electrónico de cada paciente y se obtuvieron variables de: sexo, edad gestacional al nacimiento, peso al nacimiento, cepa de suplementación, dosis y edad al inicio de la suplementación. Se colectó información sobre el tipo de suplemento oral de probiótico recibido: 1) *L. reuteri* en dosis de 3 gotas (6×10^8 UFC) cada 24 horas; 2) *L. reuteri* 5 gotas (1×10^9 UFC) cada 24 horas; 3) *B. lactis* 5 gotas (1×10^9 UFC) cada 24 horas y 4) No suplementados. La decisión del tipo de suplemento y esquema fue bajo el criterio del médico neonatólogo responsable de la atención del neonato.

En todos los casos la administración del producto fue con el siguiente protocolo:

1. Producto nuevo individual para cada paciente.
2. Lavado o higiene de manos, uso de guantes durante la preparación y administración del probiótico.
3. Administración de probiótico en horario matutino, entre 7 y 11 am.
4. En pacientes intubados, administración a través de sonda orogástrica, con lavado de agua estéril y pinzamiento de sonda durante 30 minutos.

5. En pacientes no intubados, administración vía oral.
6. En pacientes con alimentación enteral establecida, el probiótico se administra aproximadamente 15 minutos previos a la toma correspondiente.

El efecto terapéutico del probiótico fue definido como: la suplementación por al menos 48 horas con o sin desarrollo posterior de ECN. Se consideró la presencia de ECN cuando los pacientes cumplían los criterios de Bell.

Análisis estadístico. Los datos cualitativos fueron resumidos en frecuencias simples y relativas en porcentajes. Los datos cuantitativos por su distribución se resumen en medianas con valores mínimos y máximos. Se analizaron los datos por tipo de suplementación probiótica y en conjunto todos los neonatos suplementados contra los no suplementados. La comparación entre grupos (tipos de probióticos) se realizó con prueba de chi cuadrada por razón de máxima verosimilitud. La diferencia entre los pesos en neonatos suplementados no se realizó con prueba de U de Mann Whitney. La asociación entre la suplementación con probióticos contra no suplementación se estimó con riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%. El NNT benefició fue calculado. Para ajustar la asociación considerando la edad gestacional (estratificada en < 28 semanas, 29 a 31 semanas y 32 a 36 semanas) y peso al nacimiento (≤ 1000 g contra >1000 g) se realizó regresión logística con prueba estadística de Wald. Se consideró una reducción clínicamente significativa con un RR < 0.5 . El nivel de significancia estadística se estableció con una $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa JASP[®].

RESULTADOS

En nuestro estudio que incluye 66 pacientes de muy bajo peso al nacimiento suplementados con

probiótico (**Cuadro 1**) se encontró que el 86.4% no presentó ECN (RR 0.23 [IC 95%: 0.12-0.43]; $p < 0.0001$); 38 del sexo femenino y 28 masculinos. El grupo etario con mayor suplementación fue el de 28 a 31.6 semanas de gestación (**Cuadro 2**), donde el 81.2% permaneció sin ECN. Respecto al peso, la mediana del grupo suplementado con probiótico fue 1295 gramos (810-1500g), discretamente mayor que el del no suplementado.

En los 4 grupos de pacientes analizados y que presentan enterocolitis, los que reciben probiótico, específicamente *L. reuteri*, parecen retardar la presencia de la misma (**Figura 1**). La media de presentación de ECN fue a los 10 días de vida, con rangos desde los 3 hasta los 62 días de vida.

Con la suplementación de *L. reuteri* (6×10^8 UFC/día) se encontró que los pacientes lograron la vía oral completa en promedio a los 12.8 días de vida contra 19 días de los pacientes no suplementados, que significó una reducción en el uso de nutrición parenteral. El mayor beneficio en días de estancia intrahospitalaria se logró con *L. reuteri* (1×10^9 UFC/día) con un promedio de estancia hospitalaria de 44 días contra 57 días de quienes no recibieron probiótico (**Figura 2**).

La incidencia de ECN en el grupo no suplementado, fue de 59.5% y el grupo mayormente protegido fue el de ≥ 32 semanas (40.6%). Cuando se analizó el uso de antibióticos en los pacientes, se evidenció que quienes reciben más de 1 cambio de esquema en las primeras 2 semanas de vida, fueron mayormente afectados que quienes preservaron el esquema inicial.

DISCUSIÓN

A pesar de la heterogeneidad en los estudios clínicos de suplementación probiótica, la evidencia está fuertemente a favor de su uso para la prevención de ECN, sin embargo, la mayoría de las publicaciones han sido imprecisas y han mostrados sesgos de muestreo y reporte que

Cuadro 1. Asociación entre presentación de Enterocolitis necrosante (ECN) y la administración de algún probióticos

	Enterocolitis necrosante				RR [IC _{95%}]	p
	Si n	(%)	No n	(%)		
Probiótico N=66	9	(13.6)	57	(86.4)	0.23 [0.12 – 0.43] NNT (beneficio) = 1.7 a 3.1	<0.0001
Ninguno N= 79	47	(59.5)	32	(40.5)		

OR ajustado a Edad gestacional (<28, 29 a 31 y 32 a 36 SEG) y a peso (1000g contra >1000 g): **0.12 (IC_{95%} 0.05 a 0.29, estadístico Wald 22.1 p <0.001).**

Cuadro 2. Características basales de los neonatos según administración o no de probióticos

	L.reuteri 3 gts n = 31	L. reuteri 5 gts n = 30	B. lactis 5 gts n = 5	Probiótico n = 66	No probiótico n = 79	p*
Sexo; n (%)						
Masculino	17 (54.8)	9 (30)	2 (40)	28 (42.4)	36 (45.6)	= 0.70
Femenino	14 (45.2)	21 (70)	3 (60)	38 (57.6)	43 (54.4)	
Edad gestacional						
32 -36.1 sem	12 (32.9)	14 (46.7)	2 (40)	28 (42.4)	26 (32.9)	= 0.09
28 – 31.6 sem	14 (45.2)	15 (50)	3 (60)	32 (48.5)	36 (45.6)	
<28 sem	5 (16.1)	1 (3.3)	0	6 (9.1)	17 (21.5)	
Uso de aminas						
Si	15 (48.4)	8 (26.7)	0	23 (34.8)	43 (54.4)	= 0.02
No	16 (51.6)	22 (73.3)	5 (100)	43 (65.2)	36 (45.6)	
Peso en gramos						
Mediana	1270	1362	1250	1295**	1250	= 0.039
(Q1-Q3)-max	(1000-1300)	(960-1500)	(1100-1350)	(1082-1400)	(1060-1380)	

Comparación entre uso de probiótico contra no uso: *Chi cuadrada por razón de máxima verosimilitud y **prueba U de Mann Whitney.

no permiten considerar el uso profiláctico de rutina, debido a las múltiples cepas usadas, las edades gestacionales consideradas, los pesos al nacimiento.¹⁻²⁰ Por ello, la publicación de nuevos estudios, con diferentes poblaciones y variables enriquecerá el panorama global para la toma de decisiones respecto a la suplementación y generará recomendaciones más fuertes.

Bi LW, et al, en su metaanálisis concluye que Bifidobacterium y los probióticos mezclados son la mejor opción para la prevención de ECN en prematuros.¹ En nuestra unidad hospitalaria no

contamos con probióticos mezclados, por lo que no es posible comparar resultados, sin embargo, nuestro estudio sugiere que la suplementación con *L. reuteri* desde los primeros días de vida en dosis de (6×10^8 UFC) o con *B.lactis* (1×10^9) parecen efectivas en la prevención de ECN en RNMBP.

La principal barrera para implementar la suplementación es que los análisis existentes no son capaces de determinar de forma fiable la constitución óptima de los probióticos (cepas, dosis, tiempo para inicio y duración).² Nosotros decidimos integrar variables importantes como

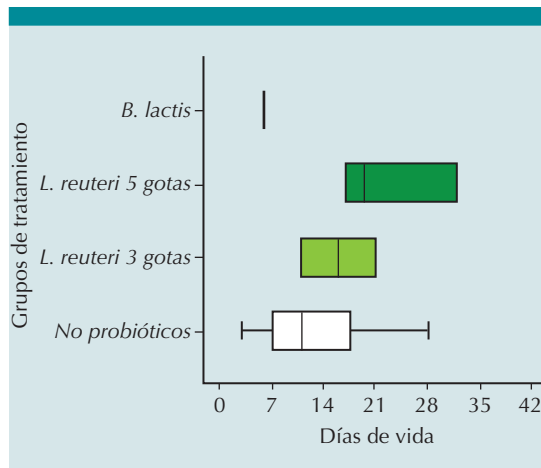


Figura 1. Distribución del día de vida en la presentación de enterocolitis necrosante según el tratamiento recibido. Línea central de la caja es la mediana, la caja representa en intervalo intercuartílico Q1-Q3. Prueba de Levene de homogeneidad de varianzas 0.17, gl2,52 g p=0.83; ANOVA independiente, F = 1.37, gl 3, 52, p= 0.21.

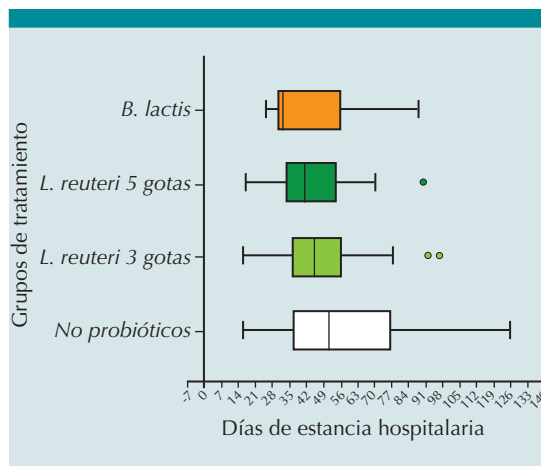


Figura 2. Distribución de los días de estancia hospitalaria según el tratamiento recibido. Línea central de la caja es la mediana, la caja representa en intervalo intercuartílico Q1-Q3. Prueba de Levene de homogeneidad de varianzas 4.3, gl3,141 g p=0.0068; Prueba de Kruskal-Wallis. independiente, p= 0.19.

el día de inicio de la suplementación, subgrupos de semanas de gestación en los RNMBP, dosis y cepas de probióticos usadas. Nuestros resultados sugieren y concuerdan que la suplementación probiótica en RNMBP podría prevenir la aparición de ECN, principalmente de estadios mayores al II de Bell. Si bien esta cohorte no profundiza en el tipo de alimentación recibida, un metaanálisis orientado al efecto de los probióticos de acuerdo con el tipo de alimentación halló que *B. lactis* fue asociado con una reducción de ECN \geq estadio II tanto en poblaciones alimentadas con fórmula como en alimentadas con leche humana, con un mayor efecto en esta última.⁵ La leche materna no pasteurizada es considerada la medida más eficaz en la reducción de la morbimortalidad asociada a ECN.²⁰

Nuestro estudio resulta importante en una época donde es cada vez más alta la incidencia de nacimientos de recién nacidos pretérmino y sobre todo menores de 1500 gramos, que requieren hospitalizaciones extensas y en quienes la incidencia de ECN es alta. Sun J, et al. discute que los probióticos no solo mejoran la salud de los RNMBP reduciendo la incidencia de ECN sino también de sepsis, estancia hospitalaria y mortalidad global.⁴ Los probióticos más relacionados a la disminución de la mortalidad global son los multicepas; el efecto de este tipo de probióticos puede funcionar a través de la sinergia para inhibir el crecimiento de patógenos y promover la respuesta inmunitaria.²¹ Otro posible mecanismo puede ser la reducción del grado de inflamación del intestino inmaduro en los RNMBP por el inicio de la alimentación enteral temprana y reducción del daño por hipoxia.⁴

Independientemente de la edad gestacional y el estadio de la ECN, el uso de probióticos reduce significativamente el riesgo de ECN en prematuros,⁶ pero es necesario tener mayor investigación y evidencia para poder suplementar a prematuros extremos y con peso >1000 gramos. Además, en estudios futuros será importante analizar los

riesgos prenatales de este grupo poblacional, así como el soporte vital requerido al nacimiento y el tipo de alimentación recibida durante la primera semana de vida.

Es importante evaluar en qué condiciones es favorable una suplementación dentro de la UCIN, Barbian M recomienda que sea una unidad con alta demanda de RNMBP, donde la ECN sea una de las mayores causas de morbimortalidad, que haya disponibilidad de probióticos y la suplementación no resulte costosa.¹² Nuestra UCIN, al ser el uno de los mayores centros de atención neonatal privada, pareció ideal para la realización de un estudio en este grupo poblacional.

En la búsqueda de poblaciones latinoamericanas suplementadas, encontramos el estudio de Gutiérrez-Escárte (Chile) donde la administración de 5 gotas de *L.reuteri* en RNMBP iniciada entre el 3er y 7o día de vida y hasta las 36 semanas de edad corregida, no afecta la incidencia de ECN, pero reduce la severidad, tasa de fatalidad y necesidad de tratamiento quirúrgico.¹³ En nuestra experiencia encontramos que una dosis menor (3 gotas) puede ser más efectiva y sugerimos que en RNMBP la administración de esta dosis sería ideal en la prevención de ECN \geq estadio II (**Cuadro 3**), sin embargo, harán falta más estudios para confirmar nuestros resultados.

Las recomendaciones sobre la administración de probióticos aún permanecen limitadas pero la mayoría de los estudios ha iniciado la suplementación en la primera semana de vida a través de sonda orogástrica con un periodo de intervención de hasta 6 semanas.^{9,13} Este trabajo reúne datos respecto al protocolo de suplementación probiótica. Describe y sugiere un proceso de calidad para la administración correcta del suplemento, minimizando los efectos adversos secundarios a la contaminación. Rolnitsky describe una disminución del 4.4% a 1.7% en la incidencia de ECN tras la implementación de intervenciones en mejora de calidad (QI), donde desarrollaron procesos para optimizar la forma de preparación, distribución y entrega del probiótico, así como su administración; capacitaron al personal involucrado en el proceso e involucraron a los padres de los pacientes para obtener su aprobación. De esta manera, sugiere considerar esta intervención como un medio exitoso para prevenir enfermedades graves.¹⁹

Por el diseño de nuestro estudio, nos enfrentamos a limitaciones en la recolección de datos y la descripción certera de toma de decisiones en los pacientes, mismos que abren la oportunidad para realizar posteriormente estudios del tipo ensayo clínico. Aunque la población suplementada no fue una muestra grande, la representatividad

Cuadro 3. Relación entre presentación de Enterocolitis necrosante (ECN) según estadios y la administración de los tipos de probióticos

n (%)	Enterocolitis necrosante					No n = 32
	IA n = 25	IB n = 11	IIA n = 10	IIB n = 7	IIIB n = 3	
<i>L.reuteri</i> 3gts N=31	2 (6.5)	0	0	0	0	29 (93.5)
<i>L.reuteri</i> 5gts N=30	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	24 (80)
<i>B. lactis</i> N=5	0	1 (20)	0	0	0	4 (80)
Ningún probiótico N=79	22 (27.8)	8 (10.1)	8 (10.1)	6 (7.6)	3 (3.8)	57 (40.5)

Prueba de Chi cuadrada de razón de verosimilitud 46.9, 15gl: $p < 0.0001$.

pareció adecuada. Entre más pacientes sean tratados, mayores recomendaciones se podrán hacer a futuro.

CONCLUSIONES

La ECN es una condición que conlleva una alta morbimortalidad en los RNMBP y complicaciones a largo plazo en los supervivientes. Las intervenciones preventivas son mejores que el tratamiento mismo, por lo que su investigación resulta eventualmente benéfica. Nuestro plan es continuar la búsqueda de variables que potencialicen la disminución de ECN con la suplementación probiótica.

De acuerdo a nuestros resultados, concluimos que la suplementación probiótica parece ser beneficiosa en los RNMBP, con escasos efectos adversos reportados en la literatura. Si bien no se describe un momento exacto para inicio de la suplementación, nuestra recomendación es iniciar entre el día 2 y 10 de vida extrauterina, previo al día promedio de presentación de ECN, y el uso de protocolos establecidos de administración.

REFERENCIAS

1. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine*. 2019; 98(41): e17521. doi: 10.1097/MD.00000000000017521.
2. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub5.
3. Poindexter B, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021; 147(6): e2021051485. doi: 10.1542/peds.2021-051485.
4. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2017; 8(5):749-763. doi: 10.3945/an.116.014605.
5. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, Aceti A. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021; 13(1):192. doi: 10.3390/nu13010192.
6. Valdivinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017; 82(2): 156-178. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.004.
7. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(1):103-122. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897.
8. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019; 135:58-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010.
9. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2019; 35(10): 1143-1162. doi: 10.1007/s00383-019-04547-5.
10. Deshpande G, Jape G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics in preterm neonates in low-income and medium-income countries: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017638. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017638.
11. Spreckels JE, Wejryd E, Marchini G, Jonsson B, de Vries DH, Jenmalm MC, et al. Lactobacillus reuteri Colonisation of Extremely Preterm Infants in a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Microorganisms*. 2021; 9(5):915. doi: 10.3390/microorganisms9050915.
12. Barbican ME, Buckle R, Denning PW, Patel RM. To start or not: Factors to consider when implementing routine probiotic use in the NICU. *Early Hum Dev*. 2019; 135:66-71. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.009.
13. Gutiérrez Escárate C, Bustos Medina L, Caniulao Ríos K, Taito Antivil C, Gallegos Casanova Y, Silva Beltrán C. Probiotic intervention to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(3):185-191. doi: 10.5546/aap.2021.eng.185.
14. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Lactobacillus reuteri DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(6):783-94. doi: 10.1177/0148607115588113.
15. Jiao X, Fu MD, Wang YY, Xue J, Zhang Y. Bifidobacterium and Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2020; 16(2):135-142. doi: 10.1007/s12519-019-00297-5.
16. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, Zhang T. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies



- in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;112(1):9-23. doi: 10.1159/000454668.
17. Sekhon MK, Grubb PH, Newman M, Yoder BA. Implementation of a probiotic protocol to reduce rates of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2019;39(9):1315-1322. doi: 10.1038/s41372-019-0443-5.
 18. Rees CM, Hall NJ, Fleming P, Eaton S. Probiotics for the prevention of surgical necrotising enterocolitis: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2017; 1(1):e000066. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000066.
 19. Rolnitsky A, Ng E, Asztalos E, Shama Y, Karol D, Findlater C, Garsch M, Dunn M. A Quality Improvement Intervention to Reduce Necrotizing Enterocolitis in premature infants with Probiotic Supplementation. *Pediatr Qual Saf*. 2019; 4(5):e201. doi: 10.1097/pq9.000000000000201.
 20. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(5):664-680. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655.
 21. Wang H, Meng X, Xing S, Guo B, Chen Y, Pan YQ. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. *Medicine*. 2023; 102(8): e32932. doi: 10.1097/MD.00000000000032932.

Feeding Intolerance in Late Preterm Infants: Single Center Experience.

Intolerancia alimentaria en recién nacidos prematuros tardíos: experiencia de un centro

Sema Arayici,¹ Evrim Alyamac Dizdar,² Gulsum Kadioglu Simsek,² Fatma Nur Sari²

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency and clinical features of the late preterm infants with feeding intolerance.

MATERIALS AND METHODS: Medical records of 426 infants with gestational age of 34^{0/7}- 36^{6/7} weeks were retrospectively reviewed for the study. Clinical and demographic features of late preterm infants and episodes of feeding intolerance were recorded.

RESULTS: A total of 54 late preterm infants with feeding intolerance were evaluated and compared with 178 infants without feeding intolerance. Baseline demographics were similar between groups. Mean duration of intolerance period was 2.3 ± 1.2 days. Time to full enteral feeding was significantly longer in late preterm infants with feeding intolerance when compared with infants without feeding intolerance (8 ± 2.3 vs 5.2 ± 1.7 days, respectively, p<0.001). Breastfeeding rates were similar between the groups. Rate of prokinetic use in the feeding intolerance group was 37%. There were no differences between the time to full enteral feeding and the duration of parenteral nutrition between prokinetic users and non-users.

CONCLUSIONS: Although the gestational ages of late preterm infants are close to term and their size is relatively large, they are not like term infants. These infants should be followed closely in terms of feeding problems as well as many morbidities.

KEYWORDS: Premature infant, enteral nutrition, feeding difficulties, morbidity.

Resumen

OBJETIVO: Determinar la frecuencia y características clínicas de los prematuros tardíos con intolerancia alimentaria.

MATERIALES Y MÉTODOS: Para el estudio se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 426 lactantes con una edad gestacional de 340/7 a 366/7 semanas. Se registraron las características clínicas y demográficas de los recién nacidos prematuros tardíos y los episodios de intolerancia alimentaria.

RESULTADOS: Un total de 54 niños prematuros tardíos con intolerancia alimentaria fueron evaluados y comparados con 178 niños sin intolerancia alimentaria. Los datos demográficos iniciales fueron similares entre los grupos. La duración media del período de intolerancia fue de 2,3 ± 1,2 días. El tiempo hasta la alimentación enteral completa fue significativamente mayor en los lactantes prematuros tardíos con intolerancia alimentaria en comparación con los lactantes sin intolerancia alimentaria (8 ± 2,3 frente a 5,2 ± 1,7 días, respectivamente, p<0,001). Las tasas de lactancia fueron similares entre los grupos. La tasa de uso de procinéticos en el grupo de intolerancia alimentaria fue del 37%. No hubo diferencias entre el tiempo hasta la alimentación enteral completa y la duración de la nutrición parenteral entre usuarios y no usuarios de procinéticos.

CONCLUSIONES: Aunque las edades gestacionales de los prematuros tardíos son cercanas al término y su tamaño es relativamente grande, no son como los recién nacidos a término. Estos bebés deben ser seguidos de cerca en términos de problemas de alimentación, así como de muchas morbilidades.

PALABRAS CLAVE: Recién nacido prematuro, nutrición enteral, dificultades de alimentación, morbilidad

¹ Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey.

² Division of Neonatology, Ankara City Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-5389-1834>

Received: 14 September 2023

Accepted: 09 February 2024

Correspondence

Sema Arayici
semadr@hotmail.com

This article should be cited as: Arayici S, Alyamac Dizdar E, Kadioglu Simsek G, Nur Sari F. Feeding Intolerance in Late Preterm Infants: Single Center Experience. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 436-442.



INTRODUCTION

Late preterm (LP) infants are immature in many ways compared with term infants because of the interruption of the normal fetal development in late pregnancy, a critical time for physiologic and metabolic development of the fetus. Although they look as healthy as full-term infants at birth, several studies have found that LP infants are at increased risk for neonatal mortality and morbidities.¹⁻¹⁰

Intestinal motor function immaturity causes low motility and delayed gastric emptying in preterm infants, which leads to feeding intolerance. A delay of intestinal maturation generally resulting in prolonged hospital stays. Intestinal dysmotility is usually seen in infants less than 34 weeks of gestation, but may be extended to subsequent weeks.^{11,12} Limited data about feeding problems, the need of nutritional support in late preterms have been reported until now.^{13,14} Therefore, in this study we aimed to investigate the incidence and clinical characteristics of feeding intolerance in late preterm infants in a tertiary neonatal intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was conducted at a tertiary neonatal intensive care unit (NICU) after approval from the Local Ethics Committee. Medical records of neonates with gestational age 34^{0/7} - 36^{6/7} weeks and admitted to NICU was considered for inclusion. Exclusion criteria was defined as gastrointestinal anomalies, severe birth asphyxia, congenital heart disease, heart failure, need for invasive respiratory support, history of necrotizing enterocolitis (NEC), sepsis, renal failure, inborn errors of metabolism and chromosomal aberrations.

Parenteral nutrition was started after delivery for all infants. Enteral nutrition (10-20 ml/kg/day) was started on the first day of life as soon as

infants' own mothers' breast milk was obtained, and increased as tolerated according to the nutrition protocol of the NICU. Full enteral feeding was defined as 140-150 ml/kg/day. Study infants received own mother's breastmilk, however when human milk was unavailable or insufficient, they received preterm formula. Infants with insufficient sucking or whose clinical condition was not suitable for sucking were fed with an orogastric tube, otherwise they were breastfed.

Presence of gastric residuals (more than 50% of previous feeding volume), abdominal distention and/or vomiting, presence of macroscopic blood in stool, increased abdominal girth and disruption of the patient's feeding were defined as feeding intolerance if any of the sign or symptoms were present.¹⁵ Domperidone (0.75 mg/kg per day) was used as a prokinetic agent in infants with feeding intolerance according to neonatologist's decision.

Demographic and clinical variables of infants with (group 1) or without (group 2) feeding intolerance were recorded and compared with each other. Infants with feeding intolerance (group 1) were further divided into two subgroups based on prokinetic administration (prokinetic users and non-users). The subgroups were compared in terms of clinical outcomes such as time to full enteral feeding and duration of hospitalization.

Statistical Analyses

Patient data were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 17.0 (IBM Corp., Armonk, NY) package program. Categorical variables were analyzed using the chi-squared test. Comparison of mean between two groups was examined using a t-test where the data fit a normal distribution, and the Mann-Whitney U test where the data was non-normal. The results were considered statistically significant when the p value was less than 0.05.

RESULTS

During the study period, 17690 babies were delivered in our hospital and 2844 of them were admitted to the NICU. Of those 426 (15%) were late preterm and 765 (27%) were term infants. Totally 194 of 426 late preterm infants were excluded from the study. 54 of late preterm infants had feeding intolerance (**Figure 1**). The incidence of FI was 23% in late preterm infants.

There were no differences in demographics among infants with or without feeding intolerance. Mean duration of intolerance was 2.1 ± 0.9 days. Time to reach full enteral feeding was 7.8 ± 3.6 days in group 1 and 4.8 ± 1.8 days in group 2. It was significantly longer in infants with feeding

intolerance ($p < 0.001$) (**Table 1**) Rates of feeding with breast milk were similar in groups. 37% of the infants ($n=20$) with feeding intolerance were treated with domperidone as a prokinetic agent. There were no differences between the time to reach full enteral feeding and the duration of parenteral nutrition in subgroup analysis between prokinetic users and non-users (**Table 2**).

DISCUSSION

In this study the incidence of feeding intolerance was found as 23% in late preterm infants in a tertiary neonatal center. Feeding intolerance prolongs the time to reach full enteral feeding in late preterm infants. Prokinetic use in infants with feeding intolerance does not shorten this period.

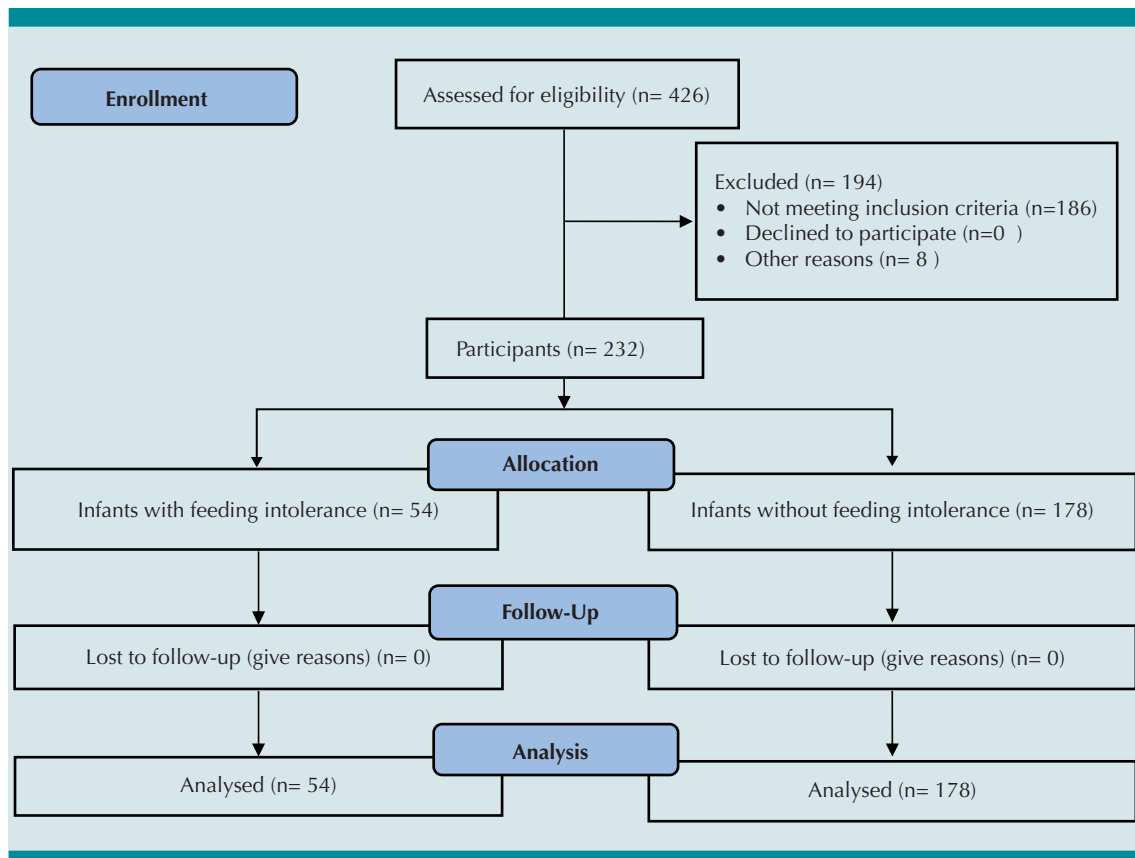


Figure 1. Flow diagram of the study.

Table 1. Demographic and characteristics of infants with and without feeding intolerance

	Group 1 (n = 54)	Group 2 (n = 178)	p
Gestational age, weeks ^a	35 ± 0.9	35 ± 0.8	0.88
Birthweight, g ^a	2343 ± 635	2299 ± 528	0.61
Male ^b	34 (63)	102 (57)	0.52
Caesarean section ^b	48 (89)	141 (79)	0.16
Apgar score (1 min) ^c	7 (4-8)	7 (2-7)	0.6
Apgar score (5 min) ^c	9 (7-9)	9 (6-9)	0.08
Antenatal steroid use ^b	25 (46)	79 (44)	0.87
SGA ^b	8 (15)	12 (7)	0.06
Feeding with human milk ^b	29 (54)	103 (58)	0.85
Parenteral nutrition, days ^b	6.1 ± 3.2	3.3 ± 1.8	<0.001
Time to full enteral feed, days ^a	7.8 ± 3.6	4.8 ± 1.8	<0.001
Time to access birth weight, days ^a	11.3 ± 3.5	7.7 ± 2.1	0.009
Length of stay in hospital, days ^a	11.2 ± 7.7	7 ± 4.5	<0.001

SGA; small for gestational age.

^aMean ± SD, ^bn (%), ^cMedian (minimum-maximum).

Table 2. Demographic and characteristics of infants in prokinetic users and non-users

	prokinetic users (n = 20)	prokinetic non-users (n = 34)	p
Gestational age, weeks ^a	35 ± 0.85	35 ± 0.92	0.82
Birthweight, g ^a	2325 ± 693	2353 ± 609	0.87
Male ^b	13 (65)	21 (62)	0.81
Caesarean section ^b	19 (95)	29 (85)	0.39
Apgar score (1 min) ^c	7 (4-7)	7 (4-8)	0.31
Apgar score (5 min) ^c	9 (7-9)	9 (7-9)	0.12
Antenatal steroid use ^b	12 (60)	13 (38)	0.16
SGA ^b	4 (20)	4 (12)	0.45
Feeding with human milk ^b	10 (50)	21 (62)	0.63
Day of feeding intolerance ^a	2.15 ± 0.7	2.1 ± 0.9	0.82
Parenteral nutrition, days ^b	6.4 ± 2.6	5.9 ± 3.5	0.63
Time to full enteral feed, days ^a	8.1 ± 2.9	7.7 ± 4	0.65
Time to access birth weight, days ^a	11.1 ± 3.3	11.4 ± 3.8	0.62
Length of stay in hospital, days ^a	13.5 ± 10.1	9.8 ± 5.6	0.08

SGA; small for gestational age.

^aMean ± SD, ^bn (%), ^cMedian (minimum-maximum).

Late preterm infants constitute a significant proportion of preterm births, and despite their gestational ages being near term and their relatively larger size, they differ substantially from term infants and face heightened risks of morbidity and mortality.¹⁶ Given these vulnerabilities, close observation immediately after birth is imperative. Late preterm infants are particularly prone to feeding intolerance in the early postnatal period due to physiological immaturity, including factors such as gastrointestinal tract immaturity, gastrointestinal dysmotility, and a high incidence of gastroesophageal reflux. Therefore, making it crucial to monitor their feeding cues and responses closely.^{16,17}

Maturation of mechanical functions of the gastrointestinal tract (suck-swallow coordination, gastroesophageal sphincter tone and intestinal motility etc.) are important factors in the success of premature infants' feeding. These functions are not fully developed until approximately 34 weeks of gestational age. Intestinal dysmotility is usually seen in infants less than 34 weeks gestation, but may be extended to subsequent weeks.^{11,12,18} Immaturity of intestinal function, delayed motility and gastric emptying leads to feeding intolerance in some LP infants. Also feeding problems are important reasons for delay in discharge.^{8,12}

Jackson et al. reported factors associated with the rate of achieve to full enteral feeding in late preterm infants.¹³ They explained that the factors influencing achieving of full enteral feeding include gestational age, birthweight and cardiac, gastrointestinal and neurological medical conditions. In our study, we excluded infants with such problems in order to rule out cardiac, gastrointestinal and neurological medical conditions that may change the transition process of late preterm infants to full enteral feeding. In addition, patients with severe respiratory distress were also excluded from our study, since severe respiratory distress and the need for an invasive

mechanical ventilator may affect the time of transition to full enteral feeding in infants. *Gianni et al.* reported that late preterm infants are at high risk of requiring nutritional support during hospital stay.¹⁴ In their study, rate of infants requiring parenteral nutrition was 4.4% and 33.8% of the infants required intravenous fluids.

Recently feeding difficulties in LP infants have been evaluated in several studies *Wang et al.* reported poor feeding in 75.9% of LP infants.¹² *Kalyoncu et al.* concluded that, LP infants have feeding problems 14 times more likely than term infants.¹⁹ In a study by *Celik et al.* 34% of LP infants had feeding difficulty.²⁰ *Lubow et al.* reported a significant increase in rates of feeding problems in LP infants when compared with term infants (36% vs 5%, $p < 0.001$).²¹ In a review published by *Teune et al.*, feeding problems have been reported in 34% of LP infants.²² However, these studies have focused on feeding difficulty described by inability to suck from breast or bottle. In our study, we evaluated feeding intolerance rather than feeding difficulty in LP infants. According to our knowledge this is the first study to evaluate feeding intolerance in LP infants. In our study, 23% of LP infants had feeding intolerance. We have left out the reasons that could affect nutrition beyond late prematurity such as major congenital anomalies, asphyxia, sepsis and severe respiratory distress when calculating the incidence of feeding intolerance. Our lower rate of feeding intolerance might be due to the fact that these patients are excluded.

Domperidone, a peripheral dopamine D2-receptor antagonist, is frequently used as a prokinetic agent in the treatment of intestinal motility disorders because of its effects on motility and gastric emptying. There is limited number of studies about domperidone use in newborns. *Gounaris et al.* showed that significant promotion of gastric emptying in very low birthweight preterm infants with domperidone administration.²³ In our study, no significant difference was detected between



the domperidone users and non-users in terms of time to reach full enteral feeding or duration of hospitalization. This might be due to small sample size of our study. In addition, the slowing of intestinal motility and gastric emptying might not be the only cause of nutritional intolerance in late premature babies.

Our study was notably constrained by its retrospective design, which inherently introduces limitations associated with data collection and potential biases. Moreover, the sample size of patients with nutritional intolerance was relatively small, impeding our ability to draw robust conclusions and potentially limiting the generalizability of our findings. Furthermore, it's essential to acknowledge the scarcity of clinical experience with domperidone in neonates, highlighting the need for caution and further investigation when considering its use in this population. Additionally, the incomplete understanding of domperidone's pharmacokinetics in neonates underscores the importance of conducting dedicated studies to elucidate its metabolism, distribution, and elimination pathways in this vulnerable patient group.

In summary, addressing feeding intolerance in late preterm infants necessitates a comprehensive approach that targets the various factors contributing to feeding difficulties. Healthcare providers should prioritize close monitoring of these infants, especially during the critical early postnatal period, to swiftly identify signs of intolerance and intervene as necessary. An individualized and vigilant approach to feeding management is paramount to ensuring the optimal growth and well-being of late preterm babies. Breast milk is considered the best enteral nutrition option for late premature babies, as it is for all babies. Therefore, facilitating breastfeeding and providing lactation support, including consultation services, can significantly enhance feeding success in this vulnerable population. Furthermore, careful titration of feeding volumes,

with strategies such as initiating smaller, more frequent feeds and employing slow feeding techniques, can help mitigate intolerance episodes and foster successful feeding progression. Proactive management of feeding intolerance, characterized by early identification and timely intervention, is crucial to prevent prolonged intolerance periods and facilitate the timely transition to full enteral feeding. By adopting a multifaceted approach that integrates these strategies, healthcare providers can effectively address feeding intolerance in late preterm infants and promote their overall health and development. The increasing prevalence of late preterm neonates underscores the critical need to deepen our understanding of and approach to this unique subgroup of preterm infants. Ongoing research is essential to unravel the complex mechanisms underlying feeding intolerance in this population and to devise targeted interventions that effectively address these challenges.

CONCLUSION

While late preterm infants may share similarities with term infants in terms of gestational age and size, it's crucial to recognize that they possess unique vulnerabilities and medical needs. Despite their proximity to full term, late preterm infants are not equivalent to term infants, and it's imperative to address and manage their specific conditions appropriately. Moreover, this vulnerable population requires close monitoring for feeding intolerance, as they may be at increased risk due to their physiological immaturity and other underlying factors. Therefore, healthcare providers should maintain heightened vigilance and provide tailored care to optimize outcomes for late preterm infants.

REFERENCES

1. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006;30:8–15.

2. Boyle JD, Boyle EM. Born just a few weeks early: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F85-88.
3. Picone S, Aufieri R, Paolillo P. Infection in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2014;90:S71-74.
4. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013;132:741-751.
5. Melamed N, Klingler G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114:253-260.
6. Kitsomart R, Janes M, Mahajan V, Rahman A, Seidlitz W, Wilson J, et al. Outcomes of late-preterm infants: a retrospective, single-center, Canadian study. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:844-850.
7. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000;284:843-849.
8. Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33:831-837.
9. Lupton A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ("near-term") infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol* 2006;30:24-27.
10. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006;30:89-97.
11. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev* 2007;83:767-775.
12. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-376.
13. Jackson BN, Kelly BN, McCann CM, Purdy SC. Predictors of the time to attain full oral feeding in late preterm infants. *Acta Paediatr* 2016;105:e1-6.
14. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Liotto N, Orsi A, Amato O, et al. Is nutritional support needed in late preterm infants? *BMC Pediatr* 2015;15:194.
15. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care* 2011;11:149-154.
16. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaie SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2717-2730.
17. Asadi S, Bloomfield FH, Harding JE. Nutrition in late preterm infants. *Semin Perinatol*. 2019;43(7):151160.
18. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010;40:218-233.
19. Kalyoncu O, Aygün C, Cetinoğlu E, Küçüköyük S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:607-612.
20. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:459-462.
21. Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell R, Sibai BM. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e30-33.
22. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, Morris JM, Mol BW. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374.e1-9.
23. Gounaris A, Costalos C, Varchalama E, Kokori F, Grivea IN, Konstantinidi K, Syrogiannopoulos GA. Gastric emptying of preterm neonates receiving domperidone. *Neonatology* 2010;97:56-60.



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2739>

Validación de la escala de alimentación “The Montreal Children’s Hospital Feeding Scale” (mch-fs) para detectar trastornos de la alimentación en niños mexicanos

Validation of the feeding scale “The Montreal Children’s Hospital Feeding Scale” (mch-fs) to detect eating disorders in Mexican children.

Pablo Roberto Casaubon Garcin,^{1,7} María Ramsay,² Sofía Casaubon Lemmen Meyer,³ Daniela Goldbard Rochman,¹ Oscar Miguel Oliva Meza Hernandez,¹ Héctor Baptista González,⁴ Zuhy Arlette Monroy Tenia,⁵ Jorge Armando Barriguete Melendez,^{5,7} Mariana Valdez Aguilar^{6,8}

Resumen

INTRODUCCIÓN: En los últimos veinticinco años, se han desarrollado diversos cuestionarios para estudiar alteraciones en la alimentación en pediatría, útiles con fines de investigación, pero poco aplicables en la clínica pediátrica diaria, por requerir un tiempo prolongado para completarlos.

OBJETIVO: Determinar la validez y confiabilidad de la Escala Montreal Children’s Hospital Feeding Scale (MCH-FS) para poder aplicar esta herramienta en niños mexicanos de 6 meses a 6 años 11 meses.

MATERIALES Y MÉTODOS: La muestra fue no probabilística, constituida por 245 infantes con un rango de edad de 6 meses a 6 años de edad, provenientes de la Ciudad de México y zona conurbada. Se formó dos grupos: clínico y control que provenían de diferentes instituciones: 1) de salud privada n=65 casos, 2) Institución de asistencia pública n=59 casos, 3) Clínica de labio y paladar hendido n=43 casos, 4) Clínica de autismo n=12 casos y 5) escuela privada n= 66 casos. El familiar primario contestó cada pregunta del cuestionario de acuerdo con el tipo del comportamiento alimentario.

RESULTADOS: Se observó una adecuada consistencia interna del instrumento y el análisis factorial exploratorio mostró dos factores: 1) Estrategias parentales y 2) Problemas alimentarios presentando un buen ajuste de los datos.

CONCLUSIÓN: Este estudio demostró que la escala MCH-FS contribuye a detectar sintomatología alimentaria desde la niñez, además, es una herramienta sumamente valiosa tanto en el ámbito clínico como en la investigación para los médicos pediatras.

PALABRAS CLAVE: Trastorno de la conducta alimentaria, Nutrición, Pediatría, Tami-
zaje, Escala.

Abstract

INTRODUCTION: In the last twenty-five years, various questionnaires have been developed to study eating disorders in pediatrics, useful for research purposes, but not very applicable in the daily pediatric clinic, as they require a long time to complete them.

OBJECTIVE: Determine the validity and reliability of the Montreal Children’s Hospital Feeding Scale (MCH-FS) to be able to use this scale in Mexican children from 6 months to 6 years and 11 months.

¹ Servicio de Pediatría del Hospital ABC, Campus Santa Fe (México).

² Clínica Trastornos de Alimentación Hospital de niños de Montreal, Canadá.

³ King Collège, Londres, Inglaterra.

⁴ Servicio Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, México, SSA.

⁵ Gastroenterología Pediátrica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México.

⁶ Clínica de Trastornos de Alimentación, Hospital Ángeles, México.

⁷ Fundación Franco-Mexicana para la Medicina (FFMM).

⁸ Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

Recibido: 07 de julio 2023

Aceptado: 14 de febrero 2024

Correspondencia

Pablo Casaubon Garcin
dr.pcg@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Casaubon-Garcin PR, Ramsay M, Casaubon-Lemmen Meyer S, Goldbard-Rochman D, Oliva Meza Hernandez OM, Baptista-González H, Monroy-Tenia ZA, Barriguete-Melendez JA, Valdez-Aguilar M. Validación de la escala de alimentación “The Montreal Children’s Hospital Feeding Scale” (mch-fs) para detectar trastornos de la alimentación en niños mexicanos. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 443-452.

MATERIAL AND METHODS: The sample was non-probabilistic consisting of 245 infants with an age range of 6 months to 6 years of age, from Mexico City and the metropolitan area. Two groups were formed: clinical and control that came from different institutions: 1) private health n=65 cases, 2) public assistance institution n=59 cases, 3) Cleft lip and palate clinic n=43 cases, 4) autism Clinic n=12 cases and 5) Private School n=66 cases. The primary family member answered each question in the questionnaire according to the kind of eating behavior.

RESULTS: An adequate internal consistency of the instrument was observed, and the exploratory factorial analysis showed two factors: 1) Parental strategies and 2) eating problems presenting a good adjustment of the data.

CONCLUSION: This study demonstrates that MCH-FS is a useful tool to detect feeding disorders in Mexican children

KEYWORDS: Eating disorders, Nutrition, Pediatrics, Screening, Scale.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un reto para diagnosticar en la población pediátrica, ya que estas patologías puede tener un inicio insidioso.¹ La prevalencia de estos padecimientos en la población infantil oscila entre el 10% y el 33%. Son más comunes en niños con otras comorbilidades médicas,² por lo que es fundamental que los pediatras diagnostiquen con precisión estas condiciones tan pronto como sea posible.

En los niños, la alimentación ocurre en el contexto de la diada cuidador-niño. Una interrupción en cualquiera de los elementos en los que participa esta diada pone al niño en riesgo de sufrir una psicopatología alimentaria y las complicaciones asociadas contribuyen al desarrollo y la persistencia de estos padecimientos.³

Hasta antes del año 2013, la definición de los TCA en la infancia carecía de un consenso unificado; sin embargo, un cambio crucial se produjo con la publicación de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos

Mentales (DSM-5)¹ y la introducción de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11)⁴. Estas actualizaciones marcaron un parteaguas al establecer criterios diagnósticos más precisos y definidos. En esencia, ello implicó que individuos en etapas tempranas de la vida pudieran cumplir con los criterios diagnósticos específicos.

En cuanto a la CIE-11, los códigos de diagnóstico se han revisado modificado ya que para los trastornos alimentarios pediátricos requieren la ausencia de enfermedad orgánica o utilizan el criterio de inespecífico y/o dificultades de alimentación. En ocasiones, estos códigos son inadecuados o insuficientes para describir los múltiples factores involucrados en un trastorno alimentario pediátrico.³

En este sentido, la inclusión del Trastorno Evitación/ Restricción de la Ingesta de Alimentos (TERIA) dentro del DSM-5 y el CIE-11 ha facilitado la detección temprana de patrones de evitación y restricción alimentaria problemáticos en niños. El TERIA se caracteriza por la evitación persistente del consumo de alimentos, lo que

resulta en una alimentación insuficiente y una ingesta calórica inadecuada.⁵

Algunas personas con TERIA también evitan comer debido a miedos relacionados con la asfixia, vómitos u otras experiencias negativas previas asociadas con la alimentación, muchos de estos síntomas se presentan en la infancia.⁶ Aunque inicialmente estos comportamientos problemáticos suelen ser reacciones a estímulos internos también están condicionados por asociaciones con señales externas y sociales (la interacción con los padres y/o hermanos).^{5,7} De igual manera, se consideran signos de dificultades alimentarias en infantes el rechazo de la comida, la falta de regularidad en las comidas,⁸ la resistencia durante la alimentación⁹ y la actitud negativa hacia la comida.¹⁰

La detección temprana de estos signos puede mejorar los comportamientos alimentarios y las relaciones interpersonales, lo cual a su vez ayuda a fomentar la independencia y otras habilidades.¹¹ De tal forma que, es importante contar con herramientas de evaluación adecuadas para identificar y diagnosticar sintomatología alimentaria en ésta etapa de desarrollo, ya que una evaluación e intervención temprana son fundamentales para el bienestar y la salud a largo plazo de los menores.¹²

Existen diferentes herramientas para evaluar los síntomas alimentarios en la infancia, en una revisión se encontró tres instrumentos que completaron las pruebas de consistencia interna, confiabilidad test-retest y validez de constructo: *Children's Eating Behavior Questionnaire* (CEBQ)¹³ *Questionnaire pour Enfant de Neophobie Alimentaire* (QENA)¹⁴ y *LifeStyle Behavior Checklist* (LBC).¹⁵

La limitante de estos instrumentos es que requieren de una capacitación específica para su

utilización. Además, ninguno ha sido validado en México, por lo que, contar con una buena herramienta de cribado puede favorecer a disminuir los tiempos de detección, costos y servir en la implementación del tratamiento tanto para los padres de familia como para el pediatra clínico y/o investigador.

La *Montreal Children's Hospital Feeding Scale* (MCH-FS)¹¹ es una prueba desarrollada por la Dra. Ramsay y colaboradores, quienes en 2011 en Canadá diseñaron la escala. Este es un instrumento de fácil administración, cuyo propósito es detectar rápidamente dificultades en la alimentación en niños de 6 meses a 6 años 11 meses de edad en una consulta breve, cuenta con catorce preguntas las cuales se contestan en cinco minutos por el familiar del paciente, sin necesidad de ayuda o capacitación calificándose en un tiempo de tres minutos. Ha sido validada y traducida en diferentes países como Tailandia, Alemania, Polonia y Argentina.¹⁶⁻¹⁹

En México, no se cuenta con antecedentes de un instrumento de este tipo que ayude al diagnóstico temprano de una psicopatología alimentaria en la primera infancia. Dado lo anterior, es indispensable desarrollar las propiedades psicométricas de este cuestionario y saber de su efectividad como instrumento de tamizaje.

OBJETIVO

Determinar la Validez y confiabilidad de la Escala *Montreal Children's Hospital Feeding Scale* (MCH-FS) para poder aplicar esta herramienta en niños mexicanos de 6 meses a 6 años 11 meses.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El tipo de estudio fue descriptivo transversal.

Participantes

La muestra fue no probabilística intencional y estuvo constituida por 245 infantes con un rango de edad de 7 meses a 6 años de edad, provenientes de la Ciudad de México y zona conurbada. Se formó dos grupos: clínico y control. **Cuadro 1**

Grupo clínico: incluyó a 179 pacientes con un rango de edad de 6 meses a 6 años provenientes de cuatro instituciones de salud. La mayoría de los infantes procedían de la consulta externa de una institución privada.

Grupo control: estuvo constituido por 66 participantes con un rango de edad de 6 meses a 6 años de una escuela privada.

Instrumentos

Hoja de datos sociodemográficos. Implementada en el presente estudio. Contiene preguntas para recolectar información sociodemográfica de los participantes como: edad, peso, talla, enfermedades previas, nivel educativo de padre y madre, antecedentes heredo familiares y datos sobre lactancia y ablactación.

*Montreal Children's Hospital Feeding Scale (MCH-FS).*¹¹ La escala abarca desde los 6 meses de edad (ya que antes, la mayoría de ellos reciben alimentación exclusiva al seno

y/o formula), hasta los 6 años y está integrada por catorce preguntas. El cuestionario cubre comportamientos existentes en todas las edades (por ejemplo: arqueos con texturas de alimentos), y no específicas por edades (por ejemplo, ¿come con cuchara?). Las catorce preguntas evalúan diferentes áreas de la alimentación, con algunas superposiciones: Oromotor (preguntas 8 y 11), sensoriomotor (preguntas 7 y 8), apetito (preguntas 3 y 4), preocupación materna acerca de la alimentación (preguntas 1, 2, y 12), comportamiento en el momento de la alimentación (preguntas 6 y 8), estrategias maternas (preguntas 5, 9 y 10), y reacciones familiares ante la alimentación (preguntas 13 y 14). Cada pregunta se presenta en una escala de *Likert* de 7 puntos. La escala Likert es una prueba que contiene preguntas concretas y de opción múltiple que se contestan con facilidad, las cuales generan datos sencillos de interpretar por métodos estadísticos.

El puntaje de la MCH-FS se describe de la siguiente manera: menor a 60 puntos = normal, de 61 a 65 puntos = dificultades leves, de 66 a 70 puntos= dificultades moderadas y más de 70= dificultades severas.

El familiar marca cada reactivo de acuerdo con la frecuencia o nivel de dificultad de un comportamiento particular o de una preocupación específica. La puntuación total se obtiene al sumar el resultado de los catorce ítems. El tiempo aproximado para llenar la escala es de cuatro a cinco minutos y calificar la prueba toma alrededor de 2-3 minutos.

El instrumento original fue sometido a estudios de validez y confiabilidad. Para establecer la validez de constructo, se administró a dos grupos: 198 madres de niños que asistían a un consultorio pediátrico (muestra control) y 174 madres de niños derivados a una clínica especializada en trastornos de la alimentación (muestra clínica). Se encontró una excelente validez de constructo,

Cuadro 1. Distribución de la muestra (n = 245)

Procedencia	Grupo Clínico (n = 179)	Grupo Control (n=66)
1) Institución de Salud Privada	65	-
2) Institución de Asistencia	59	-
3) Clínica de labio y paladar hendido	43	-
4) Clínica de autismo	12	-
5) Escuela Privada	0	66
Total	179	66



ya que al comparar las puntuaciones promedio de los dos grupos, se observaron diferencias significativas ($M= 32.65$, $D.E = 12.73$ en la muestra control, vs. $M= 60.48$, $D.E = 13.04$ en la muestra clínica; $p < .01$).

La confiabilidad test-retest fue buena para ambos grupos ($r = .84$ para el grupo control y $r = .92$ para el grupo clínico). El análisis de factor realizado mediante componentes principales reveló que un solo elemento explicaba el 48% de la varianza, lo que sugiere que el puntaje total obtenido en la escala puede utilizarse como una medida de las alteraciones alimentarias en este grupo etario.¹¹

Procedimiento

Permiso: Previa autorización verbal y escrita de la Dra Ramsay del Cuestionario MCH-FS, se procedió a elaborar el protocolo de investigación, el cual fue sometido y aprobado por el comité de Ética e Investigación el Hospital ABC, de la Ciudad de México (ABC Ni 1715).

Traducción y adaptación transcultural: se realizó traducciones del cuestionario, del inglés al español y viceversa en tres ocasiones, contando con la participación directa de la Dra. Ramsay, así como, con el apoyo de traductores certificados, tanto en México como en Canadá, hasta lograr la versión final.

Validez de criterio: ya con la traducción aceptada, se interpretaron las preguntas por cuatro de los autores, obteniendo una guía explicativa de cada una de ellas, eliminando así posibles dudas y/o malas interpretaciones al momento de contestar dicha escala. Después, se entregó la nueva versión traducida a diferentes madres y padres de familia de la institución de salud de referencia, así como de población comunitaria y se les pidió que re-frasearan el reactivo que no hubieran entendido. La equivalencia operacional se realizó a través de un piloteo, revisando

si era adecuado el formato de la escala, las instrucciones y el modo de aplicación.

El siguiente paso consistió en aplicar dicho cuestionario a cinco grupos diferentes de niños y niñas, contando con un total de 245 casos: 1) Institución de salud privada $n=65$ casos, 2) Institución de asistencia $n=59$ casos, 3) Clínica de labio y paladar hendido $n=43$ casos, 4) Clínica de autismo $n=12$ casos y 5) Escuela Privada $n=66$ casos. La aplicación del cuestionario fue de manera voluntaria. El tiempo estimado de respuesta fue de 2 a 3 minutos.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Hospital ABC, de la Ciudad de México (ABC Ni 1715). A todos los participantes (padres de familia) se les garantizó absoluta confidencialidad de la información través de la firma del consentimiento informado. Se les explicó que los resultados obtenidos solo serían utilizados con fines de investigación.

Análisis de datos

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 26. En primer lugar, se llevó a cabo estadísticas descriptivas de los datos sociodemográficos, así como de la escala y los ítems tanto para el grupo clínico como para el grupo control. Posteriormente, se realizó un análisis de confiabilidad utilizando el coeficiente alpha de Cronbach, así como la correlación de cada ítem con el total.

Para evaluar la validez de constructo, se realizó un Análisis Factorial Exploratorio (AFE) utilizando el método de componentes principales. Se utilizó la información de validaciones previas del cuestionario y se aplicó dos criterios importantes: un valor propio superior a 1 y la interpretabilidad de las estructuras factoriales. Además, se realizó una rotación varimax y oblimin.²⁰

RESULTADOS

Análisis descriptivos

Las características de los infantes y sus padres, tanto del grupo clínico como control, se muestran en el **Cuadro 2**. En cuanto a los resultados del cuestionario MCH-FS la puntuación promedio del total de toda la muestra fue de 58.62 (*D.E.* =13.65).

Consistencia interna

La confiabilidad obtenida con la prueba alfa de Cronbach considerando las 14 preguntas, fue de 0.85 en el global y suprimiendo una a una las preguntas el valor más bajo encontrando fue de .837 lo que indica un valor de aceptabilidad individual y global aceptable. **Cuadro 3**

Análisis de validez

El análisis factorial exploratorio se realizó a través del Análisis de Componentes Principales. Por medio del método de Rotación Varimax que extrajo 2 factores. Se tomaron en cuenta los reactivos con valor mayor a 0.30, quedando agrupados los 14 ítems, que en conjunto explicaron el 46,77 % de la variabilidad total (**Cuadro 4**). Los dos componentes quedaron de la siguiente forma: factor 1 “Estrategias parentales frente a la alimentación” que explicó el 33,95% de la varianza quedó conformado por los reactivos:1,2,5,6,9,10,13 y 14, con un alpha de cronbach = .89 y el factor 2 “Problemas alimentarios” que explicó el 12.81% de la varianza quedo conformado por los reactivos:3, 4, 7, 8, 11 y 12, con un alpha de cronbach = .83.

Cuadro 2. Características sociodemográficas de la muestra (n = 245)

Características	Grupo clínico (n=179)	Grupo control (n=66)
Padres		
Edad de la madre	32.96 (7.53)	36.89 (4.94)
Edad del padre	33.60 (11.07)	40.89 (6.54)
Nivel educativo de la madre		
Primaria	1	7
Secundaria	42	13
Preparatoria	43	10
Licenciatura	64	24
Posgrado	29	12
Nivel educativo del padre		
Primaria	9	6
Secundaria	37	1
Preparatoria	45	2
Licenciatura	60	28
Posgrado	26	29
Infante		
Edad	3.43 (1.69)	3.00 (1.62)
Peso	13.88 (4.25)	14.36 (6.81)
Montreal Children's Hospital Feeding Scale		
Puntuación MCH-FS Total	61.23 (7.45)	35.92 (6.37)

Cuadro 3. Relación ítem-total y coeficiente alpha de los reactivos de la escala

Reactivo	R ²	a
1	.84	.89
5	.83	.89
6	.84	.89
7	.85	.89
8	.83	.89
9	.85	.89
10	.85	.89
11	.83	.89
12	.85	.89
13	.83	.89
14	.84	.89

DISCUSIÓN

Los TCA durante la infancia son un tema difícil de definir y pueden incluir el rechazo de alimento,

comer de forma inadecuada, hábitos alimentarios distintos a los patrones esperados para la edad, y/o problemas conductuales durante el tiempo de comidas.²¹ El historial médico y de desarrollo del niño requiere una evaluación en términos del impacto en el apetito y el comportamiento alimentario, al igual que el estado emocional y conductual del infante. Además de su interacción con la familia e influencias en relación con la alimentación.¹²

La mayor parte de los padres relatan que sus hijos o hijas, en un momento u otro de su crecimiento presentan problemas con la ingesta de alimentos y líquidos. Por ello, es de fundamental importancia contar con herramientas que permitan de forma objetiva evaluar cada caso y ayudar al diagnóstico de un TCA.^{12,22} Junto con la entrevista, el cuestionario es la técnica más empleada tanto en la clínica como en investigación ya que

Cuadro 4. Análisis factorial exploratorio propuesto para el MCH-FS en población mexicana

Estructura factorial propuesta MCH-FS		
Reactivos	1. Estrategias y parentales frente a la alimentación	2. Problemas alimentarios
1. ¿Cómo son las comidas con tu hijo(a)?	.80	
2. ¿Qué tan preocupada estás acerca de la alimentación de tu hijo(a)?	.39	
5. ¿Cuánto tardas en darle de comer a tu hijo(a)?	.72	
6. ¿Cómo se comporta tu hijo(a) durante la comida?	.73	
9. ¿Tienes que perseguir a tu hijo(a) ó utilizar distracciones para lograr que coma adecuadamente?	.73	
10. ¿Tienes que forzar a tu hijo(a) para comer o beber?	.78	
13. ¿Cómo afecta la alimentación de tu hijo(a), la relación que tienes con él?	.33	
14. ¿Cómo afecta la alimentación de tu hijo(a), la dinámica familiar?	.79	
3. ¿Qué tanto apetito tiene tu hijo(a)?		.68
4. ¿En qué momento de la comida tu hijo(a) empieza a rechazar los alimentos?		.40
7. ¿Tu hijo(a) arquea, escupe o vomita con cierto tipo de comida?		.45
8. ¿Tu hijo(a) mantiene o guarda la comida en su boca sin tragarla?		.71
11. ¿Qué tan bien mastica o succiona tu hijo(a)?		.50
12. ¿Cómo consideras que es el crecimiento de tu hijo(a)?		.59

Coeficiente Alpha total = .89.

Porcentaje de varianza explicada = 46.77%.

Prueba de esfericidad de Barlett = 318.84 *g* / 91 sig. = .01.

permite cuantificar y universalizar la información y estandarizar el procedimiento de evaluación.⁷

La MCH-FS es una de las medidas más utilizadas para evaluar comportamiento alimentario en la etapa de la primera infancia.²³ Se ha reconocido como un instrumento válido para detectar alteraciones alimentarias en niños y niñas, tanto en muestras clínicas como comunitarias. Sin embargo, tanto la confiabilidad como la validez no se han estudiado en población mexicana hasta el momento actual. Dado lo anterior, el objetivo del presente estudio fue: obtener la confiabilidad y validez del instrumento en nuestra población, de modo que se pueda contar con una herramienta de fácil aplicación, calificación e interpretación para los especialistas en salud.

En el presente estudio la MCH-FS demostró que es confiable para su aplicación obteniendo un coeficiente alpha total =.89, estos resultados fueron similares a la versión original¹² quienes establecieron un alpha=.84 y .92 además de otros estudios en los que el alpha fue similar a nuestro estudio.^{16,17} Dado lo anterior la MCH-FS demostró que es confiable para su aplicación en el contexto mexicano.

En cuanto a las puntuaciones totales del instrumento obtenidas en este estudio se encontraron muy similares a las encontradas por la autora original (en nuestro estudio, la puntuación total del grupo clínico fue; \bar{x} = 61.23 D.E. = 7.45 y el grupo control de \bar{x} = 35.92, D.E. = 6.37 y en el estudio de Ramsay el grupo clínico fue \bar{x} = 60.48 D.E. = 13.04 y el grupo control \bar{x} = 32.65, D.E. = 12.73). Por lo que es alentador haber encontrado similitudes en ambos estudios. Sin embargo, en cuanto a las diferencias en las puntuaciones totales entre el grupo clínico y control de nuestro estudio, éstas podrían deberse a las enfermedades previas y actuales que los infantes presentaban.

Diversos estudios^{10,12,24} mencionan que generalmente los niños con TERIA que desarrollan

un rechazo a los alimentos tienen además una condición médica que contribuye a los síntomas, por ejemplo, dolores abdominales que causan reflujo gastroesofágico. Por ende, la mayoría de los pacientes de la muestra clínica presentaban estas comorbilidades por lo que esto contribuyó a un mayor puntaje en el total de la escala.

En cuanto a la estructura factorial del cuestionario, el AFE sugirió en un principio una estructura de cuatro factores, sin embargo, los reactivos no ajustaban por lo que se forzó a una estructura de dos elementos mostrando un mejor ajuste de los datos. Así, la estructura factorial quedó de la siguiente manera: 1) Estrategias parentales frente a la alimentación y 2) Problemas alimentarios. Estos factores coincidieron con la versión de validación argentina¹⁹ de 14 reactivos en la que la estructura factorial también fue de dos elementos. No obstante, nuestra estructura no coincidió con la versión original del instrumento¹² ni con la validación tailandesa¹⁶ que arrojó tres factores sin embargo, en todas las versiones mencionadas se ha observado buen ajuste de los datos.

Es importante mencionar que el factor 1 “Estrategias parentales frente a la alimentación” mostró ser el más importante, contrariamente al estudio argentino, esto podría deberse al tipo de muestra y también a que posiblemente en la población mexicana existe un mayor apego de las madres hacia sus hijos.²⁵ De esta forma, se ha observado que las prácticas de crianza alimentaria en México tienen gran influencia sobre el menor, tanto en su desarrollo psicológico como en su estado nutricional; además éstas prácticas se relacionan de forma muy estrecha con el contexto en el que desarrolla, su educación, estrato socioeconómico, y cultura, por lo que la alimentación y el comportamiento alimentario también se van modificando de acuerdo al ambiente en el que viva cada familia.²⁶ Sin embargo, es necesario continuar realizando investigación, sobre todo, entre población mexicana para confirmar estos

datos y analizar cuáles son los nuevos modelos de prácticas alimentarias que pueden ser ya sea factores protectores o de riesgo para que un menor pueda desarrollar alteraciones en su alimentación.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Aunque hubo un buen tamaño de la muestra, hizo falta hacer análisis concurrentes y discriminantes de validación con algún otro instrumento y/o con otras variables. De igual forma, los hallazgos con respecto a la precisión de la clasificación del instrumento deben corroborarse en investigaciones futuras utilizando muestras más grandes de diferentes edades (p.ej. prematuros, de primera infancia con y sin enfermedades previas) para confirmar la capacidad del instrumento para discriminar casos clínicamente significativos.

CONCLUSIONES

En última instancia, podemos concluir que los hallazgos derivados de este estudio están en sintonía con la creciente evidencia que resalta la importancia de contar con herramientas que puedan detectar síntomas relacionados con los trastornos alimentarios en población pediátrica. Esto es especialmente relevante debido a las modificaciones en las clasificaciones diagnósticas realizadas en el DSM-5 y el CIE-11, así como la inclusión del TERIA como un nuevo trastorno. En este contexto, la escala MCH-FS demuestra ser una prueba fundamental que será de gran utilidad en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xlv, 947.
2. Mairs R, Nicholls D. Assessment, and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2016;101(12):1168-1175. doi:10.1136/archdis-child-2015-309481
3. Goday PS, Huh SY, Silverman A, et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):124-129. doi:10.1097/MPG.0000000000002188
4. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>.
5. Eddy KT, Thomas JJ. Introduction to a special issue on child and adolescent feeding and eating disorders and avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord*. 2019;52(4):327-330. doi:10.1002/eat.23052
6. Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. *Intern Med J*. 2020;50(1):24-29. doi:10.1111/imj.14691
7. Bertrand V, Tiburce L, Sabatier T, Dufour D, Déchelotte P, Tavolacci MP. Estimated Prevalence and Care Pathway of Feeding and Eating Disorders in a French Pediatric Population. *Nutrients*. 2021;13(6):2048. doi:10.3390/nu13062048
8. Dickerson S & Zickgraf H. Atypical eating behaviors in children and adolescents with autism, ADHD, other disorders, and typical development. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2019; 64. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.04.002>
9. Stabouli S, Erdine S, Suurorg L, Jankauskienė A, Lurbe E. Obesity and Eating Disorders in Children and Adolescents: The Bidirectional Link. *Nutrients*. 2021;13(12):4321. doi:10.3390/nu13124321
10. Taylor CM, Emmett PM. Picky eating in children: causes and consequences. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(02):161-169. doi:10.1017/S0029665118002586
11. Ramsay M, Martel C, Porporino M, Zygmuntowicz C. The Montreal Children's Hospital Feeding Scale: A brief bilingual screening tool for identifying feeding problems. *Paediatrics & Child Health*. 2011;16(3):147-e17. doi:10.1093/pch/16.3.147
12. Bryant-Waugh R. Feeding and Eating Disorders in Children. *Psychiatric Clinics of North America*. 2019;42(1):157-167. doi:10.1016/j.psc.2018.10.005
13. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(7):963-970. doi:10.1111/1469-7610.00792
14. Rubio B, Rigal N, Boireau-Ducept N, Mallet P, Meyer T. Measuring willingness to try new foods: a self-report questionnaire for French-speaking children. *Appetite*. 2008;50(2-3):408-414. doi:10.1016/j.appet.2007.09.012
15. West F, Sanders MR. The Lifestyle Behaviour Checklist: a measure of weight-related problem behaviour in obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2009;4(4):266-273. doi:10.3109/17477160902811199
16. Benjasuwantep B, Rattanamongkolgul S, Ramsay M. The Thai version of the Montreal Children's Hospital Feeding Scale (MCH-FS): psychometric properties. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(2):163-169.
17. Van Dijk M, Bruinsma E, Hauser MP. The relation between child feeding problems as measured by parental report and mealtime behavior observation: A pilot study. *Appetite*. 2016;99:262-267. doi:10.1016/j.appet.2016.01.026

18. Bąbik K, Dziechciarz P, Horvath A, Ostaszewski P. The Polish version of the Montreal Children's Hospital Feeding Scale (MCH-FS): translation, cross-cultural adaptation, and validation. *Pediatrics Polska*. 2019;94(5):299-305. doi:10.5114/polp.2019.89866.
19. Hauser MP, Taborda RA, Oiberman AJ, Ramsay M. Escala Argentina de Dificultades Alimentarias en Niños (EA-DAN): Propiedades Psicométricas. *Evaluar*. 2019;19(2). doi:10.35670/1667-4545.v19.n2.25079
20. Pituch, K.A., & Stevens, J.P. (2015). *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences: Analyses with SAS and IBM's SPSS, Sixth Edition (6th ed.)*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315814919>
21. Vázquez Arévalo R, Aguilar XL, Ocampo Tellez-Girón MT, Mancilla-Díaz JM. Eating disorders diagnostic: from the DSM-IV to DSM-5. *Rev Mex Tras Alimen*. 2015;6(2):108-120. doi:10.1016/j.rmta.2015.10.003
22. Christensen KA. Emotional feeding as interpersonal emotion regulation: A developmental risk factor for binge-eating behaviors. *Int J Eat Disord*. 2019;52(5):515-519. doi:10.1002/eat.23044
23. Sacco B, Kelley U. Diagnosis and Evaluation of Eating Disorders in the Pediatric Patient. *Pediatr Ann*. 2018;47(6). doi:10.3928/19382359-20180523-02
24. De Giuseppe R, Di Napoli I, Porri D, Cena H. Pediatric Obesity and Eating Disorders Symptoms: The Role of the Multidisciplinary Treatment. A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2019;7:123. doi:10.3389/fped.2019.00123
25. Perris C, Jacobsson L, Lindström H, von Knorring L, Perris H. Development of a new inventory assessing memories of parental rearing behaviour. *Acta Psychiatr Scand*. 1980;61(4):265-274. doi:10.1111/j.1600-0447.1980.tb00581.x
26. Valdez Aguilar, M, RME Guzmán Saldaña, TJ Saucedo Molina, y AO Ruíz Martínez. 2017. Intervención psico-educativa sobre prácticas de crianza y comportamiento alimentario en Mujeres con hijos(as) en edad escolar. *Educ Salud Boletín Científico Instituto UAEH 5 (9)*. <https://doi.org/10.29057/icsa.v5i9.2248>

Miastenia gravis neonatal transitoria: presentación de un caso y revisión de la literatura

Transient neonatal myasthenia gravis: A case report and literature analysis.

Omar Daniel Cortés Enríquez,¹ Laura Patricia Raya Garza,² Laura Belem Alvarado Vázquez,³ Elsa Ivette Garza Hinojosa,³ José de Jesús Vázquez Centeno³

Resumen

INTRODUCCIÓN: La Miastenia gravis Neonatal Transitoria (MGNT) es una patología poco frecuente, que se produce en un bajo porcentaje de hijos de madres con Miastenia gravis. Se origina por el transporte de anticuerpos maternos a través de la placenta y tiene un amplio espectro de manifestaciones, la mayoría de tipo neuromuscular.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina recién nacida con antecedente de madre con Miastenia gravis, que presentó hipotonía, llanto y succión débil a la hora de vida. Al tercer día desarrolló deterioro en el estado ventilatorio, por lo que se inició neostigmina con mejoría de sintomatología. Posteriormente, ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales por deterioro general, se tomaron anticuerpos anti AChR y anti MuSK. A los 19 días de vida con resultado negativo.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones de la MGNT ocurren en las primeras horas de vida extrauterina y la duración de los síntomas suele ser de aproximadamente 4 semanas, tiempo en el que habitualmente desaparecen los anticuerpos maternos circulantes. El tratamiento se basa en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. El diagnóstico de la MGNT es clínico y debe realizarse en pacientes susceptibles.

PALABRAS CLAVE: Miastenia gravis, Miastenia gravis Neonatal, Hipotonía Neonatal.

Abstract

INTRODUCTION: Transient Neonatal Myasthenia gravis (TNMG) is an infrequent pathology reported in a small number of babies born from mothers with a diagnosis of Myasthenia gravis. It is produced by the transplacental passage of maternal antibodies, and has a broad spectrum of clinical manifestations, most of them of neuromuscular origin. Diagnosis is clinical and is supported by the presence of antibodies in the neonatal circulation.

CLINICAL CASE: We present the case of a female newborn whose mother had a 3-year history of Myasthenia gravis, which presented with hypotonia, a weak cry, and weak suction at the first hour of life, she developed severe respiratory weakness so a cholinesterase inhibitor was initiated, with immediate clinical improvement. Nevertheless, the general state deteriorates and requires to be admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. Neonatal antibodies were taken on the 19th day of life, resulting in a negative. It is discharged with neostigmine treatment orally, one month after her admission.

CONCLUSIONS: TNMG manifestations typically occur in the first hours of life, and symptom duration is usually lower than four weeks, the period in which maternal antibodies usually last. Treatment is based on acetylcholinesterase inhibitors. TNMG Diagnosis is clinical and should be done in susceptible patients.

KEYWORDS: Myasthenia gravis, Myasthenia gravis neonatal, Muscle Hypotonia.

¹ Residente de la especialidad de pediatría, Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 6 del IMSS.

² Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 6 del IMSS.

³ Médico adscrito al Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 6 del IMSS.

Recibido: 16 de julio de 2023

Aceptado: 28 de noviembre de 2023

Correspondencia

Omar Daniel Cortés Enríquez
omardcortes@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Cortés-Enríquez OD, Raya-Garza LP, Alvarado-Vázquez LB, Garza-Hinojosa EI, Vázquez-Centeno JJ. Miastenia gravis neonatal transitoria: presentación de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 453-457.

INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune en donde existen anticuerpos que atacan la membrana post sináptica de la unión neuromuscular. En más del 90% de los casos, estos anticuerpos se encuentran dirigidos al receptor de acetilcolina (AChR), mientras que el resto de los casos se deben a anticuerpos contra la cinasa específica de musculo (MuSK) o la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína 4 (LRP4).¹⁻⁴

El riesgo de desarrollar MG es muy bajo, incluso para hijos de madre con MG, el cual es de alrededor de 1%. El riesgo durante la vida de padecer una enfermedad autoinmune incrementa hasta en 10 a 20 veces cuando uno de los padres padece MG.³

La MG debe ser tratada efectivamente durante el embarazo, pues se ha demostrado que los neonatos cuyas madres han tomado anticolinesterásicos tienden a presentar menos síntomas que los hijos de madres que no se han tratado. Los anticuerpos anti AChR no se detectan en el feto hasta las 33 semanas. Por lo anterior, el tratamiento debe enfocarse a las 14-33 semanas de gestación.^{2,3-6}

La Miastenia Gravis Neonatal Transitoria (MGNT) es una condición transitoria en hijos de madres con MG. Solo el 5-30% de los hijos de madres con MG desarrolla MGNT.¹ La MGN con ac AChR es el tipo más común, hasta un 75% de las madres que muestran altos títulos de AChR tienen hijos que desarrollan MGNT. El riesgo de desarrollar MG se incrementa entre 10 a 100 veces en los familiares de primer grado de las pacientes con MG. El antecedente de ser hijo de madre con MG incrementa el riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes.^{1,5,6}

Existen dos formas de MGNT: común (71%) y atípica (29%). La forma común se caracteriza

por succión débil, cara inexpresiva, llanto débil, parálisis facial, dificultad para deglutir, dificultad respiratoria leve, ptosis y oftalmoparesia. La forma atípica incluye síntomas como contracturas articulares, involucro fetal como polihidramnios y movimientos fetales disminuidos. Existen diagnósticos diferenciales como artrogriposis múltiple congénita, asfixia perinatal, hemorragia intraventricular, distrés respiratorio, atrofia muscular espinal, sepsis neonatal, malformaciones del SNC, botulismo infantil, miopatías congénitas, malformaciones cromosómicas, entre otras.^{8,9}

La mayoría de los niños con MGNT desarrolla síntomas en las primeras 24 h, principalmente hipotonía generalizada y succión pobre. La debilidad muscular generalmente dura alrededor de 4 semanas, pero es más pronunciada en la primera semana.^{1,5}

El diagnóstico de MGNT es mayormente clínico a través de la exploración física de la madre y el neonato. Puede realizarse si los síntomas neuromusculares del neonato son corregidos en los primeros 15 minutos tras la administración de inhibidores de acetilcolinesterasa. La medición de los anticuerpos anti AChR debería realizarse a los 10 días después del nacimiento.^{5,6,9-11}

Se ha descrito que el periodo de vigilancia óptima en un paciente hijo de madre con MG sea de 2 a 7 días, para valorar el desarrollo de debilidad muscular; si un neonato permanece asintomático en el cuarto día de vida es poco probable que desarrolle síntomas. Se debe prestar especial atención a la succión, deglución y llanto, así como a la respiración.

En la mayor parte de los casos el tratamiento es solo de soporte, y en aquellos que requieren tratamiento farmacológico, se recomienda dosis muy bajas de piridostigmina o neostigmina. La MGNT generalmente es una patología autolimitada, pero puede tener resultados fatales si no

se brinda soporte ventilatorio inmediato en los pacientes que lo requieran.^{1,3,7,10}

Las crisis colinérgicas son infrecuentes y se caracterizan por bradicardia, lagrimeo excesivo y aumento de las secreciones bronquiales, las cuales pueden o no requerir tratamiento con atropina.⁸

Se presenta el siguiente caso con una revisión de la literatura con el objetivo de remarcar la importancia de contar con la sospecha clínica de Miastenia gravis Neonatal Transitoria en aquellos pacientes susceptibles, a pesar de ser una patología infrecuente. Este caso reúne una serie de complicaciones infrecuentes a las reportadas por otros autores, de ahí que se considere un caso único y que contribuye al conocimiento de la evolución de esta patología. De lo anterior se remarca su importancia para la literatura pediátrica.

CASO CLÍNICO

Recién nacido femenino, producto de la primera gesta, hijo de madre de 31 años con hipotiroidismo y Miastenia Gravis de 6 y 3 años de evolución respectivamente, en tratamiento con levotiroxina y piridostigmina. La madre refiere que desde su diagnóstico presentó múltiples episodios de debilidad muscular, con múltiples ajustes a su tratamiento, al momento de su embarazo se encontraba aparentemente en control y sin haber presentado nueva sintomatología en 6 meses.

La paciente nació vía cesárea electiva a las 37 semanas de gestación, con un peso adecuado para la edad gestacional. Respiró y lloró al nacer, por lo que requirió solamente pasos iniciales de reanimación neonatal. Obtuvo una puntuación de APGAR al minuto y 5 minutos de 9/10, Silverman Andersen 0.

En el periodo de transición presentó llanto poco enérgico, hipotonía, hiporreflexia y succión

débil. Se brindó soporte con oxígeno al 30% y se colocó sonda orogástrica. Tres días después, presentó dificultad respiratoria y un episodio de apnea, por lo que se inició neostigmina, a dosis de 0.3 mg/k/día, con mejoría notable de la hipotonía. Desarrolló síndrome colinérgico a expensas de desaturación de oxígeno hasta 70% y bradicardia, que requirió corrección con atropina e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Durante su estancia en esa unidad se descartó hipotiroidismo congénito y se egresó al cunero patológico, sin embargo, reingresó a las 24 horas por datos de sepsis, por lo que requirió intubación endotraqueal, además se registró segunda crisis colinérgica. Al día 15 de vida, por mejoría clínica, se comenzó el destete de neostigmina, sin embargo, presentó recaída, por lo que se reinició anticolinérgico y se agregó dexametasona y gammaglobulina.

Fue valorada por el servicio de neurología pediátrica, quien confirmó el diagnóstico de Miastenia gravis Neonatal Transitoria y solicitó anticuerpos antirreceptores de Ach, los cuales resultaron negativos.

Recibió tratamiento con neostigmina durante 25 días, el cual se sustituyó por piridostigmina y se egresó a domicilio. Actualmente, con buena evolución clínica y adecuado desarrollo, se suspendió el tratamiento anticolinérgico por consulta externa al mes de egreso. Cuenta con seguimiento bimestral por la consulta de neurología pediátrica.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente a quien se le realizó el diagnóstico clínico de Miastenia gravis Neonatal Transitoria con una presentación e inicio de síntomas común, caracterizado por la presencia de succión y llanto débil en las primeras horas de vida, como se ha descrito en reportes previos, sin embargo, que desarrollo una evolución tórpida y prolongada, lo cual es

infrecuente en otras series de casos presentadas.^{8,9} En este paciente se descartó la presencia de hipotiroidismo congénito por el antecedente materno de esta patología.

Esta paciente desarrolló síntomas durante las primeras horas de nacimiento, con duración de aproximadamente tres semanas, lo que coincide con la literatura. Sin embargo, forma parte del 10% de los pacientes con MGNT que requieren de internamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, así mismo, pertenece al escaso número de pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, tratamiento con medicamentos de segunda línea y que presenta crisis colinérgicas durante su evolución.^{1,5,6}

Existen auxiliares diagnósticos para MGNT, sin embargo, el diagnóstico de esta patología se fundamenta por la presentación clínica característica. El diagnóstico en esta paciente se concluyó con base al antecedente materno de MG, signos característicos de debilidad muscular y respuesta inmediata al tratamiento (15 minutos).

La mayoría de los autores coinciden en que no es necesaria la presencia de anticuerpos para realizar el diagnóstico de MGNT, ya que la sintomatología se puede presentar en pacientes sin anticuerpos detectables, como el paciente que presentamos, o puede no presentarse en pacientes con títulos elevados de anticuerpos.^{5,6,10, 9,11}

Las complicaciones de la MGNT tratada con inhibidores de acetilcolinesterasa son infrecuentes y están representadas por la presencia de crisis colinérgicas. En este caso se presentó en dos ocasiones, y en ambas requirió corrección con atropina. Se han propuesto diferentes etiologías de las crisis colinérgicas, entre las que destacan una dosis excesiva de anticolinesterasico o una sensibilidad incrementada a sus efectos, esta última pudiera estar más relacionada con nuestro

paciente, toda vez que las dosis de piridostigmina y neostigmina siempre se mantuvieron en mínimos necesarios para la resolución de los síntomas miasténicos.⁸

El tratamiento de elección es la neostigmina y piridostigmina, sin embargo, en casos refractarios existe la opción terapéutica con esteroide y gammaglobulina, medicamentos de segunda línea con un efecto inmunosupresor.^{1,3,10,11}

Dentro de las limitaciones de este estudio, se puede mencionar que, aunque el diagnóstico de MGNT es clínico, existen auxiliares diagnósticos que pueden realizarse, como la electromiografía, que permite conocer de manera más precisa la severidad de los síntomas y los músculos afectados. Así mismo, se solicitaron anticuerpos contra el receptor de Ach y anti MUSK, sin embargo, se ha descrito la presencia de MGNT con otros anticuerpos, como los anti LRP 4. Por último, si bien no existe un consenso, existen autores que recomiendan que la determinación de los anticuerpos se realice a los 10 días de vida, a diferencia de nuestro paciente al que se le realizaron a los 19 días de vida.

CONCLUSIONES

El diagnóstico oportuno de la MGNT debe realizarse en pacientes susceptibles, con la finalidad de prever riesgos y posibles complicaciones. El diagnóstico de Miastenia gravis Neonatal Transitoria es clínico, y no se debe descartar ante un título indetectable de anticuerpos anti receptor de acetilcolina.

El tratamiento materno antes y después de la gestación mejora el pronóstico del neonato, sin embargo, existen factores adicionales que contribuyen al pronóstico del paciente y que aún se desconocen, pues como se ha reportado, la MGNT se puede desarrollar incluso en hijos de madres con títulos indetectables de autoanticuerpos. Aunque no es indicación de cesárea, ni de

medidas adicionales de cuidados maternos, el nacimiento de los hijos de madre con Miastenia gravis debería programarse en centros con médicos y enfermeras especialistas capacitadas para atender esta patología, así como en centros con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales disponibles en caso de complicaciones en el recién nacido.

Los anticolinesterásicos son el tratamiento de elección en pacientes con MGNT y su principal complicación a pesar de dosis bajas son las crisis colinérgicas que deben ser detectadas oportunamente para redirigir el tratamiento agudo y de esta forma evitar complicaciones y estancia hospitalaria prolongada.

REFERENCIAS

1. Gilhus NE, Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur J Neurol.* 2018; 25(12), 1402–1409.
2. Gilhus NE. Myasthenia Gravis Can Have Consequences for Pregnancy and the Developing Child. *Front Neurol.* 2020; 11:1-6.
3. Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. *Expert Rev Neurother.* 2023; 23(2), 169-177.
4. Townsel C, Keller R, Johnson K, Hussain N, Campbell W. Seronegative Maternal Ocular Myasthenia Gravis and Delayed Transient Neonatal Myasthenia Gravis. *AJP Rep.* 2016; 06(01), e133–e136.
5. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 104, 21–25.
6. Iijima S. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in neonatal myasthenia gravis. *Pediatr Neonatol.* 2021; 62(6) 581–590.
7. Lee JY, Min JH, Han SH, Han J. Transient neonatal myasthenia gravis due to a mother with ocular onset of anti-muscle specific kinase myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(7), 655–657.
8. Santiago-Gonçalves C, Nunes-Marques MI, Antunes S, Serrano A. (2021). Transient Neonatal Myasthenia Gravis: A Case Report. *Cureus.* 13(12) 1-5.
9. Papazian O. Transient Neonatal Myasthenia Gravis. *J Child Neurol.* 1992; 7, 135–141.
10. Kochhar PK, Schumacher RE, Sarkar S. Transient neonatal myasthenia gravis: refining risk estimate for infants born to women with myasthenia gravis. *J Perinatol.* 2021; 41(9), 2279–2283.
11. Vernet-Der B, Lacokova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, *et al* (1994). Association of neonatal myasthenia gravis with antibodies against the fetal acetylcholine receptor. *J Clin Invest.* 1994; 94(2), 555–559.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2788>

Caso fatal pediátrico coinfectado por *Rickettsia rickettsii* y SARS-CoV-2

Pediatric fatal case of *Rickettsia rickettsii* and SARS-CoV-2 coinfection.

Daniel Rosas Salazar,¹ María Fernanda Félix Rodríguez,¹ Cristian Noé Rivera Rosas,¹ Jesús René Tadeo Calleja López,¹ Jehan Bonizú Álvarez Meza,² Gerardo Álvarez Hernández¹

Resumen

ANTECEDENTES: La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) tiene un inicio clínico inespecífico que puede confundirse con otras enfermedades febriles, incluida COVID-19. Ya ha sido reportada la coinfección por SARS-CoV-2 y otros patógenos, pero no entre este virus y *R. rickettsii*, por lo que presentamos un caso fatal en un niño hospitalizado en una región endémica de FMRR.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 11 años con un cuadro febril exantemático de 7 días de evolución acompañado por deterioro neurológico y dificultad respiratoria. Se confirmó infección aguda por SARS-CoV-2 mediante determinación de antígenos y por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra respiratoria. Se documentó exposición a garrapatas, por lo que se sospechó simultáneamente de FMRR, se tomaron muestras de sangre y patología que confirmaron la infección por *R. rickettsii*. El paciente presentó rápido deterioro sistémico, sin respuesta al manejo implementado, a las cinco horas de su ingreso murió.

CONCLUSIONES: Este caso fatal presentó una coinfección aguda por *R. rickettsii* y el virus SARS-CoV-2 que probablemente contribuyó a las complicaciones médicas y aceleró el desenlace fatal. El personal médico debe considerar la presencia de coinfecciones de ambos patógenos, particularmente en regiones endémicas del país.

PALABRAS CLAVES: Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*; COVID-19; coinfección.

Abstract

BACKGROUND: Rocky Mountain spotted fever (RMSF) presents with non-specific clinical manifestations that may be mistaken for other febrile illnesses, including COVID-19. Coinfection by SARS-CoV-2 with other pathogens has been previously reported, however, not between this virus and *R. rickettsii*. We hereby present a fatal case in a child hospitalized in an endemic RMSF region.

CLINICAL CASE: An 11-year-old male patient presented with a 7-day history of exanthematous fever accompanied by neurological deterioration and respiratory distress. Acute SARS-CoV-2 infection was confirmed through antigen testing and polymerase chain reaction (PCR) on a respiratory sample. The patient had documented tick exposure, raising simultaneous suspicion of RMSF. Blood samples and pathology revealed *R. rickettsii* infection. Rapid systemic deterioration, unresponsive to implemented management, led to death within five hours of admission.

CONCLUSIONS: This fatal case demonstrated acute coinfection by *R. rickettsii* and the SARS-CoV-2 virus, likely contributing to complications and expediting the fatal outcome. Medical personnel should contemplate the presence of coinfections involving both pathogens, particularly in endemic regions of the country.

KEYWORDS: Rocky Mountain Spotted Fever; COVID-19; coinfection; Mexico.

¹ Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

² Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Recibido: 18 de agosto de 2023

Aceptado: 09 de noviembre de 2023

Correspondencia

Gerardo Álvarez-Hernández
gerardo.alvarez@unison.mx

Este artículo debe citarse como: Rosas-Salazar D, Félix-Rodríguez MF, Rivera-Rosas CN, Calleja-López JRT, Álvarez-Meza JB, Álvarez-Hernández G. Caso fatal pediátrico coinfectado por *Rickettsia rickettsii* y SARS-CoV-2. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 458-465.

INTRODUCCIÓN

En México, la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es transmitida principalmente por la mordedura de la garrapata dura *Rhipicephalus sanguineus s.l.*¹ Es la enfermedad más letal de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas y es endémica en diversos países del continente americano.²⁻⁵ En México, tras cinco décadas sin evidencia de casos, reemergió a principios del siglo XXI,⁵ desde entonces y hasta el 2022, se registraron 5,886 casos, de los cuáles 2,036 (34.6%) ocurrieron en Sonora, en donde fallecieron 531 enfermos para una letalidad de 26.1%.⁶ Aunque cualquier persona es susceptible, los niños son particularmente vulnerables, por ejemplo en Sonora representan 49% de la incidencia, y aunque no hay un registro nacional para conocer con precisión el impacto de la FMRR en este grupo, algunos estudios documentan que la letalidad oscila entre 20% y 37%.^{7,8}

Se reconoce que la FMRR tiene un variado mosaico sintomático que es poco específico en los primeros tres días y que puede confundirse con otras enfermedades febriles,^{9,10} incluido el COVID-19,^{11,12} por lo que constituye un desafío para los médicos de primer contacto.

La emergencia de la pandemia por COVID-19 acentuó la necesidad de ampliar el inventario de padecimientos que los pediatras deben considerar para establecer el diagnóstico diferencial. Y es que, hasta julio de 2023, en el país, el COVID-19 provocó 7.5 millones de casos y 334,336 defunciones; de los casos, 963,504 (12.8%) ocurrieron en niños. En Sonora en el mismo periodo, se confirmaron 205,733 casos y 10,366 defunciones por COVID-19, de los cuales 16,215 casos y 36 muertes ocurrieron en niños y adolescentes.¹³

En tal contexto, la sospecha temprana y el establecimiento de un diagnóstico diferencial en regiones donde ambos padecimientos son

endémicos es fundamental para evitar complicaciones médicas principalmente asociadas a *R. rickettsii*, pues ya ha sido documentada la coinfección entre esta bacteria y otros patógenos.^{14,15} Por ello, reportamos un caso fatal en un paciente hospitalizado en un hospital pediátrico de referencia del estado de Sonora.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 11 años que recibió atención médica unas horas después de iniciar fiebre no cuantificada y odinofagia, que fue diagnosticada como faringoamigdalitis aguda, para lo cual recibió tratamiento sintomático y antibiótico no especificado. Evolucionó de manera insidiosa y en su 5º día de evolución fue ingresado a un hospital básico debido a náusea, vómito y exantema maculopapular generalizado, acompañado por ptosis palpebral, asimetría facial y deterioro neurológico con Glasgow de 13. Se le realizó una determinación de antígeno S para virus SARS-CoV-2 que resultó positiva. Sin respuesta favorable al manejo establecido, fue referido a un hospital pediátrico de especialidades, dos días después de su ingreso, con diagnóstico de COVID-19, enfermedad febril exantemática no especificada y deterioro neurológico.

Fue admitido al servicio de urgencias del hospital de referencia en su 7º día de evolución, por claudicación al deambular, parálisis de la hemiface izquierda, disartria y dificultad respiratoria (**Figura 1**). Se le observó con mal estado general, letargia, obnubilación y asimetría de hemicara izquierda. En la exploración física se le encontró con taquicardia (150/min), taquipnea (40/min), hipotensión (90/58 mm Hg), aleteo nasal y pulsos periféricos débiles. Además, presentaba hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal y exantema petequeial generalizado que involucraba palmas y plantas. Durante el interrogatorio sus familiares refirieron historia reciente de exposición a garrapatas, aunque no pudo do-

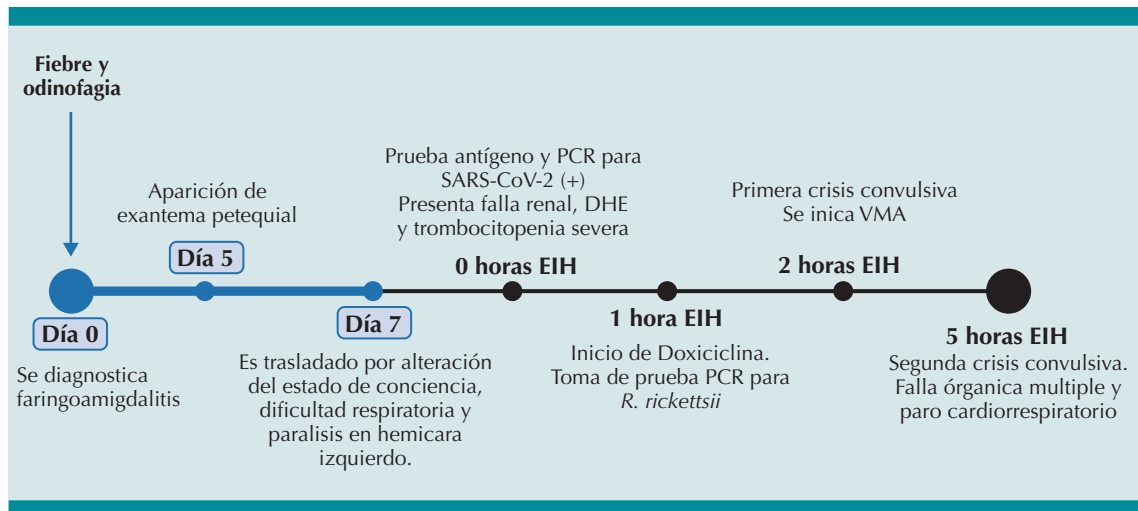


Figura 1. Línea temporal de la evolución clínica del caso.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Desequilibrio hidroelectrolítico (DHE), Estancia intrahospitalaria (EIH), Ventilación mecánica (VMA).

cumentarse la exposición intrafamiliar o de otros contactos cercanos, con el virus SARS-CoV-2.

Por lo que respecta a los resultados basales de laboratorio se encontró al paciente con trombocitopenia grave ($43,000 \text{ mm}^3$), leucocitosis ($28.24^3/\mu\text{L}$), datos de falla renal (creatinina 3.76 g/dl , urea 209.5 mg/dl), hiponatremia (125 mmol/L), hipoalbuminemia (3 gr/dl), elevación de las enzimas hepáticas (TGO 491 U/L , TGP 101 U/L , LDH 2252 U/L), tiempos de coagulación alargados (TP 15.7 seg , TTP 44.5 seg) y elevación de proteína C reactiva (324 mg/L).

Cuadro 1

Desde su ingreso, y debido a que se le observó con dificultad respiratoria, se le realizó una prueba de antígeno y se tomó hisopo nasofaríngeo para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2, ambas resultaron positivas y confirmaron infección activa. También se sospechó el diagnóstico de

Cuadro 1. Resultados de laboratorio al ingreso hospitalario

Biomarcador (Valor de referencia)	Resultado
Hemoglobina (12.2-18.1 g/dL)	12.8
Hematocrito (36.0-52.0%)	37.7
Leucocitos ($4.6-10.2 \times 10^3/\mu\text{L}$)	28.2
Neutrófilos ($2.8-5.2 \times 10^3/\mu\text{L}$)	27.0
Linfocitos ($1.4-3.2 \times 10^3/\mu\text{L}$)	0.93
Plaquetas ($150.0-500.0 \times 10^3/\mu\text{L}$)	43.0
TP (11.8-15.1 seg.)	15.7
TTP (20.0-40.0 seg.)	44.5
Sodio sérico (136.0-145.0 mmol/L)	125.0
TGO (5.0-34.0 U/L)	491.0
TGP (0.0-55.0 U/L)	101.0
LDH (120.0-300.0 U/L)	2252.0
Albúmina (3.9-4.9 gr/dl)	3.0
Creatinina (0.7-1.2 g/dl)	3.8
Urea (14.9-35.9 mg/dl)	209.5

Tiempo de protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina parcial (TTP), Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Lactato deshidrogenasa (LDH).

FMRR por lo que se realizó una prueba de PCR para *R. rickettsii* en una muestra sanguínea y se inició manejo con doxiciclina intravenosa (IV), solución Hartmann, norepinefrina y levosimendan para el estado de choque.

Durante sus primeras dos horas de estancia intrahospitalaria presentó crisis convulsivas generalizadas de tipo tónico-clónica manejadas con diazepam. Posteriormente exhibió desaturación de oxígeno arterial (80%), piel marmórea y tiempo de llenado capilar aumentado, por lo que se implementó apoyo ventilatorio mecánico. No obstante, en su 5º hora de hospitalización presentó una segunda crisis convulsiva y falla orgánica múltiple que culminó en paro cardiorrespiratorio irreversible.

El diagnóstico de infección por *R. rickettsii* fue confirmada *post mortem* en la prueba de PCR mediante la identificación del gen *gltA* y la proteína hipotética A1G_04230, en tanto en la biopsia de piel se identificó *Rickettsia spp.* por tinción de Pinkerton. **Figura 2**

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el primer reporte nacional de un caso pediátrico fatal con infección activa concurrente por *R. rickettsii* y SARS-CoV-2, que produjo un síndrome hemofagocítico como causa directa de la muerte del menor; este síndrome ha sido reportado en casos fatales de ambas infecciones,¹⁶ así como en otras enfermedades febriles purpúricas infecciosas como la enfermedad meningocócica invasiva por *Neisseria meningitidis*, un diagnóstico diferencial importante en casos de FMRR.¹⁷

El caso que presentamos puede ejemplificar el escenario epidemiológico actual en algunas regiones de México, mismo que debe ser cuidadosamente valorado por el personal médico, dado que, por un lado, el COVID-19 transita a un estado endémico con picos estacionales (WHO, 2023) y por el otro, hay evidencia de la dispersión geográfica y aumento de la incidencia de FMRR en diversas regiones del país.^{7, 8, 18,19}

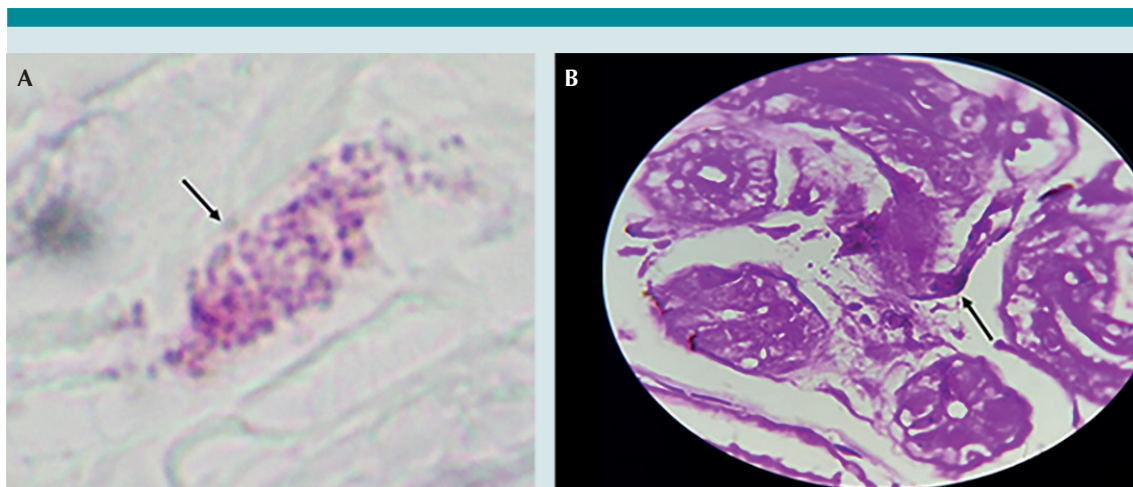


Figura 2. Biopsia de piel con tinción Pinkerton positiva a *Rickettsia spp.* (A) Biopsia de piel en la que se observa macrófago con proliferación de bacilos en el citoplasma positivos a *Rickettsia spp.* con la tinción de Pinkerton. (B) Biopsia de piel en la que se observa vaso sanguíneo con formación de trombo, desprendimiento de células endoteliales y bacilos extracelulares positivos a *Rickettsia spp.* con la tinción de Pinkerton.

En tal contexto, es importante considerar que la FMRR y COVID-19 comparten eventos fisiopatológicos que derivan en daño a las células endoteliales y vasculopatía sistémica, lo que produce un aumento de la permeabilidad vascular, edema e hipoperfusión tisular.²⁰⁻²² Aunque es incompletamente entendido, se sabe que el sistema inmune juega un papel muy importante en la patogénesis de ambos padecimientos. Numerosos elementos de la respuesta inmune como células dendríticas, macrófagos, células endoteliales, linfocitos citotóxicos, linfocitos T CD4 y T CD8, anticuerpos, citocinas y quimiocinas, entre otros, participan en los mecanismos para controlar la infección rickettsial²⁰ o por SARS-CoV-2.²¹

Tras la activación inmunológica detonada por los microbios, los macrófagos y las células endoteliales inducen una respuesta inflamatoria bajo la estimulación de citocinas. En términos generales, tanto diversas especies de *Rickettsiae* como el SARS-CoV-2, bloquean la respuesta de interferones mermando la capacidad reguladora de la replicación microbiana, lo que se traduce en la sobreproducción de citocinas como las interleucinas 1, 6, 12 (IL-1, IL-6, IL-12) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), facilitando el daño endotelial, un estado proinflamatorio, proadhesivo y procoagulador, todo ello asociado a un incremento en la severidad de COVID-19^{23,24} y de diversos padecimientos rickettsiales, incluyendo FMRR.^{20, 25}

En el caso de niños con síndrome multisistémico inflamatorio (MIS-C) asociado a COVID-19, algunos de los mecanismos inmunológicos que explican los eventos fisiopatológicos incluyen la formación de superantígenos, la amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, el depósito de inmunocomplejos y la producción de autoanticuerpos.²⁴

Por otra parte, los receptores de patrones de reconocimiento (RPR) perciben características

moleculares de los agentes patógenos. Los RPR son la línea germinal de receptores codificados incluyendo a los receptores tipo Toll (RTT). La señalización mediada por RTT 4 es uno de los principales mecanismos de la respuesta inmune contra infecciones rickettsiales, y se ha asociado a mayores concentraciones de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- α), así como a un incremento de actividad de linfocitos citotóxicos y linfocitos CD4 y CD8, lo que explicaría parcialmente la severidad de síntomas en pacientes con FMRR,^{20, 25} como el caso que presentamos.

La respuesta inmune de los sujetos infectados deriva en una secuencia de eventos fisiopatológicos que pueden explicar las manifestaciones clínicas iniciales de FMRR y COVID-19, por lo que el personal médico debe mantener un alto índice de sospecha ante la presencia de síntomas como el exantema, que, aunque puede ocurrir en ambos padecimientos, es menos frecuente (6%) en los niños con COVID-19²⁶ que en los de FMRR, en los que oscila entre 60% y 90%.^{27, 28} Además, el exantema típico de FMRR es de tipo maculopapular, centrípeto, generalmente inicia en tobillos y muñecas y se desplaza hacia el tronco y cara, palidece a la digitopresión en etapas tempranas de la enfermedad y progresa a petequias que involucran a palmas y plantas,²⁹ como se ilustra en la **Figura 3**. Es menos característico el exantema de COVID-19, y se han reportado lesiones inflamatorias, pruriginosas, eritematosas y maculopapulares.²⁶

Por otro lado, aunque hasta en 40% de los pacientes con FMRR pueden ocurrir odinofagia y tos,³⁰ es más común que suceda en COVID-19 y no debe descartarse la posibilidad de una neumonía comunitaria asociada a ambos patógenos.²² Pacientes severos de COVID-19³¹ y FMRR² pueden presentar síndrome de dificultad respiratoria y deterioro del estado general, y complicaciones neurológicas como convulsiones, dificultad para la marcha, habla y deglución son más prevalentes en FMRR.³² Adicionalmen-

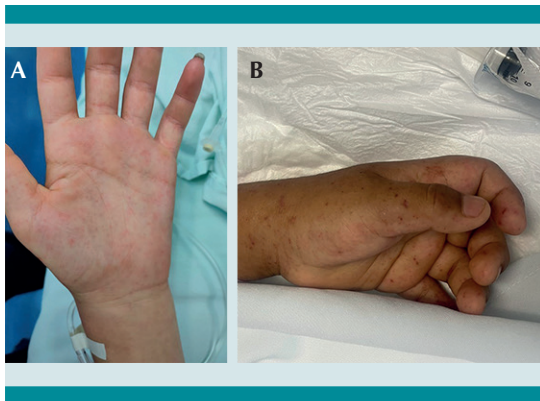


Figura 3. Lesiones petequiales de Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. **A).** Exantema petequial en dorso y palma de mano de niño de 8 años. **B)** Exantema petequial en palma de una adolescente de 15 años.

te, se ha reportado que hasta 40% de niños y adolescentes infectados por SARS-CoV-2 son asintomáticos y desarrollan formas leves de la enfermedad,³³ lo que no es común en la infección por *R. rickettsii* cuya letalidad es considerablemente mayor cuando no se le sospecha tempranamente ni se le trata oportunamente (<5 días del inicio de síntomas) con el antibiótico de elección, que usualmente es la doxiciclina.^{2,7}

En pacientes pediátricos que cursen simultáneamente con COVID-19 y FMRR, la sospecha temprana y el tratamiento oportuno son las mejores medidas preventivas y pueden reducir las complicaciones médicas y los resultados fatales. El desafío para los médicos que atienden este tipo de pacientes en regiones endémicas es la sospecha temprana ante manifestaciones inespecíficas como la fiebre y el malestar general. El interrogatorio intencionado de exposiciones recientes a personas potencialmente infectadas por el virus SARS-CoV-2³⁴ o el antecedente de contacto con garrapatas puede orientar al diagnóstico presuntivo y guiar la decisión terapéutica inicial.²

Por lo que respecta al tratamiento de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 y *R. rickettsii* es conveniente que, en adición al manejo es-

pecífico del virus y la bacteria, se valore el uso de esteroides como la metilprednisolona y la inmunoglobulina intravenosa, pues ambos han mostrado un efecto positivo en pacientes con FMRR³⁵⁻³⁷ y MIS-C.³⁸

CONCLUSIÓN

Este caso fatal tuvo una coinfección aguda por *R. rickettsii* y el virus SARS-CoV-2 que pudo contribuir a su rápido desenlace. Mecanismos inmunológicos desencadenan eventos fisiopatológicos que explican manifestaciones clínicas semejantes en niños simultáneamente enfermos de COVID-19 y FMRR, lo que incrementa el desafío diagnóstico para los médicos que atienden este tipo de pacientes en regiones endémicas del país.

Es conveniente que, ante pacientes pediátricos hospitalizados por fiebre y exantema, que tengan una historia de exposición a garrapatas, más evidencia de trombocitopenia e hiponatremia, se considere prioritariamente la sospecha y manejo de FMRR antes que el de COVID-19 o alguna de sus complicaciones como el síndrome multiinflamatorio sistémico.

Agradecimientos

Al Hospital Infantil del Estado de Sonora por el apoyo brindado para acceder a los datos clínicos del caso y aprobar la elaboración de este reporte.

REFERENCIAS

1. Eremeeva ME, Zambrano ML, Anaya L, Beati L, Karpathy SE, Santos-Silva MM, et al. *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus* ticks, Mexicali, Mexico. *J Med Entomol.* 2011;48(2):418-21.
2. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, Dahlgren FS, Drexler NA, Dumler JS, et al. Diagnosis and management of tick-borne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. *MMWR Recomm Rep.* 2016 May 13;65(2):1-44.
3. de Oliveira SV, Willemann MCA, Gazeta GS, Angerami RN, Gurgel-Gonçalves R. Predictive factors for fatal tick-

- borne spotted fever in Brazil. *Zoonoses Public Health* 2017;64(7):e44-e50.
4. Labruna MB, Mattar V S. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ Córdoba* 2011; 16: 2435-57. doi:10.21897/rmvz.282
 5. Álvarez-Hernández G, Roldán JFG, Milan NSH, Lash RR, Behravesh CB, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):e189-e196.
 6. Gobierno de México. Dirección General de Epidemiología. Histórico Boletín Epidemiológico [Internet]. Secretaría de Salud; [Consultado: 2023 Aug 7]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>
 7. Álvarez-López DI, Ochoa-Mora E, Nichols Heitman K, Binder AM, Álvarez-Hernández G, Armstrong PA. Epidemiology and clinical features of Rocky Mountain spotted fever from enhanced surveillance, Sonora, Mexico: 2015-2018. *Am J Trop Med Hyg* 2021;104(1):190-7.
 8. Rodríguez-Muñoz L, Barrera-Salinas R, Sánchez-García C, Solórzano-Santos F, Vaquera-Aparicio DN, López-Castillo D. Spotted fever rickettsioses. Study of cases reported in a secondary care pediatric hospital of northeastern Mexico, 2012-2022. *Gac Med Mex*. Doi:10.24875/GMM.22000354
 9. Galanakis E, Bitsori M. When to think of rickettsia. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6S Suppl 1):S20-S23.
 10. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain spotted fever: a physician's challenge. *Pediatr Rev* 2005;26(4):125-30.
 11. Dean A, Asaithambi R, Neubauer HC. Murine typhus in 5 children hospitalized for multisystem inflammatory syndrome in children. *Hosp Pediatr* 2021;11(4):e61-e65. doi: 10.1542/hpeds.2020-005652.
 12. Barbina S, Quiroga M, Petz C. An unsuspected case of Rocky Mountain spotted fever: a lesson to keep a broad differential. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022;10:23247096221145014.
 13. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. COVID-19 Tablero México [Internet]. [Consultado: 2023 Jun 27]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
 14. Racznik GA, Kato C, Chung IH, Austin A, McQuiston JH, Weis E, et al. Case report: co-infection of *Rickettsia rickettsii* and *Streptococcus pyogenes*: is fatal Rocky Mountain spotted fever underdiagnosed. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91(6):1154-5.
 15. Licona-Enríquez JD, Delgado-de la Mora J, Álvarez-Hernández G. Caso fatal de coinfectada de rickettsiosis y virus del dengue en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018;56(3):320-322.
 16. Greenmyer JR, Wyatt KD, Milanovich S, Kohorst MA, Ferdjallah A. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis requiring hematopoietic cell transplant. *el Haem* 2022;3(3):1025-8. Doi:10.1002/jha2.456
 17. Chacón-Cruz E, Lopatynsky EZ, Machado-Contreras JR, Gatica-Herrera R, Zazueta OE. Fatal pediatric meningococcal invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C and co-infected with SARS-CoV-2: Report of a case in Tijuana, Mexico. *Cureus* 2022;14(2):e22100. doi: 10.7759/cureus.22100
 18. WHO. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [Internet]. World Health Organization; [cited 2023 Jun 27]. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
 19. Zazueta OE, Armstrong PA, Márquez-Elguea A, Hernández Milán NS, Peterson AE, Ovalle-Marroquín DF, et al. Rocky Mountain spotted fever in a large metropolitan center, Mexico-United States border, 2009-2019. *Emerg Infect Dis* 2021;27(6):1567-76.
 20. Sahni A, Fang R, Sahni SK, Walker DH. Pathogenesis of rickettsial diseases: Pathogenic and immune mechanisms of an endotheliotropic Infection. *Annu Rev Pathol* 2019;14:127-52.
 21. de Andrade SA, de Souza DA, Torres AL, et al. Pathophysiology of COVID-19: Critical role of hemostasis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:896972. doi:10.3389/fcimb.2022.896972
 22. Mittal A, Elias ML, Schwartz RA, Kapila R. Recognition and treatment of devastating vasculopathic systemic disorders: Coronavirus disease 2019 and rickettsioses. *Dermatol Ther* 2021;34(4). doi:10.1111/dth.14984
 23. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(5):270-284. doi:10.1038/s41579-022-00713-0
 24. Toledo-Salinas C, Castaño-Jaramillo LM, Gutiérrez-Alonso A, Scheffler-Mendoza SC. Síndrome multiinflamatorio sistémico pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2023; 4 (2): 146-60. <https://doi.org/10.18233/apm.v442i.2326>
 25. Mansueto P, Vitale G, Di Lorenzo G, Arcoleo F, Mansueto S, Cillari E. Immunology of human rickettsial diseases. *J Biol Reg Homeost Agents* 2008; 22 (2); 131-9.
 26. Holmes Z, Courtney A, Lincoln M, Weller R. Rash morphology as a predictor of COVID-19 severity: A systematic review of the cutaneous manifestations of COVID-19. *Skin Health Dis*. 2022;2(3):e120.
 27. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr*. 2007;150(2):180-4, 184.e1.
 28. Alvarez-Hernandez G, Murillo-Benitez C, Candia-Plata Mdel C, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):125-30.
 29. Paddock CD, Alvarez-Hernandez G. *Rickettsia rickettsii* (Rocky Mountain spotted fever). Long SS, Prober CG, Fischer M. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 5a ed. Elsevier; 2017. p. 971-976.



30. Traeger MS, Regan JJ, Humpherys D, Mahoney DL, Martinez M, Emerson GL, et al. Rocky Mountain spotted fever characterization and comparison to similar illnesses in a highly endemic area-Arizona, 2002-2011. *Clin Infect Dis* 2015;60(11):1650-8. doi:10.1093/cid/civ115
31. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2565-75.
32. Jay R, Armstrong PA. Clinical characteristics of Rocky Mountain spotted fever in the United States: A literature review. *J Vector Borne Dis*. 2020;57(2):114-20.
33. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):46-53
34. Han MS, Choi EH, Chang SH, et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr*. 2021;175(1):73-80. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3988
35. Bal AK, Kairys SW. Kawasaki disease following Rocky Mountain spotted fever: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:7320. doi:10.4076/1752-1947-3-7320
36. Sun LR, Huisman TA, Yeshokumar AK, Johnston MV. Ongoing cerebral vasculitis during treatment of Rocky Mountain spotted fever. *Pediatr Neurol* 2015;53(5):434-438. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.003
37. Allen HC, Welliver RC Sr, Fogarty MW, Gessouroun M, Henry ED. Intravenous immunoglobulin therapy for cerebral vasculitis associated with Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr Intensive Care* 2017;6(2):142-144. doi:10.1055/s-0036-1587327
38. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newham MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children - Initial therapy and outcomes. *N Engl J Med* 2021;385(1):23-34.

Neumotórax neonatal y desnitrogenización. Reflexiones sobre la intervención. Reporte de casos

Neonatal pneumothorax and denitrogenization. Reflections on the intervention. Case report.

Jorge Luis Alvarado Socarras,¹ Beatriz H. Franco Mateus,² Carlos F. Guerrero Gómez³

Resumen

INTRODUCCIÓN: El neumotórax es la consecuencia del escape aéreo más frecuente en el periodo neonatal y su manejo conservador o invasivo depende de la gravedad de las manifestaciones clínicas. El tratamiento con oxígeno a concentraciones altas (desnitrogenización) a aquellos con manifestaciones clínicas leves a moderada ha sido una terapia usada para buscar su rápida resolución; sin embargo, su utilidad es controversial.

CASOS CLÍNICOS: Neonatos de 36 semanas que presentaron neumotórax espontáneos entre un 30-45%, asociado a dificultad respiratoria leve a moderada. Por lo anterior, se indicó oxígeno a concentraciones altas y se obtuvo una adecuada respuesta clínica.

CONCLUSIONES: El uso de oxígeno a concentraciones altas para el manejo del neumotórax no ha generado ventajas por estudios recientes. Por el contrario, puede haber efectos secundarios por hiperoxia y otros desenlaces clínicos poco favorables. A pesar de esto, es probable que existan conductas de preferencias sobre el uso de altas concentraciones de oxígeno por aparente buenos resultados. Sin embargo, por estudios recientes, se debe evitar la exposición de altas concentraciones de oxígeno como manejo rutinario de neumotórax y hacer seguimiento de los desenlaces de estos escapes aéreos en cada unidad.

PALABRAS CLAVE: Neumotórax, neonatos, oxígeno, desnitrogenización.

Abstract

INTRODUCTION: The pneumothorax is consequence of the most frequent air leak in the neonatal period and its treatment is based mainly on severity of clinical manifestations. Oxygen treatment at high concentrations (Nitrogen washout) to those with mild to moderate clinical manifestations has been a therapy used to achieve its rapid resolution; However, its usefulness is controversial.

CLINICAL CASES: 36-week neonates that presented spontaneous pneumothorax of 30-45%, associated with mild to moderate respiratory distress. Therefore, oxygen was indicated at high concentrations with adequate clinical response.

CONCLUSIONS: The use of oxygen at high concentrations for the treatment of pneumothorax has not generated advantages by recent studies. On the contrary, there may be side effects from hyperoxia and other unfavorable clinical outcomes. In spite of this, there is likely to exist trends for use, with apparent good results. However, for recently studies, this intervention should be avoided and must follow up on the results of pneumothorax in each unit.

KEYWORDS: Pneumothorax, neonates, nitrogen washout.

¹ Departamento de Pediatría, Unidad Neonatal. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca Santander. Hospital Internacional de Colombia.

² Universidad de Santander. Residente de Cuidado Intensivo Pediátrico.

³ Departamento de Radiología, Fundación Cardiovascular de Colombia.

Recibido: 23 de marzo 2023

Aceptado: 09 de abril 2024

Correspondencia

Jorge Luis Alvarado Socarras
jorgealso2@yahoo.com
jorgealvarado@fvc.org

Este artículo debe citarse como: Alvarado-Socarras JL, Franco-Mateus BH, Guerrero-Gómez CF. Neumotórax neonatal y desnitrogenización. Reflexiones sobre la intervención. Reporte de casos. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 466-471.

INTRODUCCIÓN

El neumotórax es consecuencia de un escape aéreo. Este puede ser secundario a patologías pulmonares como síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía, aspiración de meconio o incluso a intervenciones como ventilación mecánica invasiva y no invasiva. Pero algunos neonatos, principalmente a término, pueden presentar neumotórax de forma espontánea. En este último escenario, el manejo dependerá de los síntomas clínicos asociados, los cuales estarán determinados por el porcentaje del neumotórax y algunos plantean que aquellos mayores del 20%, son los que van a requerir intervención invasiva o no invasiva.¹

Por el riesgo de muerte en caso de hipoxemia severa, hipercapnia y compromiso hemodinámico (neumotórax a tensión), el drenaje inmediato a través de toracocentesis o toracostomía cerrada es la conducta estandarizada;² sin embargo, en relación al neumotórax espontáneo en neonatos a término o secundario con síntomas leves a moderados, la conducta no ha sido tan clara y la decisión de manejo puede estar determinada por el personal médico al momento del evento. Lo que demuestra claramente la falta de consensos uniformes en relación con la conducta médica en casos de neumotórax espontáneos en neonatos a términos o pretérminos tardíos, con síntomas leves a moderados.³

Una de las intervenciones usadas ha sido el uso de oxígeno a altas concentraciones, entre 60-100% (nitrogen washout /desnitrógenización), soportado una resolución más rápida del neumotórax. No obstante, existen algunas consideraciones recientes sobre esta práctica, por no generar ventajas sobre al empleo de oxígeno a concentraciones más bajas.⁴ Por lo anterior, se reportan 2 casos de neumotórax espontáneos, asociado a dificultad respiratoria moderada, que se manejaron con desnitrógenización y se

realiza una revisión sobre esta práctica clínica, encontrando evidencia que se debe revisar esta intervención en la actualidad.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Producto de madre de 18 años, Gestación (G) 1, Cesarea (C)1, Vivos (V) 1, con controles prenatales regulares. En el tercer trimestre curso con vaginosis de difícil tratamiento. A las 36 semanas, presentó fiebre, taquicardia fetal y materna, dolor uterino y hubo sospecha clínica de corioamnionitis, por lo cual iniciaron antibióticos y fue llevada a cesárea. No se realizó maduración pulmonar. Neonato femenino, con adaptación neonatal espontánea, peso de 2,830 gramos(grams), talla 49 cm, PC 34 cm. SpO₂ preductal menor del 90% a los 10 minutos por lo cual se inicia oxígeno por cánula a 0.5 litros (Lt)/ minutos (min) con mejoría de la saturación hasta 95%. Por lo anterior, asociado a antecedentes maternos de corioamnionitis fue trasladado a la unidad neonatal por riesgo de sepsis neonatal. Se inició dosis de antibióticos con ampicilina 50 mg/k/dosis cada 12 horas, gentamicina 4 mg/k/día, previa toma de hemocultivos. El hemograma a las 6 horas de vida presentó: leucocitos 28,500 x 10³/uL, uL Neutrófilos 72% Linfocitos 15,7 %, Monocitos 7,7 % Eosinófilos 0.7 % Hemoglobina (Hb) 16,2 gr/dl Hematocrito (Hto) 42.1 %, Plaquetas 325.000 x 10³/uL y Proteína C reactiva (PCR) 0.46 mg/l. Saturación transcutánea de oxígeno (SpO₂) por debajo de 90%, por lo cual se inició oxígeno por cánula nasal y se realizó radiografía de tórax, no evidenciándose alteraciones pleuropulmonares. Luego de evolución clínica adecuada, a las 16 horas de vida presentó signos de dificultad respiratoria, con Silverman de 4/0 y SPO₂ 80%, por lo cual se realizó control radiológico, evidenciado neumotórax izquierdo del 45%. Ante esta condición, personal asistencial en ese momento, inició oxígeno al 100% por cámara cefálica, con mejoría

de SpO₂. Radiografía de tórax a las 6 horas, mostró mejoría del neumotórax, por lo cual se inició disminución de la Fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) para mantener metas de SPO₂ entre 90-95%. A las 12 horas post aumento de la concentración de O₂, hay resolución total del neumotórax (**Figura 1A, B y C**). Esto fue asociado a una mejoría progresiva de los signos de dificultad respiratoria e iniciamos nutrición enteral progresiva sin complicaciones y disminución del oxígeno hasta su retiro a las 72 horas de vida. A los 5 días Se suspendieron antibióticos con hemocultivos negativos y sin signos de respuesta inflamatoria durante su estancia en la unidad. Se realizó ecografía abdominal y cerebral, la cuales fueron normales. Egresó en buenas condiciones y seguimiento ambulatorio.

Caso 2

Producto de madre de 31 años, G1C1V1, con embarazo controlado y sin alteraciones. En la semana 36 presentó ruptura prematura de membranas ovulares e inició de actividad uterina progresiva. Monitoria fue alterada y deciden cesárea por estado fetal insatisfactorio. Neonato femenino con peso de 2,930 grs, talla 47 cm, PC 34.5 cm. y durante la adaptación, se evidenció abundantes secreciones orales, asociado a apnea y cianosis, por lo cual se inició ventilación a presión positiva con pieza en T (*Neopuff*[®]) con Presión Pico de 15, Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP por sus siglas en inglés) de 5 y FIO₂ del 30%, con mejoría de coloración, patrón respiratorio; sin embargo, presentó SPO₂ preductal de 82% asociado a signos leves de dificultad respiratoria, con un Silverman de 2/0 por lo cual se inició oxígeno por cánula nasal. Trasludamos a la unidad neonatal y se solicitó Radiografía de tórax que no mostró alteraciones pulmonares asociadas. Inicialmente fue manejado con líquidos basales, en ayuno y se solicitan a las 6 horas, Hemograma que reportó Leucocitos 18.400 x 10³/uL, Neutrófilos: 68.8%, Linfocitos: 18.5%, Monocitos 8.9%, Eosinófilos: 0.53%,

Hb: 17.7 g/dl, Hto: 50%, Plaquetas: 303,000 x 10³/uL PCR 0.82 mg/L. A pesar del antecedente de Ruptura de membranas, no se encontraron criterios para inicio de antibióticos.

A las 12 horas presentó deterioro del patrón respiratorio, aumento del Silverman 4/0 y la SPO₂ cae a 83%, por lo cual se realizó control radiológico evidenciando neumotórax derecho del 30%. Ante esta condición, personal asistencial incrementó el oxígeno por cámara cefálica al 100%, con mejoría de la SPO₂. Control radiológico a las 6 horas, mostró mejoría del neumotórax y se inicia disminución de la FIO₂ de forma progresiva para mantener SPO₂ por encima del 90%. Esto fue asociado a mejoría de los signos de dificultad respiratoria. A las 12 horas se realizó control radiológico y evidenció resolución del neumotórax (**Figura 1D, E y F**). Por evolución adecuada, se inició disminución de oxígeno hasta su retiro a las 72 horas. Simultáneamente, se inició vía oral sin complicaciones y no se evidenció deterioro infeccioso durante su estancia. Se realizó ecografía abdominal y cerebral, la cuales fueron normales. Se logró enteral por succión, y egresó al quinto día de vida en buenas condiciones.

DISCUSIÓN

Los casos reportados corresponden a neumotórax espontáneos en neonatos pretérminos tardíos, no asociados a síntomas severos. Si bien el caso 2, recibió presión positiva, la radiografía post intervención no demostró neumotórax temprano. La causa de estos neumotórax no es totalmente comprendida, aunque es probable que estén relacionados con elevada presión negativa transpulmonar en la primeras respiraciones, que pueden alcanzar los 100 cm/H₂O que permita apertura de los espacios aéreos que estuvieron colapsados *in útero* o presión positiva post natal (caso 2).^{2,5} Su incidencia varía entre un 0.05-1% de todos los neonatos a términos y generalmente no están asociados a patología subyacente.⁶ Sin

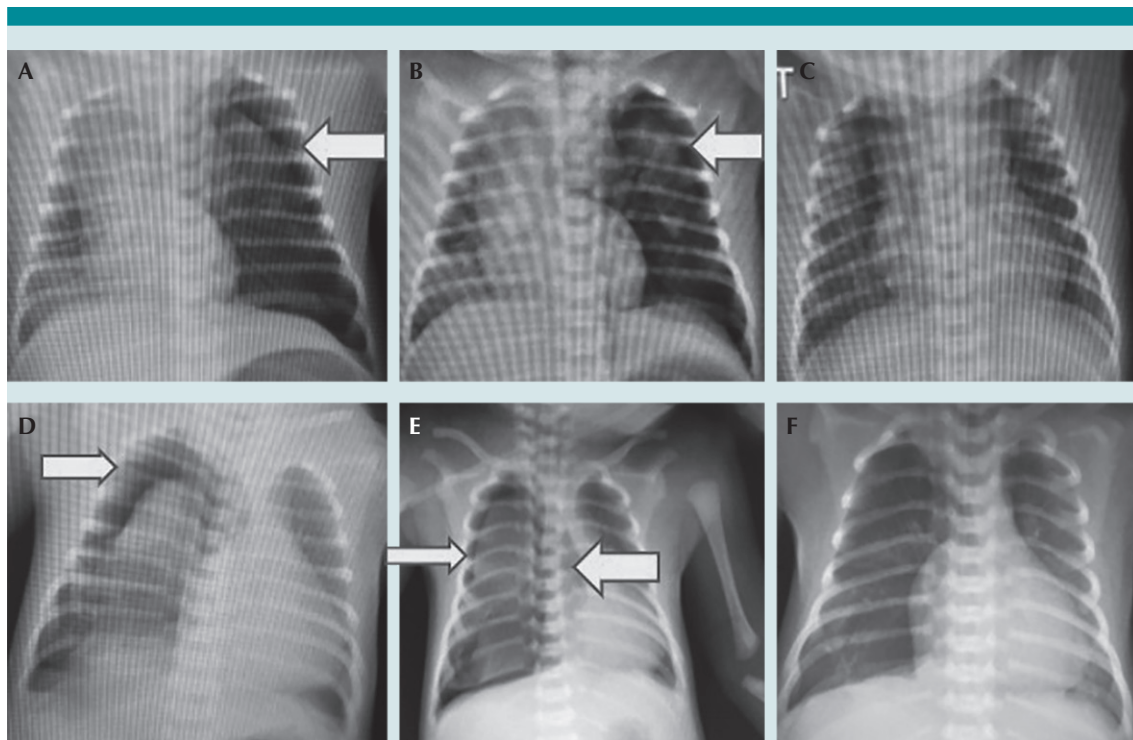


Figura 1. Caso 1. Neumotórax del 45% (A), desarrollado a las 16 horas de vida. Inicio desnitrógenación por 6 horas, con Radiografía de tórax (B), con neumotórax del 30%. Se disminuye la FIO₂, con Radiografía de tórax (C) a las 12 horas, sin neumotórax. Caso 2 Neumotórax del 30% (D), desarrollado a las 12 horas de vida. Inicio desnitrógenación por 6 horas, con Radiografía de tórax (E), con neumotórax del 15%. Se disminuye la FIO₂, con Radiografía de tórax (F) a las 12 horas, sin neumotórax. ** Las flechas amarillas indican neumotórax.

embargo, algunos trabajos han relacionado los neumotórax espontáneos con malformaciones renales y cardiopatías congénitas.^{7,8} Lo que pueden existir son factores relacionados, como es el género, siendo más frecuente en varones, parto por cesárea, peso grande e instrumentación del parto.⁹

El manejo en estos casos (sintomáticos) sería la toracocentesis u oxígeno a diferentes concentraciones. Por un lado, la toracocentesis, es considerada una opción en adultos, sin ser una opción de igual consideración en el periodo neonatal, especialmente en aquellos con estabilidad hemodinámica, posiblemente por una tendencia a ser menos invasivo en este grupo

etéreo.¹⁰ Por lo anterior, el uso de oxígeno a elevadas concentraciones ha sido una opción en estos escenarios clínicos, sin existir guías estandarizadas para su tratamiento.

Históricamente el manejo del neumotórax mediante desnitrógenación se ha usado durante mucho tiempo, por la mejoría clínica y resolución radiológica del neumotórax, tal como en los casos reportados. Si bien, hay pocos trabajos en relación con esta intervención, dos estudios publicados en el 2014, ambos retrospectivos, no encontraron beneficios de la desnitrógenación, a favor de una resolución más rápida del neumotórax, y por el contrario analizan posibles efectos adversos secundarios.^{3,11} Pero una de las

Conclusiones es que no hay diferencias en la rapidez de resolución al exponerse a más altas concentraciones de oxígeno, y su resolución estará determinado por el tamaño, usualmente no en menos de 6 horas lo que ayuda a determinar el momento del control radiológico, buscando racionalizar la exposición de radiación de los pacientes.^{11,12} La exposición a elevadas concentraciones de oxígeno no juega un papel relevante. Siendo así, es claro que la suplencia de oxígeno y la forma de suministrarlo debe ser revisada.

La desnitrogenización o "*nitrogen washout*" es un procedimiento descrito desde 1965 e inicialmente usado en adultos para el manejo de neumotórax, basados en la ventaja potencial de una resolución más rápida del neumotórax y evitar procedimientos invasivos o complicaciones. A pesar de que se ha demostrado ser efectiva de forma teórica y en modelos experimentales, los datos encontrados en la literatura son limitados y desde el principio de la descripción del método no encontraron un claro beneficio en los casos leves a moderados en el resultado final.¹¹ Recientemente un trabajo en la población adulta, reporta resultados similares, donde logran resolver mediante la intervención neumotórax pequeños, pero concluyen que la intervención debería ser utilizada de forma cuidadosa.¹³

Pero esta práctica se generalizó en los años 80 en muchas unidades neonatales, dado por un resultado clínico favorable sin aparentes resultados adversos. En esa época existía un uso más liberal del oxígeno, con menores restricciones, hasta cuando comienzan los trabajos de efectos dañinos de una alta exposición al oxígeno, no solo en prematuros, sino también en neonatos a término. Estos por estrés oxidativo, no solo relacionado con la hiperoxia, sino además relacionado con un sistema de defensa oxidativo inadecuado, lo que ha sido relacionado con la producción de radicales libres, destrucción de membranas celulares por peroxidación lipídica,

proteínas y oxidación del DNA.¹⁴ Estos efectos pueden ser desencadenados, incluso, por periodos muy cortos de exposición al oxígeno a elevadas concentraciones. Esto está relacionado con alteraciones pulmonares secundario a estrés oxidativo, daño alveolar lo que genera como disminución de la distensibilidad, capacidad vital, difusión y anomalía de las pequeñas vías aéreas,^{11,15} Pero además riesgo de enfermedades malignas como leucemia en la infancia temprana.¹⁶

La práctica fue establecida basado en un concepto teórico de que altas concentraciones de oxígeno genera un barrido del nitrógeno alveolar, generando un gradiente entre el espacio alveolo-pleural, favoreciendo la reabsorción del aire libre del espacio pleural (neumotórax); pero el aporte de oxígeno debería estar direccionada a determinar la FIO_2 necesaria para una SPO_2 mayor del 90%. Sin embargo, algunos grupos también plantean que el oxígeno ambiental tendría el mismo impacto. Conducta que debe ser analizada en el contexto clínico, ya que posiblemente paciente sintomáticos ya sean leves o moderados son candidatos a intervención.³ Adicionalmente, de no haber beneficios, hay posibilidad de efectos no deseados como mayor tiempo en lograr alimentación plena y mayor exposición a oxígeno.¹¹ Sobre el neonatos asintomático, no debe existir mayor discusión, donde la simple observación podría ser suficiente.

Es probable, dado los hallazgos recientes, que el manejo del oxígeno FIO_2 debe ser controlado en base de unas metas de SPO_2 y si es posible una PaO_2 , lo que permitiría disminuir el riesgo de exposición de altas concentraciones de oxígeno. Difícilmente se podrían hacer estudios prospectivos, conociendo los potenciales daños del oxígeno a altas concentraciones.

Por otro lado, el resultado clínico de los neumotórax espontáneos es casi siempre favorable, pero algunos neonatos pueden desarrollar com-

plicaciones como hipertensión pulmonar severa, que motivan el uso adicional de terapias como óxido nítrico inhalado. Estos desenlaces se desconocen si están en relación con la enfermedad en sí, al tamaño del neumotórax o procedimientos invasivos en estos pacientes.⁵

CONCLUSIONES

Como conclusión, a pesar de que los casos clínicos presentados, que fueron tratados con oxígeno suplementario a altas concentraciones, mostraron una respuesta favorable y resolución del neumotórax; consideramos que la aplicación de oxígeno a altas concentraciones no debe de ser una terapia utilizada de forma rutinaria. Se debe realizar una suplencia de oxígeno titulada para buscar SpO_2 por encima del 90%. El neumotórax es una complicación potencialmente grave, incluso el neumotórax espontáneo, por lo que el manejo conservador debe de involucrar un monitoreo muy estricto para detectar de manera oportuna el incremento del neumotórax antes de que sea hipertensivo y ponga en riesgo la vida del paciente.

REFERENCIAS

1. P Karthikeyan, M Sathyamoorthy, P Paramanandam, Saravana Bhavan, A Prema, M Poornima. Spontaneous Pneumothorax in a Term Neonate – A case Report. International Journal of Scientific and Research Publications, Volume 4, Issue 3, March 2014. 2014 1 ISSN 2250-3153
2. M Hassan, M Begum, S M Z Haque, N Jahan, A Mannan, A W S Rob. M. Pneumothorax in Neonate. Northern International Medical College Journal. 2014; 5: 357-59. doi.org/10.3329/nimcj.v5i2.23140
3. Shaireen H, Rabi Y, Metcalfe A, Kamaluddeen M, Amin H, Akierman A, Lodha A. Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. BMC Pediatr. 2014 Aug 23;14:208. Doi: 10.1186/1471-2431-14-208
4. Gregory A, Ewer AK, Singh A. Is High-Concentration Oxygen Therapy More Effective Than Targeted Oxygen Therapy in Neonatal Non-Tension Pneumothorax? Arch Dis Child. 2019;104(4):405-406. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315659.
5. Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborns: report from a large cohort. Am J Perinatol. 2011;28(2):163-8. Doi 10.1055/s-0030-1263300
6. Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborns: report from a large cohort. Am J Perinatol. 2011;28(2):163-8. Doi 10.1055/s-0030-1263300
7. Al Tawil K, Abu-Ekteish FM, Tamimi O *et al* Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborn infants. Pediatr Pulmonol. 2004 ; 37(5) :443–446. Doi 10.1002/ppul.10447
8. Ashkenazi S, Merlob P, Stark H, Einstein B, Grunebaum M, Reisner SH. Renal anomalies in neonates with spontaneous pneumothorax—incidence and evaluation. Int J Pediatr Nephrol. 1983; 4:25–27.
9. Selahattin Katar, Celal Devocioğlu, Mehmet Kervancioğlu, Refik Ulkü. Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborns. Pediatr Surg Int. 2006;22(9):755-8. Doi10.1007/s00383-006-1740-6
10. Murphy MC, CPF O'Donnell. Pneumothorax in Newborns: Needle, Less Damage Done? . Ir Med J. 2018;111(10):832.
11. Clark SD, Saker F, Schneeberger MT, Park E, Sutton DW, Littner Y. Administration of 100% oxygen does not hasten resolution of symptomatic spontaneous pneumothorax in neonates. J Perinatol. 2014 ;34(7):528-31. DOI: 10.1038/jp.2014.55
12. Alvarado Socarras JL. Disminuir la radiación en pediatría. Un compromiso desde el periodo neonatal . Arch Argent Pediatr 2018;116(3):e496-e499
13. Park CB, Moon MH, Jeon HW, Cho DG, Song SW, Won YD *et al*. Does Oxygen Therapy Increase the Resolution Rate of Primary Spontaneous Pneumothorax?. J Thorac Dis. 2017 ;9(12):5239-5243. doi: 10.21037/jtd.2017.10.149.
14. Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. Pediatr Res. 2019 ;85(1):20-29. DOI: 10.1038/s41390-018-0176-8.
15. Garcia D, Carr JF, Chan F, Peterson AL, Ellis KA, Scaffa A, Ghio AJ, Yao H, Dennery PA. Short exposure to hyperoxia causes cultured lung epithelial cell mitochondrial dysregulation and alveolar simplification in mice. Pediatr Res. 2020;3:10.1038/s41390-020-01224-5. doi: 10.1038/s41390-020-01224-5.
16. Steinhorn RH, Lakshminrusimha S. Oxygen and pulmonary vasodilation: The role of oxidative and nitrosative stress. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(2):101083. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101083

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2668>

Alergia a las proteínas de la leche de vaca: Revisión bibliográfica

Cow's milk proteins allergy: Literature Review.

Verónica Morales Vindas,^{1,2} Eric Greenwood González,^{1,2} Dayan González Vargas,^{1,2} José Pablo Murillo Salas^{1,2}

Resumen

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una reacción inmunológica reproducible ante la exposición a las proteínas de la leche de vaca. El diagnóstico de la APLV se basa en una prueba de provocación oral alimentaria tras una dieta de eliminación y se describen otras pruebas complementarias, como la prueba cutánea de hipersensibilidad y la medición de IgE en suero (α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina). En el presente artículo de revisión se proporciona una visión integral y actualizada de la APLV. Con énfasis en los métodos diagnósticos y las consideraciones clínicas para evitar el subdiagnóstico. Además, se enfatiza en la importancia del microbiota intestinal en la APLV y se mencionan algunos síndromes específicos no mediados por IgE, como la proctitis y proctocolitis alérgica inducida por PLV y la enterocolitis inducida por PLV.

PALABRAS CLAVE: hipersensibilidad a la leche, leche de soya, fórmulas infantiles, APLV.

Abstract

Cow's milk protein allergy (CMPA) is a reproducible immune reaction to exposure to cow's milk proteins. The diagnosis of CMPA is based on an oral food challenge (OFC) after an elimination diet, and other complementary tests such as skin prick test (SPT) and serum IgE measurement (sIgE) are described. This article provides a comprehensive and up-to-date overview of CMPA; its pathophysiology, treatment and diagnosis. With emphasis on diagnostic methods and clinical considerations to avoid underdiagnosis or supradiagnosis of this pathology. The importance of intestinal microbiota in CMPA is also emphasized, and some specific non-IgE-mediated syndromes such as PLV-induced proctitis or proctocolitis and PLV-induced enterocolitis (FPIES) are mentioned. In summary.

KEYWORDS: milk hypersensitivity, soy milk, infant formula, CMPA.

¹ Investigador independiente, San José, Costa Rica.

² Licenciado en Medicina y Cirugía, graduado en la Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

Recibido: 11 de abril 2023

Aceptado: 9 de febrero 2024

Correspondencia

Verónica Morales Vindas
vero14795@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Morales-Vindas V, Greenwood-González E, González-Vargas D, Murillo-Salas JP. Alergia a las proteínas de la leche de vaca: Revisión bibliográfica. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 472-487.

INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una reacción adversa reproducible mediada por un proceso inmunológico ante la exposición a las proteínas de la leche de la vaca (PLV), ya sea por vía oral, inhalada o cutánea. Las PLV están presentes en fórmulas infantiles, alimentos utilizados en la ablactación y leche materna dependiendo de la dieta de la madre.¹

El proceso inmune puede ser mediado por IgE, no mediado por IgE o bien, mixto. Existen casos en los que ambos mecanismos están involucrados en un mismo paciente. Esto lleva a un amplio espectro clínico de síntomas inespecíficos que involucran varios sistemas, se estima que 5-15% de los lactantes presentan síntomas compatibles con la APLV.²

La APLV representa la alergia más común en los lactantes. Frecuentemente se reporta que su prevalencia alcanza un 2-7.5%,^{1,2} aunque es difícil conocer datos exactos puesto que pocos estudios utilizan el estándar de oro para su diagnóstico, que implica pruebas de provocación oral controlada bajo supervisión médica.³ A pesar de que múltiples fuentes indican que la prevalencia de las alergias alimentarias va en aumento,^{1,3-5} los estudios que utilizaron el estándar de oro demuestran una prevalencia de APLV constante de alrededor de 0.6%.^{3,6,7} La prevalencia cambia con respecto a la región geográfica. En Argentina, un estudio registró una prevalencia de alergia alimentaria durante el primer año de vida de 0,8% (IC 95%: 0,65-0,95).⁸

Se sabe que la cantidad de reacciones alérgicas a la leche de vaca percibidas es mayor a la cantidad de casos confirmados por los distintos métodos diagnósticos, por lo que es necesario considerar en el diagnóstico diferencial alérgenos diferentes a la PLV o reacciones metabólicas como la deficiencia de lactasa. El sobrediagnóstico de la APLV lleva al paciente a someterse a

una dieta de eliminación innecesaria de difícil adherencia, mientras que el subdiagnóstico tiene un impacto sobre el crecimiento y la calidad de vida del niño.^{4,5,9}

El propósito de esta investigación es profundizar en la comprensión de la APLV en lactantes, abordando sus diversos mecanismos inmunológicos, evaluando su prevalencia y abordando los desafíos en el diagnóstico diferencial. Se busca así mejorar la precisión diagnóstica, evitar el sobrediagnóstico y subdiagnóstico, y proporcionar información relevante para optimizar el manejo y la calidad de vida de los niños afectados.

1. Fisiopatología

En condiciones normales el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) es capaz de modular la respuesta inmunológica ante las proteínas potencialmente antigénicas presentes en la leche de vaca mediante linfocitos T reguladores (Treg), anticuerpos IgA e IgM como parte del proceso denominado tolerancia oral.^{1,10}

Este proceso es promovido por células presentadoras de antígenos (CPA) por influencia de las citoquinas TFG- β e IL-10 y mecanismos no inmunológicos como la acidez gástrica, enzimas digestivas (peptidasas y proteasas), mucosa gastrointestinal, motilidad gastrointestinal y microbiota intestinal.^{1,10} La microbiota interactúa con las CPA mediante receptores tipo Toll favoreciendo la diferenciación de linfocitos T colaboradores (Th0) vírgenes a linfocitos Treg, pero en pacientes con APLV su diversidad disminuye y aumentan bacterias nocivas como *Haemophilus*, *Klebsiella* y *Prevotella*.^{1,10,11}

La APLV ocurre cuando el sistema inmunológico del individuo predispuesto desarrolla una reacción inmunológica desregulada específica contra las proteínas antigénicas presentes en las fracciones de caseína (80%) y suero (20%) de la leche de vaca, siendo la caseína la que más frecuentemente

induce sensibilización.^{3,12} Las principales proteínas alergénicas de la caseína son α 1-caseína, α 2-caseína, β -caseína y κ -caseína y del suero son α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina.^{1,3,13} En un 75% de casos los pacientes presentan sensibilización a múltiples PLV.¹⁴

Según el mecanismo inmunológico la APLV puede catalogarse en mediada por IgE, no mediada por IgE o mixta. Debe haber una sensibilización a las proteínas alergénicas presentes en la leche de vaca previamente que desencadene la reacción específica en reexposiciones subsecuentes.¹⁰

En relación con la fisiopatología de la Alergia Alimentaria Inducida por el Ejercicio (FDEIA), sigue sin estar claro por qué ocurre la hipersensibilidad solamente después de la combinación de la ingestión de alimentos y la actividad física. Las principales hipótesis que se manejan implican alteraciones en el pH plasmático, la osmolaridad y el umbral de degranulación de los mastocitos, cambios en la actividad enzimática de los tejidos, aumento de la permeabilidad gastrointestinal, reconocimiento facilitado de epítomos y la unión de alérgenos.¹⁵

a. Mediada por IgE

Este mecanismo corresponde a una reacción de hipersensibilidad de tipo I.^{2,16} Las células dendríticas promueven la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) que estimulan mediante IL-4 a los linfocitos B. Los linfocitos B estimulados producen anticuerpos IgE específicos reconocidos por receptores de superficie celular de los mastocitos.⁴ Ante una reexposición, el alérgeno interactúa con los anticuerpos IgE activando la degranulación de los mastocitos.^{1,10}

b. No mediada por IgE

Este mecanismo no está completamente dilucidado y es descrito como una reacción de

hipersensibilidad de tipo IV.² Se propone que ocurre una diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos T colaboradores de tipo 1 (Th1) que estimulan mediante IFN- γ a los macrófagos acompañado de una interacción entre linfocitos T, mastocitos y el sistema nervioso entérico produciendo alteraciones de la motilidad intestinal.^{1,10}

c. Mixto

Consiste en una combinación de los dos mecanismos anteriores presentando desequilibrio tanto en la población de linfocitos Th1 como Th2.^{1,9}

2. Cuadro clínico

Las reacciones alérgicas pueden clasificarse en inmediatas si inician durante las siguientes dos horas posteriores a la exposición a las PLV y en tardías si inician desde dos horas hasta una semana posterior a la exposición.^{2,3} Típicamente las reacciones inmediatas orientan a alergia mediada por IgE y las tardías a alergia no mediada por IgE.^{2,3,17} No obstante, un mismo paciente puede presentar tanto reacciones inmediatas como tardías.^{9,18}

Generalmente el cuadro clínico se desarrolla en la primera semana ante la reexposición a las PLV vía oral, inhalada o cutánea por contacto directo o indirecto. Asimismo, puede afectar los sistemas cutáneo, gastrointestinal, respiratorio y cardiovascular de forma aislada o simultánea.³

No obstante, gran cantidad de padres reportan llanto, irritabilidad, cólico, regurgitación, vómito y eccema; síntomas comunes de la infancia, que si son atribuidos a APLV produce un sobrediagnóstico de la enfermedad.¹⁹ Esto ocurre principalmente en la alergia no mediada por IgE por la similitud de los síntomas y la ausencia de métodos diagnósticos confiables.¹⁹

a. Mediado por IgE

Según frecuencia, las manifestaciones pueden ser cutáneas (70-75%), gastrointestinales (13-24%), respiratorias (1-8%) y anafilaxia (1-4%). (Lapeña 2018) Las manifestaciones cutáneas consisten en urticaria aguda, urticaria por contacto y angioedema.^{1,4} La APLV es la etiología de urticaria aguda en 20% de casos y es la principal etiología en menores de 6 meses y puede presentarse de forma aislada en 80% de los casos o en un escenario de anafilaxia en 20% de los casos, siendo esta la manifestación más grave.^{1,4} El angioedema ocurre en cara, vía aérea superior y extremidades como edema asimétrico sin fóvea.⁴

Las manifestaciones gastrointestinales corresponden al síndrome de alergia oral (SAO) e hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.^{1,4} El SAO es una forma de urticaria por contacto localizada en la cavidad oral produciendo eritema, edema y prurito.^{1,3,20} La hipersensibilidad gastrointestinal inmediata puede ser evidente en pacientes con náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico, diarrea y deposiciones con sangre o menos evidente con rechazo de la alimentación, llanto e irritabilidad.^{3,4}

Las manifestaciones respiratorias consisten en sintomatología de asma, rinoconjuntivitis y rinitis, siendo frecuente observar la última durante las pruebas de provocación. Los síntomas de estas afecciones incluyen: rinorrea, tos, opresión torácica, broncoespasmo, sibilancias, eritema conjuntival no purulento, sensación de cuerpo extraño, entre otros.^{1,3,4} La severidad puede ser leve a moderada según grado de tos, sibilancias, rinorrea o puede ser grave con dificultad respiratoria, estridor, laringoedema agudo y obstrucción bronquial grave.^{1,4} Los síntomas respiratorios generalmente asocian sintomatología sistémica y cuadros graves, sobre todo en casos de inhalación de vapor de leche.^{1,3,4}

b. No mediado por IgE

Los síndromes más frecuentes son los digestivos y corresponden a la proctitis o proctocolitis alérgica inducida por PLV, la enteropatía inducida por PLV y la enterocolitis inducida por PLV (FPIES).^{3,4,20} Para el diagnóstico de proctocolitis y enteropatía es necesario evidenciar su asociación con la ingesta de PLV mediante prueba de provocación, pero previo a la prueba se debe realizar dieta de exclusión durante 2-4 semanas hasta alcanzar resolución de los síntomas.¹⁷ La manifestación a nivel respiratorio corresponde a la hemosiderosis pulmonar inducida por proteínas de la dieta conocido como síndrome de Heiner y a nivel cutáneo es la dermatitis alérgica de contacto.⁴

La proctitis o proctocolitis alérgica inducida por PLV es el síndrome más frecuente de las reacciones no mediadas por IgE en lactantes.⁴ Típicamente se presenta en pacientes en menores de 6 meses de edad con historia de deposiciones mucosanguinolentas e irritabilidad, adecuado desarrollo antropométrico, buen estado general y coprocultivos negativos con respuesta favorable a la exclusión de la PLV.^{2-4,17,20} Dentro de los hallazgos histológicos es característico encontrar 60 eosinófilos por campo de alto poder. Esta entidad resuelve entre los 6-24 meses de edad.⁴

La enteropatía inducida por PLV tiene una presentación inicial de vómitos, rechazo de tomas, hipotonía y estreñimiento entre 1-3 horas posterior a la ingesta de PLV y eventualmente evoluciona a diarrea crónica, saciedad temprana, distensión abdominal y una incapacidad para desarrollarse adecuadamente en términos de peso y talla, es decir, una falla para progresar.^{3,4,17,20} En ocasiones asocia anemia ferropénica e hipoalbuminemia.^{3,4,17} Dicha manifestación comúnmente se observa entre los 2-3 años de edad.^{3,4}

La FPIES ocurre generalmente en niños menores de 9 meses de edad y tiene dos presentaciones,

la aguda y la crónica.¹⁷ El criterio mayor para FPIES agudo es la presencia de vómitos 1-4 horas posterior a la ingesta de PLV en ausencia de síntomas sugestivos de alergia mediada por IgE.¹⁷ El diagnóstico requiere que el criterio mayor esté presente y se acompañe por tres criterios menores. Los criterios menores consisten en: más de un episodio de vómito posterior a la ingesta de PLV, episodios de múltiples vómitos 1-4 horas después de ingerir otro alimento, letargia, palidez marcada, requerir manejo en servicio de emergencias, requerir fluidoterapia, diarrea en las 24 horas posterior a la ingesta de PLV, hipotensión e hipotermia.¹⁷ La presentación crónica consiste en vómitos y/o diarrea intermitente con o sin deshidratación y acidosis metabólica.¹⁷ Usualmente resuelve alcanzados los 3-4 años de edad.⁴ **Cuadro 1**

La hemosiderosis pulmonar inducida por proteínas de la dieta, también conocido como síndrome de Heiner, es una enfermedad pulmonar rara causada por una reacción de hipersensibilidad a la PLV. Se presenta con síntomas respiratorios secundarios a una hemorragia alveolar difusa y debe sospecharse en pacientes entre los 4-29 meses de edad con enfermedades pulmonares atípicas (tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, sibilancias), anemia ferropénica, falla para progresar y hemosiderosis pulmonar. En las radiografías se pueden identificar infil-

trados pulmonares parchado, condensación y atelectasias que imitan los que se encuentran en la neumonía. El diagnóstico se confirma al medir los anticuerpos precipitantes, específicamente inmunoglobulina G (IgG), contra las proteínas presentes en la leche de vaca, aunque también se pueden encontrar inmunoglobulina E (IgE).^{3,4}

Uno de los aspectos interesantes de esta condición es que los pacientes suelen tener anticuerpos precipitantes, específicamente inmunoglobulina G (IgG), contra las proteínas presentes en la leche de vaca. Además, algunos pacientes también pueden tener anticuerpos IgE específicos dirigidos contra la leche. Esto sugiere una posible relación entre la reacción inmunológica a las proteínas de la leche y la manifestación de los síntomas pulmonares.^{3,4}

Otras manifestaciones menos frecuentes son: el espasmo cricofaríngeo, la enfermedad por reflujo gastroesofágica, el estreñimiento y la hiperplasia foveolar idiopática focal.^{1,4}

c. Mixto

La manifestación cutánea es la dermatitis atópica mientras que las manifestaciones gastrointestinales son esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica, el diagnóstico de estas se confirma con una biopsia que muestre 15 eosinófilos

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para FPIES.^{4,17}

Criterio mayor	Criterios menores (se requieren tres)
Presencia de vómitos 1-4 horas tras ingesta de PLV en ausencia de síntomas sugestivos de alergia mediada por IgE.	<ol style="list-style-type: none"> Más de un episodio de vómito posterior a la ingesta de PLV. Episodios de múltiples vómitos 1-4 horas Después de ingerir otro alimento. Letargia. Palidez marcada. Requerir manejo de emergencias. Requerir fluidoterapia. Diarrea en las 24 horas posterior a la ingesta de PLV. Hipotensión. Hipotermia.

por campo de gran aumento. Se ha reportado que la sensibilización alimentaria exacerba la dermatitis atópica de un 30-40% de niños con dermatitis moderada a severa y mejora entre 2-4 semanas posterior a la exclusión de las proteínas de la leche de vaca.^{1,4,20}

Las gastroenteropatías eosinofílicas ocurren por infiltración de eosinófilos a nivel gastrointestinal cuya presencia se confirma por biopsias después de al menos 6 semanas de tratamiento con inhibidores de bomba de protones.^{1,21} Puede presentar un fenotipo inflamatorio durante la infancia y fibroestenotante en la adultez.^{4,20} Los pacientes presentan rechazo al alimento, irritabilidad, náuseas, vómitos, disfagia, pérdida de peso, malabsorción, dolor torácico retroesternal, pirosis, impactación alimentaria y saciedad temprana.^{1,3,4} En caso de gastroenteritis eosinofílica la dieta de exclusión no genera un beneficio significativo.^{2-4, 17,20,21}

Cuadro 2

3. Historia clínica

Información que debe ser recopilada sobre el paciente incluye tipo de parto, antecedentes personales o familiares de atopia incluida asma y dermatitis atópica, exposición al humo de tabaco, desarrollo antropométrico, tipo de leche, alimentos incorporados o excluidos en la dieta y ausencia de otras posibles etiologías.^{2,4,17,21,22}

En cuanto a las manifestaciones debe indagarse sobre la relación de la PLV como el desencadenante, cantidad de leche o fórmula necesaria para desencadenar las manifestaciones, tiempo entre la exposición e inicio de las manifestaciones, tipo de sintomatología, severidad de síntomas, afectación de múltiples sistemas, tiempo de evolución, frecuencia, reproducibilidad, efecto de tratamiento previos recibidos, efecto de la dieta de exclusión, efecto de la prueba de provocación y adquisición de tolerancia.^{2,4,17,21}

Cuadro 2. Características clínicas de la APLV.^{2-4,17,20,21}

Manifestaciones	Mediada por IgE	No mediada por IgE	Mixta
Cutáneas	Urticaria aguda Urticaria por contacto Angioedema	Dermatitis alérgica de contacto	Dermatitis atópica
Gastrointestinales	Síndrome de alergia oral Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata	Proctocolitis alérgica inducida por PLV Enteropatía inducida por PLV Enterocolitis inducida por PLV	Esofagitis eosinofílica Gastroenteritis eosinofílica
Respiratorias	Rinorrea Tos Opresión torácica Broncoespasmo Sibilancias Eritema conjuntival no purulento Sensación de cuerpo extraño Etc.	Hemosiderosis pulmonar (Síndrome de Heiner)	
Otros	Anafilaxia	Espasmo cricofaríngeo Enfermedad de reflujo gastroesofágica Estreñimiento Hiperplasia foveolar idiopática focal	

4. Diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico de APLV se realiza mediante la recolección de una Historia Clínica (HC) completa y un Examen Físico (EF) exhaustivo. Sin embargo, para la confirmación de este, es necesaria la implementación de la prueba de provocación oral alimentaria (OFC, por sus siglas en inglés) tras una dieta de eliminación.^{1,18} Otras pruebas como la prueba cutánea de hipersensibilidad (SPT, por sus siglas en inglés), la medición de IgE en suero (sIgE) y la prueba de parche pueden estar indicadas en el procedimiento diagnóstico.^{1,13}

a. Prueba cutánea de hipersensibilidad y medición de IgE en suero:

En la práctica clínica tanto la determinación de IgE específica en suero como el uso del SPT se consideran de utilidad para realizar el diagnóstico de alergia mediada por IgE a cualquier edad en presencia de una HC y EF adecuados.^{2,3,18,23} Sin embargo, la combinación de ambos no es necesaria.³ Se ha visto que a mayor concentración de IgE específica o a mayor tamaño de la pápula obtenida durante la prueba mayor es la probabilidad de que exista una reacción alérgica asociada al consumo de PLV.^{18,22} Ambas pruebas muestran sensibilidad y especificidad variable, por lo que es necesaria una prueba oral para confirmar el diagnóstico.^{18,23}

Los niveles de IgE específica obtenidos deben ser evaluados en el contexto de la HC del paciente.²⁴ El punto de corte que se utiliza para la IgE específica para menores de 1 año es 36,8kUA/L y de 57,3kUA/L para dos años, además valores superiores a 2.5 kUA/L tienen un valor predictivo positivo de 90%.¹⁰ En caso de resultar positivo, se deberá eliminar el alérgeno de la dieta y repetir la prueba en un año. Mientras que para los casos donde persista la duda y la prueba resulte negativa, se debe realizar la OFC.¹⁰

Por su parte, la prueba cutánea de hipersensibilidad se considera positiva si la pápula es superior a 3mm.³ Para esta prueba se recomienda emplear extractos estandarizados de leche de vaca completa, α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, caseína, histamina como control positivo y suero salino como control negativo, así como estudiar otros alimentos no introducidos.³ Sin embargo, la realización de esta prueba debe ser llevada a cabo por personal capacitado, en un centro equipado para el manejo de anafilaxis o reacciones severas, por lo que es más recomendable realizar la medición de los niveles de IgE específicos en suero.²

b. Parche:

La prueba de parche (APT, por sus siglas en inglés) mide la respuesta tardía mediada por células T en respuesta a los alérgenos. Esta se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico de dermatitis atópica (DA), y en algunos casos se ha propuesto para el diagnóstico de APLV no mediada por IgE y esofagitis eosinofílica.²³ Sin embargo, la APT no cuenta con un procedimiento estandarizado para su uso, por lo que su utilidad es limitada en el enfoque diagnóstico de alergia no mediada por IgE.^{1,18} Por lo que para el diagnóstico de este tipo de alergia debe considerarse la presencia de síntomas sugestivos como: diarrea prolongada, afectación nutricional, vómitos a repetición, distensión abdominal, presencia de sangre en las deposiciones, u otros que no respondan al tratamiento.^{10,17}

c. Prueba de supresión o dieta de eliminación:

Esta prueba consiste en suprimir leche y derivados de la misma dentro de la alimentación, ya sea materna o infantil, para evidenciar la desaparición de los síntomas en un periodo de 2 a 4 semanas.^{3,17,21} La utilización de esta prueba suele indicarse en el escenario donde la SPT y la prueba cutánea no fueron concluyentes, seguida de la OFC.² Si la eliminación de la PLV

mejoró los síntomas, debe continuarse hasta que se realice la OFC, sin prolongarla más de 6 semanas.^{17,21} En algunos casos en los que la gravedad inicial del cuadro alérgico lo amerite (por ejemplo, en caso de anafilaxia) se puede realizar el diagnóstico con esta prueba sin la necesidad de realizar la OFC.^{2,17} Por otro lado, en reacciones no mediadas por IgE esta es la única prueba que ha demostrado utilidad en el diagnóstico.²

d. Prueba de provocación oral alimentaria:

La OFC doble ciego y controlada con placebo (DBPCFC, por sus siglas en inglés) es el estándar de oro para el diagnóstico de alergia alimentaria.^{10,13,24} Sin embargo, la DBPCFC no suele ser utilizada en la práctica clínica debido a los efectos adversos que pueden amenazar la vida del paciente aunados a la dificultad del procedimiento y el costo hospitalario que representa.^{3,10,24} La OFC consiste en administrar dosis crecientes de leche cada 30 minutos para constatar la presencia de reacciones inmediatas o tardías y se inicia en ayunas con una dosis inferior a la que produjo la reacción inicial.^{3,10} Es positiva y se debe suspender si aparecen síntomas durante o al final de esta.³ La realización de esta debe efectuarse en un entorno hospitalario, que cuente con lo necesario para el manejo de los efectos adversos.^{10,22} Esta prueba no debe realizarse en aquellos niños que tengan una historia de anafilaxia reciente, en los últimos 12 meses, y niveles detectables de IgE específica, así como ser portadores de alguna enfermedad atópica concomitante que interfiera con el diagnóstico.²²

5. Tratamiento

a. Anafilaxia

La anafilaxia es la manifestación más grave de la APLV mediada por IgE y se presenta en 1-2% de los casos. Su presentación suele ser: de minutos a dos horas posteriores a la exposición a las PLV.

También existe una presentación tardía donde el consumo del alimento seguido de ejercicio intenso desencadena la anafilaxia, más común en adolescentes que han alcanzado la tolerancia o la desensibilización.^{1,13}

Para que una reacción alérgica aguda sea catalogada como anafilaxia, según la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, debe haber:

- En caso de que el paciente se desconozca alérgico: compromiso mucocutáneo MÁS disminución en la presión arterial o compromiso respiratorio
- En caso de que el paciente tenga una alergia sospechada: compromiso en al menos dos sistemas, por ejemplo, piel y mucosas, circulatorio, respiratorio, gastrointestinal.
- En caso de que el paciente tenga una alergia confirmada: disminución en la presión arterial.²¹

El tratamiento para la anafilaxia es la epinefrina intramuscular a dosis de 0.01 mg/kg para una dosis máxima de 0.5mg que se puede repetir en intervalos de 5-15 min si los síntomas persisten o empeoran, en caso de no tener respuesta con 3 dosis se debe utilizar de epinefrina (1:10000) por vía intravenosa, endotraqueal o intraósea. Los antihistamínicos no tienen suficiente evidencia en el tratamiento de reacciones alérgicas severas, por lo que el uso de antihistamínicos no debe evitar ni retrasar la aplicación de la epinefrina.^{9,21}

Los pacientes que tengan historia clínica de anafilaxia y sus familiares necesitan un plan de acción e instrucciones claras en caso de que el paciente tenga otro episodio. En lugares donde no haya disponibilidad de auto inyectores, una jeringa precargada con epinefrina tiene una vida útil de 3-6 meses.^{20,21}

b. Cambios dietéticos

Dado que no existe un tratamiento curativo para APLV, actualmente el manejo consiste en una dieta de eliminación de la leche de vaca, incluyendo los lácteos y alimentos que utilicen leche en su preparación. Se debe enseñar al núcleo familiar a leer las etiquetas nutricionales, dado que dependiendo de la severidad también deben evitar derivados como: caseína, caseinato, suero de leche, lactoalbúmina, turrón, lactoglobulina, lactulosa, y aceite de manteca. Alrededor del 70% de los pacientes con APLV mediada por IgE, que podrían reaccionar ante la leche entera de vaca, muestran tolerancia a los productos lácteos horneados, como panecillos y galletas; tras la reintroducción después de un periodo de exclusión de al menos seis meses.^{1,10,16}

La leche está presente en gran cantidad de productos y aporta tanto macro como micronutrientes, por lo que el paciente sometido a dieta de eliminación debe llevar un control nutricional especializado estricto.²⁵

i. Pacientes alimentados con lactancia materna

En este grupo de pacientes, múltiples autores aconsejan eliminar de la dieta materna la leche de la vaca y sus derivados durante todo el tiempo que dé lactancia, ya que las PLV pueden pasar a la leche materna.^{1,3,4,10,18,20} Esto implica suplementación para la mujer de vitamina D (400 UI al día), calcio (1 000 mg al día) e iniciar un control nutricional.²

Sin embargo, se ha constatado que en el 99% de los casos la cantidad de proteínas antigénicas son insuficientes para desatar una reacción alérgica.¹⁹ Por lo anterior, es necesaria una historia clínica exhaustiva que determine si el contacto que dio inicio al cuadro fue a través de lactancia materna, fórmulas infantiles complementarias o durante el proceso de ablactación. Sólo en el

primer caso se necesitará que la madre se someta a la dieta de eliminación.

ii. Pacientes alimentados con fórmulas infantiles

1. Fórmulas infantiles de origen animal

En la mayoría de los casos, la fórmula extensamente hidrolizada (FEH) en base a caseína o proteínas del suero de la leche es la primera línea de tratamiento en pacientes que no reciban lactancia materna. Estas fórmulas se caracterizan por tener proteínas con un peso molecular <3000 Da y deben demostrar no causar reacciones en el 90% de los pacientes mediante ensayos clínicos a doble ciego.¹⁸ Las FEH tienen un sabor amargo producto de su procesamiento, por lo que pueden generar rechazo en algunos pacientes.¹³

Se ha demostrado que las PLV hidrolizadas modulan el sistema inmune a través de la reducción de permeabilidad intestinal mediante la inducción de expresión de proteínas de unión celular, disminución de citoquinas inflamatorias y aumento de linfocitos Treg.²⁶

La fórmula de aminoácidos (FAA) son una opción en aquellos pacientes que rechazan las FEH y pueden ser la primera línea de tratamiento en aquellos pacientes con antecedente de reacción anafiláctica, alergias a múltiples alimentos, reacciones a las PLV en la leche materna, esofagitis eosinofílica o enteropatías severas con hipoproteïnemia y falla para progresar.^{13,18} Dado que se someten a procesos similares a las FEH, también tienen un sabor desagradable y el costo puede hacerlas prohibitivas.²⁷

2. Fórmulas infantiles de origen vegetal

Las fórmulas basadas en proteína de soya (FPS) son una opción económicamente accesible para

pacientes que rechazan la FEH, están siendo criados como vegetarianos o sean intolerantes a la lactosa. Estas se utilizan en pacientes mayores de 6 meses que presenten manifestaciones respiratorias sin manifestaciones gastrointestinales.¹⁸ Tiene un gusto más agradable que las FEH. Las FPS tienen reactividad cruzada en un 30-64% de los pacientes con APLV no mediada por IgE y en 8-14% de los pacientes con APLV mediada por IgE.²⁸ Debido a que las reacciones cruzadas son más frecuentes en lactantes menores a 6 meses, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda su uso en pacientes mayores de esta edad.¹⁸

Las FPS deben ser suplementadas con el aminoácido esencial metionina. Asimismo, la soya contiene fitatos, que disminuyen la absorción de oligoelementos. A raíz de esto, a las FPS modernas se les extraen los fitatos como parte de su elaboración. A su vez, las FPS contienen isoflavonas, que alcanzan concentraciones en suero elevadas en los lactantes y tienen efectos estrogénicos débiles, los cuales han demostrado ser inocuos a largo plazo para el sistema reproductor de los niños.^{27,29}

Las fórmulas en base a proteína de arroz (FPA) son otra opción terapéutica libre de derivados de productos animales, con precio accesible, sabor agradable y libres de lactosa, similares a las FPS. Sin embargo, a diferencia de estas, no contienen fitatos e isoflavonas. Además, la proteína del arroz desencadena reacciones alérgicas en <1% de los niños alérgicos. Debido a su bajo contenido, las FPA requieren suplementación de los aminoácidos esenciales lisina, triptófano y treonina. Sus niveles de arsénico deben ser estrictamente controlados.²⁷⁻³⁰

c. Alternativas no apropiadas para la alimentación del lactante

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) son derivadas de la leche de la vaca y contie-

nen péptidos con un peso molecular <5000 Da. Tienen mayor probabilidad de ocasionar reacciones alérgicas, por lo que las guías clínicas recomiendan que no se utilicen como tratamiento.¹⁷ Vandenplas et al rescatan su uso como puente entre la FEH y la reintroducción escalonada de alimentos que contengan PLV como método de evaluar la adquisición de tolerancia, pero esta práctica no es utilizada comúnmente.²³ Otros autores abogan por su uso como inmunoterapia.³¹

Las proteínas de la leche de otros bovinos, como cabra u oveja, tienen una reactividad cruzada con las PLV de 95%, además de que su contenido de proteínas es muy alto comparado con la leche de vaca o la humana, por lo que conlleva sobrecarga de solutos en el riñón. Esto hace que no sean alternativas viables para el tratamiento de la APLV.^{3,4} La leche de otros mamíferos, como camello, cerdo, yegua y burra es más tolerada, pero no todas se pasteurizan ni se adaptan a las necesidades del lactante.²⁸

Las bebidas derivadas de soya, arroz, nueces, almendras y coco, mal llamadas "leches", proveen un perfil nutricional insuficiente para la alimentación del lactante y no son una opción terapéutica para la APLV. Es de particular importancia para los pacientes hacer la distinción entre leche de soya o arroz y las FPS o FPA.²

d. Alimentación complementaria

El inicio de la alimentación complementaria no se debe retrasar en pacientes con APLV. Se recomienda introducir alimentos complementarios a la lactancia libres de leche de vaca en la dieta de los lactantes entre los 4 y los 6 meses de edad. Lo anterior incluye otros alimentos potencialmente alérgicos, incluso se ha visto que la introducción durante este periodo disminuye el riesgo de generar alergias alimentarias.^{1,18}

6. Potenciales terapias

a. Inmunoterapia oral

La inmunoterapia oral (OIT, por sus siglas en inglés) consiste en administrar vía oral el alérgeno alimentario en cantidades ascendentes en intervalos regulares para producir una desensibilización, es decir, aumentar el umbral de reactividad del alérgeno.^{1,24,32} Generalmente la OIT se lleva a cabo en 3 fases: fase de escalada, fase de construcción y fase de mantenimiento. Además, la OIT también puede producir tolerancia a largo plazo una vez se descontinúa el tratamiento, sin embargo, la mayoría de pacientes requerirá de la exposición continua e indefinida del alérgeno para mantener la desensibilización.^{3,4,9,24,32}

No hay criterios específicos y estandarizados para seleccionar pacientes para OIT, e incluso se describe como un tratamiento personalizado, adaptado a las condiciones, deseos, objetivos y hábitos del paciente y su familia.³² Algunos autores recomiendan realizarlo cuando los niños tengan un antecedente de reacción grave, aquellos que entre los 4-5 años presenten una alergia persistente a la PLV, hayan tenido un alto riesgo de exposición, tengan dificultad con la dieta de eliminación, o haya afectación psicosocial del núcleo familiar.^{9,24}

Este tratamiento ha mostrado ser efectivo en varios estudios demostrando una eficacia de hasta el 91%.^{1,33} Sin embargo, se ha visto que presenta reacciones adversas hasta en un 90%^{1,12,21,33} y aunque la heterogeneidad de los estudios dificulta el análisis de los desenlaces,³⁴ se describe la mayoría como reacciones leves-moderadas (78.2%) mientras que solo el 3.5% representan reacciones severas y potencialmente mortales.^{32,35} Es por esto que se recomienda que los centros que ofrecen estas terapias cuenten con las instalaciones y experiencia para dar un adecuado seguimiento a estos pacientes y las

reacciones adversas sean manejadas oportunamente, así mismo se recomienda que todo aumento de dosis sea hecho en las instalaciones médicas y sean supervisados hasta 30min posterior.³²

Por el momento no se cuenta con un protocolo estandarizado para la realización de la OIT, sin embargo, estos mantienen el punto clave donde se inician con dosis pequeñas que son aumentadas a intervalos regulares (semanalmente o cada dos semanas) hasta alcanzar una dosis máxima tolerada, la cual deberá ser administrada de manera diaria en casa.³⁴ Así, por ejemplo, la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) recomienda iniciar con dosis diluidas 1/100, incrementando la dosis hasta alcanzar 2,5 mL de leche sin diluir al final del segundo día de tratamiento. Posteriormente, recomienda incrementar semanalmente un 30% la dosis hasta concluir la semana 16 con 200mL.³ Debido a la falta de estandarización en el proceso y la necesidad de aplicación de este por parte de una especialista resulta difícil su estudio y aplicación en la práctica clínica.^{1,33}

Una variante de esta estrategia es conocida como la escalera de la leche, en la cual se realiza una reintroducción de productos lácteos en un ambiente ambulatorio de manera escalonada para pacientes seleccionados. Para seleccionar a estos pacientes Ball, H. y Luyt, D recomiendan que estos no deben haber tenido reacciones severas, los síntomas no deben haber sido provocados con el consumo de leche horneada, no tener historia de sibilancias recurrentes y su prueba cutánea debe ser leve moderada (<8mm). Con esta estrategia se inicia la introducción paulatina de leche horneada, luego cocida, luego productos que contienen leche cruda hasta lograr el consumo de leche entera. En cada escalón se recomienda iniciar con cantidades muy pequeñas e irlo aumentando en un periodo de días a semanas.³⁶ (XY)

b. Omalizumab:

El Omalizumab (OMB) es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que suele utilizarse como tratamiento para los pacientes con asma alérgica.^{20,33} El OMB produce un descenso en los niveles de IgE libre y en los receptores de alta afinidad para la IgE, por lo que se propone como un medicamento útil en el tratamiento de pacientes con APLV en combinación con la OIT. (Lapeña, Muraro, Taniuchi) Nadeau et. al demostraron en su estudio que el uso de OMB en combinación con la OIT permitió una fase de escalada más rápida y con menos reacciones adversas en la mayoría de los pacientes. Además, se reportó que 9 de 10 pacientes que completaron el estudio pasaron el DBPCFC sin síntomas.³⁷ Además, en su estudio Guilleminault et al observaron un aumento en la calidad de vida reportada en terapia combinada, así como un mayor porcentaje de pacientes con tolerancia a largo plazo.³⁸ Por lo que deben realizarse más estudios de este tratamiento conjunto, para probar su eficacia, seguridad y llevarlo a la práctica clínica.

c. Prebióticos y probióticos

Los efectos directos de los prebióticos se ejercen mediante mecanismos asociados a la inmunidad innata, mientras que los indirectos mediante la estimulación del crecimiento selectivo de flora bacteriana benéfica. En varios estudios realizados con prebióticos se ha visto que estos muestran una tendencia a favorecer la respuesta inmunológica y tolerancia del paciente con APLV.¹ Por su parte, los probióticos promueven la función de barrera intestinal mediante la estabilización de la microflora, inducen la producción de ácidos orgánicos, modulan la síntesis de óxido nítrico, estimulan la respuesta inmunológica, promueven la inmunotolerancia a antígenos alimentarios, y cumplen una función antibacteriana.¹⁰

Sin embargo, estos efectos tanto de los prebióticos como los probióticos se ven directamente influenciados por el tipo específico de especie, género, dosis y tiempo de administración.^{1,24} En esta línea, varios estudios han demostrado un efecto benéfico de la adición de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) a las fórmulas en los cuales se ha reportado una disminución del eccema en los pacientes, disminución de la inflamación de la mucosa colónica, disminución de la gravedad de la DA, y una mejor adquisición de tolerancia.^{5,10,24,39}

Por lo anterior, la FDA reconoce al LGG como seguro para usarse en fórmulas infantiles. Sin embargo, su uso está contraindicado de forma absoluta en: septicemia, uso de catéter venoso central, inmunosupresión y niños con síndrome de intestino corto por el riesgo de infección.¹⁰ Por su parte, la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés) no recomienda el uso de suplementación con prebióticos durante el embarazo por la falta de evidencia científica contundente.^{23,40} Debido a esto, es necesaria la realización de ensayos clínicos bien diseñados para recomendar el uso de los prebióticos y probióticos dentro del protocolo de manejo de pacientes con APLV.³⁹

Finalmente, un metaanálisis reciente sobre el uso de simbióticos (la combinación de probióticos y prebióticos) en pacientes con APLV muestra que la formulación hipoalérgica con y sin simbióticos tienen efectos similares en el control de la sintomatología alérgica y en el adecuado desarrollo de los infantes. Pero muestra una mejoría con el uso de simbióticos en desenlaces como el riesgo de infección, hospitalizaciones y uso de antibióticos. Esto probablemente relacionado con un cambio en la microbiota logrando que se asemeje más a la de un paciente sano. En esta se documenta un aumento de bifidobacterias y disminución de *Eubacterium rectale* y *Clostridium coccooides*.⁴¹ (XX)

7. Pronóstico y seguimiento

La prevalencia de la APLV es mayor en los primeros años de vida y disminuye con la edad; el estudio EuroPrevall reportó que un año posterior al diagnóstico 100% de los pacientes de su cohorte con APLV no mediada por IgE eran tolerantes a la leche de vaca, mientras que 56,5% de los pacientes con APLV mediada por IgE la habían alcanzado, estimando que con el paso de los años se alcanzarían niveles de tolerancia aún mayores, en concordancia con la literatura.^{6,17,40}

Se han descrito múltiples factores predictivos para la persistencia de la enfermedad, entre ellos están:

- Factores relacionados a la historia familiar del paciente: historia de familiares atópicos o con APLV, sobre todo de predominio materno.^{4,5}
- Factores relacionados a la APLV del paciente: síntomas antes del mes de edad,³ manifestaciones inmediatas,¹ reacciones ante trazas,⁴ pápula de mayor diámetro en el SPT,^{13,16,40} niveles elevados de IgE sérica específica para las PLV al diagnóstico,^{3,16,40} niveles de IgE específica que aumentan en el transcurso del tiempo.³
- Factores relacionados a comorbilidades del paciente: otras enfermedades atópicas (dermatitis atópica, rinitis, asma),^{3,4,16} alergias alimentarias a nueces y mariscos.⁴

La adquisición de tolerancia debe ser constatada por el médico después de un periodo prudencial de dieta de eliminación. No hay consenso en las diferentes guías acerca de la duración de dicha dieta, para una alergia mediada por IgE se recomienda 6-18 meses y para una alergia no mediada por IgE 6-12 meses. Algunas guías sugieren un periodo de exclusión más largo para las alergias mediadas por IgE.^{1-3,13,18} Se debe

tomar en consideración que, en algunos casos de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, después de un periodo de evitación del alimento, al reintroducirlo pueden surgir nuevas manifestaciones mediadas por IgE.^{17,20}

Dado que un gran número de pacientes toleran la leche de vaca cuando esta es horneada, algunos autores recomiendan que en casos leves la evaluación de adquisición de tolerancia se haga en el ámbito domiciliario de manera escalonada mediante la reintroducción de alimentos de menor a mayor contenido de leche, dejando de último la leche fresca.^{2,12,13,17} Otras fuentes, por su parte, indican que la evaluación de tolerancia se debe realizar en el ámbito hospitalario, mediante una prueba de provocación oral alimentaria.^{1,4,18,20,42}

8. Prevención

a. Cambios dietéticos

La LM debe promoverse durante al menos 4 meses e idealmente debe ser exclusiva por al menos 6 meses. Por su parte, la alimentación complementaria no debe iniciarse antes del cuarto mes ni retrasarse más allá del sexto mes.^{1,23,42} Sin embargo, la introducción retardada de alimentos sólidos con alto potencial alergénico debe realizarse en caso de que haya una alergia probada, ya que, de lo contrario, presenta un riesgo aumentado de desarrollar alergias.^{1,12} Liao et al. observaron en su análisis que los lactantes con LME por ≥ 4 meses presentaban un menor riesgo de sensibilización hacia la PLV hasta los 2 años que aquellos con LME por < 4 meses. Además, reportaron que los niños del grupo con LME mostraron un menor conteo de eosinófilos absolutos y niveles más bajos de IgE a los 3 años.⁴³ Asimismo, el estudio WHEALS junto con otros estudios de cohortes mostraron que la LM es uno de los factores más influyentes dentro del desarrollo del microbioma infantil, por lo que es recomendable su implementación.⁴⁴ La LME

disminuye la exposición a antígenos exógenos y aporta sustancias que protegen al lactante contra infecciones mediante el desarrollo de microbiota saludable otorgándole beneficios inmunomoduladores y antiinflamatorios.¹³

La eliminación de los alimentos altamente alérgicos de la dieta de la madre como la leche y el huevo durante el embarazo no se recomienda, ya que no se han observado efectos benéficos respecto al desarrollo de APLV.^{1,13,20} Además, se debe considerar que las restricciones dietéticas en la madre pueden llevar a alteraciones nutricionales en el feto.¹³ Respecto a la dieta del lactante, se ha visto que, a menor diversidad de alimentos introducidos durante el primer año, hay un mayor riesgo de asma y alergias en la infancia; mientras que una mayor diversidad de alimentos reduce el riesgo de DA y confiere protección contra el asma y alergias alimentarias.²⁵ Además, debe tenerse en cuenta que la leche entera de vaca, otros tipos de leche de mamíferos y bebidas a base de plantas deben introducirse después del año.^{42,45,46}

b. Prebióticos y probióticos

Hasta el momento no se ha establecido un rol claro sobre el uso de prebióticos y probióticos en la prevención de la alergia debido a la escasez de datos.^{1,40} D'Auria *et al* analizaron varios estudios donde se observó que el uso de probióticos en general fue seguro durante el embarazo y en los recién nacidos. Asimismo, en varios de estos se reportó: mejoría en síntomas gastrointestinales y mucocutáneos, y un aumento en la velocidad de adquisición de tolerancia a la PLV.²⁶ Por su parte, Qamer *et al* en su análisis reportaron que la suplementación con probióticos no se asoció con una resolución más temprana de hematoquecia, sin embargo, sí se asociaron con una mayor tasa de adquisición de tolerancia a la PLV al final de los 3 años.³⁹ Por lo anterior, la recomendación del uso de prebióticos y probióticos como suplementos durante el embarazo es con-

troversial y requiere de la evaluación individual de las pacientes.

CONCLUSIONES

La APLV es una reacción inmunológica que puede afectar varios sistemas del cuerpo, y su prevalencia es constante alrededor del 0.6%. Es importante tener en cuenta otros alérgenos y reacciones metabólicas en el diagnóstico diferencial, y se requiere una prueba de provocación oral alimentaria para confirmar el diagnóstico. El manejo de la APLV incluye la exclusión de la proteína de leche de vaca de la dieta y la supervisión de un profesional de la salud para buscar alternativas nutricionales adecuadas. Se recomienda la revisión periódica de la tolerancia a la proteína de leche de vaca mediante la prueba de provocación oral alimentaria.

Para futuros estudios, se pueden considerar varias recomendaciones. En primer lugar, sería útil realizar estudios de prevalencia de APLV en diferentes poblaciones y regiones geográficas utilizando el estándar de oro para el diagnóstico. Además, se pueden realizar estudios que evalúen la efectividad de diferentes métodos de diagnóstico, como la OFC, el SPT y la medición de sIgE, en diferentes grupos de pacientes con APLV. También sería interesante investigar el papel del microbiota intestinal en la patogénesis de la APLV, así como en la respuesta al tratamiento y en la prevención de la APLV.

Otra recomendación para futuros estudios es investigar la efectividad de diferentes enfoques terapéuticos para la APLV, como la dieta de eliminación, la suplementación con fórmulas hipoalérgicas y el tratamiento con inmunoterapia específica. Además, se pueden realizar estudios que evalúen la efectividad de intervenciones para prevenir la APLV en lactantes de alto riesgo, como aquellos con antecedentes familiares de atopia. En resumen, los estudios futuros pueden ayudar a mejorar la comprensión

de la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento de la APLV, lo que a su vez puede mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición.

REFERENCIAS

- Montijo-Barríos E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014 Aug 1;66(Suppl 2):S9-72.
- Mousan G, Kamat D. Cow's milk protein allergy. *Clinical pediatrics*. 2016 Oct;55(11):1054-63.
- Lampeña S, Delgado E. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Pediatría integral*. 2018 Mar:76-86
- Comité nacional de alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch. argent. pediatr*. 2018:82.
- Tan-Lim CS, Esteban-Ipac NA. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*. 2018 Jan 1;11:25.
- Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegart S, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):963-72.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75.
- Mehaudy R, Parisi CA, Petriz N, Eymann A, Jauregui MB, Orsi M. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad. *Archivos argentinos de pediatría*. 2018 Jun;116(3):219-23.
- Sánchez J, Restrepo MN, Mopan J, Chinchilla C, Cardona R. Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. *Biomédica*. 2014 Mar;34(1):143-56.
- Hernández NG, González SR, López LM, Robles GA. Parte 2: Manejo de la Alergia a la Proteína de Leche de Vaca. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2017 Mar 31:670-80.
- Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, Gardini S, Quagliariello A, Vernocchi P, Valluzzi RL, Fierro V, Riccardi C, Napolitano T, Fiocchi AG. Gut microbiota profile in children with IgE-mediated cow's milk allergy and cow's milk sensitization and probiotic intestinal persistence evaluation. *International journal of molecular sciences*. 2021 Feb 6;22(4):1649.
- Odedra KM. Milk allergy in adults and children. *Nursing Standard (2014)*. 2015 Jul 1;29(44):43.
- Lifshitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *European journal of pediatrics*. 2015 Feb;174:141-50.
- Turck D. Cow's milk and goat's milk. *Evidence-Based Research in Pediatric Nutrition*. 2013;108:56-62.
- [5 Scarcella A, Barni S, Giovannini M, Sarti L, Liccioli G, Paladini E, et al. Appearance of food-dependent exercise-induced anaphylaxis as an inflammatory disease: A pediatric case report and differential diagnosis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2023;51(2):52–8.
- Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019 May 10;11(5):1051.
- Jaime BE, Martín JJ, Baviera LC, Monzón AC, Hernández AH, Burriel JJ, Mérida MJ, Fernández CP, Rodríguez CC, Riechmann ER, Koninckx CR. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *Anales de Pediatría* 2019 Mar 1 (Vol. 90, No. 3, pp. 193-e1).
- Koletzko S, Niggemann B, Arató A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Aug 1;55(2):221-9.
- Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of evidence about common infant symptoms and cow's milk allergy. *JAMA pediatrics*. 2020 Jun 1;174(6):599-608.
- Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and international child health*. 2019 Jan 2;39(1):32-40.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, Dutoit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
- Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral food challenge. *Medicina*. 2019 Sep 27;55(10):651.
- Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, Al-Sunaid A, Helmi Ayesha W, El-Degeir M, El-Kabbany N, Haddad J, Hashmi A, Kreishan F, Tawfik E. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus. *Nutrients*. 2019 Jun 26;11(7):1444.
- Linhardt B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019 Jun 29;11(7):1492.
- Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional issues in food allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019 Oct;57:166-78.
- D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MU, Pensabene L, Baldassarre ME, Agosti M, Vandenplas

- Y, Zuccotti G. Cow's milk allergy: immunomodulation by dietary intervention. *Nutrients*. 2019 Jun 21;11(6):1399.
27. Verduci E, D'Elíos S, Cerrato L, Comberiat P, Calvani M, Palazzo S, Martelli A, Landi M, Trikarnjee T, Peroni DG. Cow's milk substitutes for children: Nutritional aspects of milk from different mammalian species, special formula and plant-based beverages. *Nutrients*. 2019 Jul 27;11(8):1739.
 28. Cordero C, Prado F, Bravo P. Actualización en manejo de Alergia a la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. *Revista chilena de pediatría*. 2018 Jun;89(3):310-7.
 29. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I, Van Winckel M, Hauser B. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatrica*. 2015 May;104(5):449-57.
 30. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, Darmaun D, Feillet F, Frelut ML, Girardet JP, Hankard R, Lapillonne A, Rozé JC, Simeoni U. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Archives de Pédiatrie*. 2019 May 1;26(4):238-46.
 31. Inuo C, Tanaka K, Suzuki S, Nakajima Y, Yamawaki K, Tsuge I, Urisu A, Kondo Y. Oral immunotherapy using partially hydrolyzed formula for cow's milk protein allergy: a randomized, controlled trial. *International archives of allergy and immunology*. 2018;177(3):259-68.
 32. Pouessel G, Lezmi G. Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice?. *World Allergy Organization Journal*. 2023 Feb 1;16(2):100747.
 33. Taniuchi S, Takahashi M, Soejima K, Hatano Y, Minami H. Immunotherapy for cow's milk allergy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017 Oct 3;13(10):2443-51.
 34. Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, Dziechciarz P, Horvath A, Jebai R, Mihara H, Roldan Y. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update—XIII—Oral immunotherapy for CMA—Systematic review. *World Allergy Organization Journal*. 2022 Sep 1;15(9):100682
 35. Badina L, Burlo F, Belluzzi B, Babich S, Berti I, Barbi E. Life-threatening anaphylaxis in children with cow's milk allergy during oral immunotherapy and after treatment failure. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2022 Apr;10(4):e607.
 36. Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with ige-mediated cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019;49(6):911–20. doi:10.1111/cea.13366
 37. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jun 1;127(6):1622-4.
 38. Guillemainault L, Michelet M, Reber LL. Combining Anti-IgE monoclonal antibodies and oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022 Feb;62(1):216-31.
 39. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *European journal of pediatrics*. 2019 Aug 1;178:1139-49.
 40. Vandenplas Y, Meyer R, Chouraqui JP, Dupont C, Fiocchi A, Salvatore S, Shamir R, Szajewska H, Thapar N, Venter C, Verhasselt V. The role of milk feeds and other dietary supplementary interventions in preventing allergic disease in infants: Fact or fiction?. *Clinical Nutrition*. 2021 Feb 1;40(2):358-71.
 41. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013 Mar 1;131(3):805-12.
 42. Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*. 2017 Jul 10;9(7):731.
 43. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(3):935. doi:10.3390/nu13030935
 44. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Mis NF, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017 Jan 1;64(1):119-32.
 45. Liao SL, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, Hua MC, Huang JL. PATCH (The Prediction of Allergy in Taiwanese Children) Cohort Study. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Aug;25(5):456-61.
 46. Järvinen KM, Martin H, Oyoshi MK. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019 Aug 1;123(2):133-43.
 47. Verduci E, Di Profio E, Cerrato L, Nuzzi G, Riva L, Vizzari G, D'Auria E, Gianni ML, Zuccotti G, Peroni DG. Use of soy-based formulas and cow's milk allergy: lights and shadows. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Nov 17;8:591988.
 48. Ferraro V, Zanonato S, Carraro S. Timing of food introduction and the risk of food allergy. *Nutrients*. 2019 May 21;11(5):1131.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2839>

Uso de módulos nutricionales en la práctica pediátrica actual

Use of nutritional modules in current pediatrics.

Lizbeth López Mejía, Isela Núñez Barrera, Miriam Bautista Silva, Isabela Silva Maldonado, Marcela Beatriz Vela Amieva, Sara Guillén López

Resumen

Los módulos nutricionales son mezclas o aislados de macronutrientes que pueden estar enriquecidas con micronutrientes. Se añaden generalmente en pediatría a la fórmula o a preparados enterales para aumentar el aporte energético o de algún nutriente específico. Existen módulos de hidratos de carbono entre los cuales se puede mencionar: maltodextrinas, cereales, almidón de maíz. En los módulos de proteína se considera la concentración, así como la adición de fortificadores y finalmente los módulos de lípidos están integrados por aceite vegetal, triglicéridos de cadena media y mezclas mixtas. La osmolaridad debe considerarse dependiendo el tipo de fórmula y módulo a utilizar, los módulos de hidratos de carbono por lo general son los que más aumentan la osmolaridad. La utilidad de la adición de módulos nutricionales en la pediatría actual persiste y resulta una herramienta beneficiosa en diversas patologías y estados nutricionales.

PALABRAS CLAVE: soporte nutricional, nutrición enteral, terapia nutricional, nutrición infantil, fórmula infantil.

Abstract

The modular nutrients are mixtures or isolated macronutrients that can be enriched with micronutrients. Modules are generally added in pediatrics, to the formula or to enteral preparations, to increase the energy intake or some specific nutrient. The existing carbohydrate modules are: maltodextrins, cereals, corn starch. The protein modules comprise; the formula concentration as well as the addition of fortifiers and finally, the lipid modules are made up of vegetable oil, medium chain triglycerides and mixed mixtures. The osmolarity must be considered depending on the type of formula and module to be used, carbohydrate modules are generally the ones that increase osmolarity the most. The usefulness of adding nutritional modules in current pediatrics persists and is a beneficial tool in various pathologies and nutritional status.

KEYWORDS: nutritional support, enteral nutrition, nutrition therapy, infant nutrition, infant formula.

Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México.

Recibido: 10 de noviembre 2023

Aceptado: 04 de junio 2024

Correspondencia

Sara Guillén López
sara_guillen@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: López-Mejía L, Núñez-Barrera I, Bautista-Silva M, Silva-Maldonado I, Vela-Amieva MB, Guillén-López S. Uso de módulos nutricionales en la práctica pediátrica actual. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 488-502.

INTRODUCCIÓN

Se denominan módulos nutricionales o nutrimentos modulares a la combinación de uno o varios nutrimentos (macro o micro nutrimentos) que pueden añadirse a la dieta enteral habitual para enriquecerla o variar su composición. Combinando diferentes módulos de macronutrimentos y micronutrimentos se puede elaborar una dieta enteral completa, la cual puede administrarse según las necesidades individuales de cada paciente, por vía oral o enteral (sonda de gastrostomía, sonda nasogástrica u orogástrica). Los módulos pueden ser adicionados cuando se añaden en concentraciones superiores a las que tiene el alimento en forma natural; o fortificados cuando se añaden a un alimento que normalmente no los contiene.^{1,2}

Los módulos se usan principalmente en situaciones especiales donde se encuentra comprometido el aporte de algún nutrimento o cuando se requiere incrementar el aporte energético.¹ La adición de los módulos nutricionales puede modificar la proporción de hidratos de carbono, proteína y lípidos que se aporta con respecto al valor energético total; por lo que es necesario realizar el cálculo de estas proporciones con el fin de cubrir las necesidades específicas del paciente por edad y patología.³

Los módulos nutricionales han sido principalmente utilizados para mejorar el estado nutricional de pacientes con enfermedades como cardiopatías congénitas, desnutrición, broncodisplasia pulmonar, patologías digestivas que cursan con malabsorción, enfermedades metabólicas o errores innatos del metabolismo y otras enfermedades genéticas como la fibrosis quística, así como en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica y que requieren diálisis peritoneal.⁴ Su uso puede ser tanto hospitalario como ambulatorio. Tienen como ventaja una alta disponibilidad en el mercado, existiendo diferentes marcas, costos, presentaciones.³

Los beneficios de los módulos nutricionales son conocidos, sin embargo, su uso puede asociarse con complicaciones tales como infecciones gastrointestinales y complicaciones metabólicas (suelen ser secundarias a la contaminación durante la preparación o administración), a errores en la elaboración de las mezclas, o a un cálculo deficiente del módulo que se va a aportar.^{3,5}

Con el objetivo de actualizar el conocimiento de los módulos nutricionales y su correcto uso, se realizó este trabajo para que, tanto el pediatra como personal de salud que trata con patologías en las cuales está comprometido el aporte energético, tengan herramientas para ofrecer un mejor tratamiento nutricional a los pacientes; especialmente en los países que no cuentan con fórmulas o preparados comerciales específicos para cada patología.

El uso de módulos nutricionales tiene especial relevancia en la dieta de los lactantes. Tanto la lactancia materna exclusiva como las fórmulas infantiles, tienen una dilución aproximada de 20 Kcal por onza. Cuando se requiere un mayor aporte energético o disminuye la tolerancia a un cierto volumen, es necesario usar módulos energéticos; los cuales deben ser específicamente indicados, respondiendo a las necesidades y características de cada paciente.⁶ La concentración máxima a la cual se puede llegar es de 30 Kcal/oz con ayuda de la adición de módulos ó de mayores cantidades de polvo a un determinado volumen.⁶ La adición de módulos debe realizarse de forma paulatina e independiente a la concentración de la fórmula, ya que, de reportarse intolerancia a la fórmula diseñada, se identificará qué ingrediente, adición o incremento, causó dicha intolerancia.⁷ A continuación, se mencionarán los módulos nutricionales de hidratos de carbono, proteína y lípidos más utilizados actualmente.

MÓDULOS DE HIDRATOS DE CARBONO

Una de las formas más fáciles de incrementar la densidad energética en las fórmulas es a través de la adición de hidratos de carbono; debido a su fácil disponibilidad y bajo costo. Los hidratos de carbono son la principal fuente de energía del organismo, aportan entre el 40-60% de la energía total y proporcionan 4 Kcal por gramo.⁸ Se clasifican según la complejidad de sus moléculas en: monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. En general se prefiere utilizar hidratos de carbono complejos ya que producen menor efecto osmótico en la luz intestinal, sin embargo, el clínico debe decidir la mejor opción acorde a la edad del paciente. El diagnóstico y la tolerancia individual, permitirán aumentar o disminuir la densidad energética a través de estos.⁸

Maltodextrinas. Son polímeros de glucosa generados a través de la hidrólisis del almidón, en la gran mayoría de los casos del maíz, sin embargo, también pueden provenir de la papa, yuca, sorgo, arroz, amaranto, plátano y chayote.⁹ La presentación más común es en polvo. Son digeridas por la α -amilasa y maltasa. Su digestión comienza en la boca con la amilasa salival, subsecuentemente pasan al estómago y posteriormente al duodeno, en donde finaliza su hidrólisis.¹⁰

Una de las principales ventajas del uso de las maltodextrinas es su baja osmolaridad. Entre más larga la cadena de polímeros de glucosa menor será la osmolaridad; lo que resulta en una mayor tolerancia, permitiendo incrementar la cantidad empleada y por ende, aumentar la densidad energética en un bajo volumen.¹⁰ Otra ventaja es su palatabilidad, ya que tienen un sabor que va de neutro a dulce según el grado de dextrosa equivalente (DE).³ La DE es una medida que caracteriza la extensión de la hidrólisis del almidón y también indica un promedio del peso molecular; se define como el contenido de azúcares reductores directos. Entre mayor es la hidrólisis, el peso molecular disminuye y la DE

aumenta. Algunas presentaciones comerciales tienen una DE que va del 3 al 20, esto se refiere al contenido de azúcares reductores directos.¹⁰

A diferencia de otros hidratos de carbono, existe evidencia que el uso de las maltodextrinas puede disminuir el índice glucémico en las bebidas a las cuales se adiciona, permitiendo reducir la respuesta rápida a la secreción de insulina.¹¹

Cereales. Están compuestos principalmente por polisacáridos, por lo que se les confieren una baja osmolaridad y, por lo tanto, mayor tolerancia. Podemos encontrarlos a base de maíz, arroz, trigo, avena, entre otros.¹² Los módulos de cereal pueden representar entre 1 hasta un máximo de 13% con respecto al volumen total, aumentando la densidad energética.¹³

Los cereales infantiles se encuentran fortificados con micronutrientes (hierro, zinc, vitamina A, etc.). También pueden estar adicionados con oligosacáridos, utilizando una mezcla de 90% de galactooligosacáridos y 10% de fructooligosacáridos, a una concentración que va de 1.5 a 10 g/L; condición que resulta en un aumento en la frecuencia y consistencia de las evacuaciones.¹³

Dependiendo del criterio terapéutico del médico, los cereales pueden utilizarse como espesantes en el manejo para lactantes con reflujo gastroesofágico no complicado. El objetivo es disminuir la sintomatología de la regurgitación, sin embargo, su uso es controvertido en ERGE. Se recomienda que en caso de utilizar cereal de arroz no contenga arsénico. También es importante considerar el tipo de cereal a emplear y la asociación con estreñimiento.^{14,15} Una limitante en su uso es la edad, ya que al ser un alimento diferente a la leche humana es considerado un alimento complementario, por lo que se debe ser cauto en su prescripción en lactantes.¹²

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN)

no recomienda la introducción de cereales antes de los 4 meses de vida y recomienda que su inclusión sea complementaria a la lactancia materna.^{16,17}

Almidón de maíz. Está compuesto por dos polímeros: amilopectina y amilosa, los cuales se diferencian por su longitud de cadena y por el grado de ramificación. La amilopectina es más ramificada y constituye alrededor del 75% del almidón de maíz, mientras que la amilosa es principalmente lineal y constituye el 25% restante.¹⁸ Su estructura altamente ramificada hace que su digestión sea lenta y por lo tanto proporcione una liberación constante y prolongada de glucosa.¹⁹

Se recomienda administrarlo crudo, mezclado con líquidos fríos, para evitar su hidrólisis, así como evitar que la consistencia se torne muy espesa. Se inicia con una dosis pequeña que se aumenta gradualmente verificando la tolerancia individual del paciente. Sus principales efectos secundarios incluyen problemas gastrointestinales como gases, distensión abdominal y diarrea, sin embargo, en la mayoría de los casos los síntomas desaparecen después de un par de semanas.²⁰

El almidón es utilizado principalmente en pacientes con hipoglucemias por enfermedades metabólicas como hiperinsulinismo, glucogenosis hepáticas (glucogenosis tipo 1a, glucogenosis tipo 1 b, glucogenosis III y glucogenosis IX) y diabetes mellitus tipo 1.^{19,21} Para su digestión es necesaria la enzima amilasa, por lo que no se recomienda su administración antes de los 6 meses de edad.¹⁶

Los módulos nutricionales de hidratos de carbono deben ser adicionados de forma paulatina, incrementos de 2% en 2% hasta lograr la meta se considera adecuado. En el caso de los polímeros de glucosa se puede agregar hasta un 10-12% (10-12 g en cada 100 ml de fórmula), con estas

concentraciones la osmolaridad no se incrementa a más de 305.3 mOsm/kg en fórmulas semi elementales.⁴ En el **Cuadro 1** se especifican los módulos de hidratos de carbono más usados, así como los porcentajes máximos recomendados e información de utilidad al momento de indicarlos.

Módulos no recomendados:

Azúcar (sacarosa). No debe ser utilizado como módulo nutricional. Es un disacárido compuesto de una molécula de glucosa y fructosa, debido a su fácil digestión y rápida absorción, incrementa la osmolaridad a nivel de la luz intestinal. Algunos estudios han demostrado que la adición de azúcar influye en la conducta alimentaria; por ejemplo, en un estudio se observó que los lactantes que ingirieron azúcar antes de los 4 meses, en la primera infancia rechazaban los alimentos amargos y agrios.²² El uso de azúcar incrementa el riesgo de obesidad infantil y de caries dentales; disminuye la diversidad de nutrimentos ingeridos y puede asociarse a incremento del riesgo cardiovascular. Por lo tanto, está contraindicado su uso como módulo los dos primeros años de vida y en etapas posteriores la ingestión de azúcar debe representar <5% de la ingestión de energía total.²³

Jarabes. Al igual que el azúcar, los jarabes o mieles no deben ser utilizados en la dieta de los lactantes. Los jarabes son disacáridos provenientes de la hidrólisis de diversos alimentos como el maíz, arroz, caña, arce (maple), entre otros. La composición de éstos varía, sin embargo en la mayoría, aproximadamente el 40% es glucosa y el resto fructosa; la cual favorece la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático y desencadena daño tisular.²⁴ Su carga osmolar es elevada, por lo que al igual que el azúcar no se recomienda su uso como módulo en los dos primeros años de vida.

Los jarabes de agave o maguey son productos recientemente desarrollados (posterior a 1990)

Cuadro 1. Módulos nutricionales de hidratos de carbono^{3,4,13}

Hidrato de carbono	Definición	Composición	Osmolaridad	Índice glucémico	Porcentaje máximo
Maltodextrina	Polímero de glucosa	Glucosa	Baja	Medio	< 10-12%
Cereales (arroz, trigo, maíz, avena)	Polisacáridos	Almidones	Baja	Bajo	8-13%
Almidón de maíz	Polisacárido	Amilosa + amilopectina	Baja	Bajo	8-12%

obtenidos principalmente a partir de la savia de la planta de agave, en particular *Agave salmiana* y *Agave tequilana*. Estos jarabes contienen principalmente fructosa y fructooligosacáridos. Tienen un bajo índice glucémico. Recientemente se han propuesto como sustitutos de los edulcorantes tradicionales como azúcar de mesa (sacarosa) y la miel. Se ha observado que la suplementación de éste en la dieta modifica la actividad de la microbiota y aumenta la concentración de ácidos butírico, acético y propiónico por las oligofructosa o agavinas. También se encontró que el pH del contenido fecal desciende considerablemente en comparación a los controles no suplementados; lo cual juega un papel importante en la salud, ya que un pH bajo contribuye a la adecuada absorción de vitaminas, electrolitos y hierro, así como a la activación de las enzimas digestivas. También se ha documentado que un pH ácido inhibe fuertemente el crecimiento de bacterias patógenas como *Clostridium*.^{25,26} No hay suficientes estudios en relación con el uso de jarabes de agave y otros magueyes en la infancia, ni se conocen bien las cantidades recomendadas, por lo que no se puede recomendar su uso con las evidencias actuales.

MODULOS DE PROTEÍNA

El contenido y composición de las proteínas de las fórmulas infantiles tienen como estándar el contenido de la leche materna, cubriendo el requerimiento de los aminoácidos esenciales, no esenciales y condicionalmente esenciales. De acuerdo con la regulación del *Codex Ali-*

mentarium, el contenido mínimo de proteína en las fórmulas para lactantes debe ser de 1.8 g/100 Kcal y máximo 3 g/100 Kcal.²⁷ Las fórmulas infantiles contienen proteínas intactas de caseína y suero de leche de vaca. Las características proteínicas de las fórmulas infantiles (aminograma) responden a la capacidad metabólica del lactante para su degradación, que incluye la capacidad digestiva y la carga renal de solutos, lo cual garantiza un balance nitrogenado óptimo.²⁸⁻³⁰

En ciertos estados patológicos, las demandas proteínicas son mayores en comparación a los requerimientos establecidos para la edad. El incremento en el aporte de proteína se puede lograr con el aumento de la cantidad de polvo de las fórmulas infantiles en un mismo volumen. A este método se le denomina aumento en la concentración de las fórmulas infantiles.^{3,4,7,31} La concentración de la fórmula se refiere a la cantidad total de polvo ó solutos que existe en el volumen de fórmula reconstituida. Al aumentar la concentración de la fórmula con una mayor cantidad de polvo, aumenta la cantidad de todos los nutrientes manteniendo la misma proporción entre ellos. La concentración estándar de las fórmulas de inicio es del 13% (13 g en 100 ml) o 20 Kcal por onza, con 1.2 a 1.6 g de proteína por 100 ml. Si la fórmula se concentra al 15% o 23 Kcal por onza, la cantidad de proteínas oscila entre 1.38 a 1.84 g de proteína por 100 ml; con lo que se logra proporcionar un mayor aporte proteínico. Se sugiere incrementar la concentración paulatinamente, del 13% al 15%, y hasta 17% valorando la tolerancia. La principal des-

ventaja de concentrar la fórmula es el aumento en las cargas osmolar y renal de solutos; por lo que antes de utilizar el método de concentración de las fórmulas, se debe asegurar que el paciente tenga una adecuada función renal.^{8,32}

Los hidrolizados parciales o extensos también pueden concentrarse, sin embargo, no se recomienda concentrar aquellas fórmulas que tienen aditivos como son los espesantes, ni aquellas a base de aminoácidos sintéticos, ya que, al concentrarlas, se eleva considerablemente la osmolaridad.³¹ Las fórmulas especiales para prematuros contienen una mayor cantidad de energía (aproximadamente entre 22 y 24 Kcal/onza) y de proteína en comparación a las fórmulas de inicio; por lo que en caso de necesitar un aporte extra de proteína se recomienda utilizar fortificadores de leche materna.^{3,4,7,31}

Otra forma para completar el requerimiento de proteína de la dieta, es adicionar suplementos proteicos a base de aminoácidos libres o de proteína intacta; por ejemplo el caseinato de calcio ó proteína hidrolizada de suero de leche. Los módulos de proteína intacta tienen una mejor palatabilidad en comparación con los módulos de aminoácidos libres, los cuales en ocasiones pueden tener un sabor amargo, además de tener una mayor osmolaridad. Los suplementos a base de proteína aportan 4 Kcal/gramo.³³ En el **Cuadro 2** se describen algunos ejemplos de marcas comerciales de módulos de proteínas y otros macronutrientes.

El aumento de la cantidad de proteínas y energía suministrados en lactantes durante la primera infancia aseguran una tasa de crecimiento óptima, siempre y cuando se regule el balance nitrogenado.³⁴ Es importante mencionar que el aumento de las proteínas en la dieta de los pacientes pediátricos debe hacerse con cuidado, puesto que un alto contenido de proteína en la dieta (mayor a 4 g/kg/d) se ha relacionado en algunos casos con azoemia y pirexia; así como con falla en ganancia ponderal en recién nacidos, y en los lactantes se puede favorecer el desarrollo de obesidad. Se recomienda no sobrepasar el límite de 4 g/kg/d al día, excepto en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer (<1200 g), a los cuales se les puede dar hasta 4.5 g/kg/día.^{35,37}

Como ya se mencionó, cuando se agregan módulos de proteína, aumenta la carga renal de solutos,³⁵ por lo que estos módulos deben ser cuidadosamente calculados en pacientes con restricción hídrica (por ejemplo, en la broncodisplasia pulmonar, cardiopatías congénitas cianóticas); así como en aquellos con enfermedad renal o que están ingiriendo fórmulas altamente concentradas.⁴

FORTIFICADORES DE LA LECHE MATERNA

La leche materna es la mejor fuente de nutrición para todos los recién nacidos, ya sean de término o prematuros, con múltiples beneficios a corto y largo plazo.³⁷ En el tercer trimestre de gestación existe una transferencia de nutrientes de la

Cuadro 2. Ejemplo de Módulos Nutricionales de marcas comerciales en México

Macronutriente	Ejemplos
Hidratos de carbono	Moducal, Polycose, Resource Benecalorie, Super soluble Duocal, Numadex, Enterex espesante, Nessucar.
Proteínas	Polvo de leche evaporada sin grasa, Casec, ProMod, Resource protein, Beneprotein, Proteinex, Isopure, Protebyn, albúmina de huevo NUMA.
Lípidos	Microlipid, aceite vegetal comestible, Triglicéridos de cadena media, NUMAlip TCM.

placenta al feto, lo que ayuda a crear reservas para el periodo postnatal. Los recién nacidos prematuros no reciben esta transferencia nutricional completa en el útero, por lo que la leche materna no suele ser suficiente para proporcionar la cantidad de energía, macronutrientes y micronutrientes que permitan mantener un crecimiento extrauterino adecuado.³⁸ Además, es importante considerar que la leche humana de madres de niños pretérmino tiene un bajo contenido de nutrientes especialmente críticos, ya que no proporciona las cantidades diarias recomendadas de proteína, hierro, calcio, fósforo, yodo, zinc, vitaminas A y D.^{39,40}

Por todo lo anterior, la fortificación de la leche humana para los recién nacidos pretérmino es requerida para mantener un adecuado crecimiento, composición corporal y mineralización ósea.⁴⁰ La utilización de fortificantes en niños pretérmino, comparada con los que recibieron leche humana no fortificada, se ha asociado con un incremento en la tasa de crecimiento en la primera admisión hospitalaria.⁴¹ El objetivo de la fortificación es aumentar la concentración de nutrientes para que con un volumen de entre 135 a 200 ml/kg/día los lactantes prematuros reciban el total de sus requerimientos nutricionales.³⁸ Existen distintos productos para fortificar la leche materna, sus principales diferencias son la composición de nutrientes y el origen de la leche utilizada (leche de vaca o leche humana).³⁹

Existen fortificadores que contienen distintos nutrientes a una dosis estándar, dependiendo de la marca comercial, las cantidades de proteína, energía y micronutrientes son variables. Algunos fortificadores también incluyen lípidos, lo cual ha permitido una reducción en la osmolaridad, además de proporcionar ácidos grasos esenciales indispensables para el desarrollo neurológico de los prematuros. Estos fortificadores se utilizan agregando una cantidad fija por cada 100 ml de leche materna para cubrir los requerimientos nutricionales del paciente.^{38,41} Otros

fortificadores solo contienen proteínas, lípidos o hidratos de carbono. Generalmente aquellos de hidratos de carbono están compuestos por maltodextrinas, y los de lípidos por triglicéridos de cadena media. Este tipo de fortificadores son útiles para individualizar la fortificación, están diseñados específicamente para evitar tanto la desnutrición como la sobrenutrición. Con este método, la ingestión de macronutrientes se ajusta en función de la respuesta metabólica de cada paciente o a la composición de la leche materna.^{37,38}

Los fortificadores a base de leche humana pasteurizada se obtienen concentrando leche materna de un donante y posteriormente adicionándole vitaminas y minerales. Están aprobados por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN).³⁸

Se recomienda iniciar el uso de los fortificadores cuando la lactancia alcanza los 50–80 ml/kg/d; la dosis debe ser individualizada, prescrita por un profesional de la salud. Usualmente se inicia con la mitad de la dosis requerida y de acuerdo a tolerancia se incrementa su aporte hasta alcanzar el requerimiento total. Es importante monitorizar de forma regular el crecimiento y los indicadores bioquímicos de los pacientes durante la fortificación de la leche materna.⁴² Algunos de los fortificadores de leche humana disponibles en México se muestran en el **Cuadro 3**.

MÓDULOS DE LÍPIDOS

Los módulos de lípidos suelen tener una buena tolerancia, aceptación y palatabilidad. Su aporte energético por gramo es superior al de proteínas o hidratos de carbono; los ácidos grasos de cadena larga (TCL) aportan 9 Kcal/g, por lo que su utilización en pequeñas cantidades incrementa el aporte energético de forma importante. Son isoosmolares, razón por la que la tolerancia con relación a la osmolaridad final de la mezcla

Cuadro 3. Fortificadores de leche materna disponibles en México (continúa en la siguiente página)

Laboratorio	Mead Johnson	Nestlé	Abbott	FORTIRAAM
Nombre comercial	Enfamil® Fortificador de leche materna	Pre Nan® FM 85	Similac® Fortificador de leche humana	ORTIRAAM®
Presentación	Vial de 5 ml	Sobre de 1 g	Sobre de 0.9 g	Sobre de 1g
Contenido Energético, kcal	8	4	4	4.49
Proteínas, g	0.56	0.36	0.3	0.24
Grasas totales, g	0.58	0.18	0.09	0.23
Grasa saturada, g	0.44	0.12	0.082	SD
Ácidos grasos trans, g	0	SD	SD	SD
Grasa monoinsaturada, g	0.03	0.04	SD	SD
Grasa polinsaturada, g	0.08	0.02	SD	SD
Ácido linoléico, mgl	58	0.01	0.972	SD
Ácido linolénico, mg	7	4.2	0.099	SD
Ácido araquidónico (ARA), mg	5	SD	SD	SD
Ácido docosahexaenoico (DHA), mg	3	1.6	SD	SD
Triglicéridos de cadena media (g)	SD	0.11	SD	SD
Colesterol, mg	0.06	0.10	SD	SD
Hidratos de carbono, g	0.15	0.32	0.5	0.36
Azúcares, g	0.01	0.03	0.99	0.28
Fibra dietética, g	0	SD	0	SD
Vitamina D, µg	1.18	0.88	1.0	1.83
Vitamina A, µg	88	83.2	47	42
Vitamina E, mg de alfa tocoferol	0.94	0.93	0.5	0.24
Vitamina C, mg (Ácido ascórbico)	3.8	4.7	6	6.2
Ácido fólico, µg (Folacina)	7.8	9.4	6	5.82
Vitamina B ₁ , µg (Tiamina)	46	37.5	58	61.73
Vitamina B ₂ , µg (Riboflavina)	65	50	104	115.36
Niacina, µg (mg) (equivalente a Ácido nicotínico)	930(0.93)	380 (0.38)	893 (0.89)	7.05
Vitamina B ₆ , µg (Piridoxina)	35	32.5	53	55
Vitamina B ₁₂ , µg (Cianocobalamina)	0.16	0.05	0.16	1.17 UI
Biotina, µg	0.85	0.80	6	7.05
Ácido pantoténico, µg (mg)	230(0.23)	180 (0.18)	375 (0.37)	380 (0.38)
Vitamina K, µg	1.43	1.9	2.1	2.20
Calcio, mg	29	18.9	29	19.01
Fósforo, mg	15.8	11	17	12.5
Hierro, mg	0.44	0.45	0.09	0.30
Magnesio, mg	0.46	1.0	1.7	1.80
Zinc, mg	0.24	0.24	0.3	0.06
Manganeso, µg	2.5	1.9	1.8	1.80

Cuadro 3. Fortificadores de leche materna disponibles en México (continuación)

Laboratorio	Mead Johnson	Nestlé	Abbott	FORTIRAAM
Nombre comercial	Enfamil [®] Fortificador de leche materna	Pre Nan [®] FM 85	Similac [®] Fortificador de leche humana	ORTIRAAM [®]
Potasio, mg	11.3	12.1	16	14.69
Sodio, mg	6.8	9.2	4	4.34
Cloruro, mg	7	8.0	10	14.28
Inositol, mg	SD	1.1	1	1.05
Selenio, mcg	SD	0.85	0.125	0.10
Cobre, mg	SD	13.0	0.042	26.73
Colina, mg	SD	2.0	SD	0.5
Yodo, µg	SD	3.9	SD	0.8

SD: sin dato.

no representa ningún riesgo. A pesar de esta característica, en aquellos pacientes con insuficiencia pancreática exocrina, desnutrición, malabsorción intestinal, entre otros, debemos ser cautos con su empleo, por lo que se sugiere sean introducidos de forma gradual, ya que como efecto secundario pueden producir alteraciones gastrointestinales como vómito o diarrea.⁴³

Es necesario tener la precaución de añadir los módulos de lípidos después de la preparación de la fórmula y de preferencia a temperatura ambiente. También hay que tomar en cuenta que después de 3-4 horas de preparada la mezcla, se produce una separación de la fase de lípidos, por lo que es necesario agitarla de manera vigorosa antes de utilizarla.³⁵

En lactantes se recomienda un porcentaje de adición de módulo de lípidos entre el 2-3% (2-3 ml por 100 ml) con respecto al volumen total; en mayores de 1 año se pueden utilizar cantidades mayores, siempre evaluando su tolerancia. Los módulos de lípidos no deben sobrepasar el 3-4% de la preparación (3-4 ml por 100 ml).³⁵

Es importante definir el aporte total de nutrimentos, es decir, tanto el aportado por fórmula y por los

módulos agregados, manteniendo la proporción de macronutrimentos según lo requiera la patología del paciente. Es recomendable seguir la regla del 2 a 1, para guardar las proporciones cercanas a las de la fórmula a concentrar. Se incrementa la densidad energética con 2% de hidratos de carbono por cada 1% de lípidos al mismo tiempo, si el paciente lo tolera.^{5,44} Los principales módulos de lípidos, se enuncian a continuación.

Aceite Vegetal. Es utilizado comúnmente para cocinar, proviene de diversas plantas, oleaginosas y leguminosas, los ejemplos más comunes son: de soya, cártamo, maíz, girasol, oliva y canola. Recientemente se han empleado aceites de otras fuentes vegetales, tales como la uva, aguacate, entre otros. La ventaja del uso del aceite vegetal es su bajo costo y alta disponibilidad. En su gran mayoría contienen ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados que resultan indispensables para evitar deficiencias nutricionales. Algunos contienen ácidos grasos n-3 como ácido docosahexaenóico, que son importantes para la estructura y funcionamiento del cerebro y la retina.^{45,46}

En pacientes con problemas neurológicos, con alteraciones en la mecánica de la deglución y

reflujo gastroesofágico; en los que es común la presencia de episodios de broncoaspiración; el uso de aceites debe ser cuidadosamente valorado, pues tienen riesgo de presentar neumonitis lipoidea.⁴³

Existen productos comerciales diseñados específicamente para ser usados como módulos de lípidos. Por ejemplo, existen soluciones lipídicas comerciales (Microlipid[®]), que contienen principalmente ácidos grasos poliinsaturados provenientes de aceite de cártamo. Aporta 4.5 Kcal/ml, por lo que 15 ml ó 1 cucharada sopera proporciona 67.5 Kcal. El módulo de aceite está indicado en casos de baja tolerancia a hidratos de carbono, restricción de volumen ó fluido, necesidad de incremento de aporte energético y en dietas cetogénicas. También puede ser de utilidad en pacientes prematuros con enterostomía, al incrementar la absorción de lípidos y disminuir el requerimiento de emulsiones parenterales de lípidos.^{47,48}

Triglicéridos de cadena media (TCM). Los TCM son ácidos grasos compuestos por una cadena de entre 6 y 12 carbonos; su composición hace que su digestión, absorción y metabolismo sean diferentes en comparación con los triglicéridos de cadena larga (TCL).⁴⁹ Los TCM no requieren de lipasa pancreática, ni secreción biliar para ser hidrolizados, esterificados y absorbidos por los enterocitos. A través de la vena porta hepática llegan directamente al hígado como ácidos grasos libres unidos a albúmina y no requieren de carnitina como transportador para metabolizarse en la mitocondria y someterse al proceso de la β -oxidación.⁵⁰ Su rápido metabolismo conduce a la producción de cuerpos cetónicos como acetoacetato, acetona y β -hidroxibutirato que sirven como fuente instantánea de energía al cuerpo, lo que hace que tengan una menor tendencia a re-sintetizarse para formar triacilglicerol.⁵¹ Por las características previamente mencionadas, los TCM se utilizan en pacientes con insuficiencia pancreática o biliar,³⁵ malabsorción de lípidos,

desnutrición, colestasis crónica, disfunción hepática, quilotorax,⁵² linfagiectasia intestinal,⁵³ enteropatía secundaria a alergias alimentarias, e hiperquilomicronemia.^{44,54-57} Se recomienda que el aporte de TCM represente entre el 30% al 50% del total de lípidos.⁵⁴ Se ha descrito que cuando el 40% del aporte total de lípidos proviene de TCM, la absorción de TCL aumenta aproximadamente un 10%; además de mejorar la absorción de calcio, magnesio y aminoácidos.⁵⁷

Los TCM también pueden utilizarse en pacientes con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica, aportando hasta un 60% del valor energético total (VET).^{58,59} Los TCM permiten una producción eficiente de cetonas, además de ejercer efectos anticonvulsivos a través de la inhibición del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y pueden disminuir algunos efectos adversos de la dieta cetogénica tales como la hipertrigliceridemia.⁵⁵

En algunos errores innatos del metabolismo (EIM), como los trastornos de oxidación de ácidos grasos tales como la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), deficiencia de proteína trifuncional (TFPD) y trastornos del transporte de carnitina; la restricción de TCL, junto con el uso de TCM es muy importante para disminuir la acumulación de metabolitos tóxicos como las acilcarnitinas. En estos pacientes, los TCM, pueden aportar entre el 15-30% VET, dependiendo el fenotipo de cada individuo. Algunos centros metabólicos dosifican los TCM de 1 a 3 g/kg/d.^{60,61}

Otra aplicación de la suplementación de TCM es para el manejo de la obesidad; ya que se ha reportado que aumentan la saciedad y mejoran la oxidación de ácidos grasos. Recientemente también se ha encontrado su aplicación para combatir el SARS-CoV2; al cambiar el metabo-

lismo de los lípidos del huésped o del virus, sin embargo, esto continúa en estudio.^{50,51,57}

Desde el punto de vista nutricional, los TCM aportan un valor energético de 8.3 Kcal/g.⁵⁰ No proporcionan ácidos grasos esenciales, por lo que no deben ser la única fuente de lípidos en la dieta; se sugiere aportar mínimo el 10% del VET a través de TCL para evitar deficiencias.⁵⁴ En general los TCM son bien tolerados, sin embargo, en algunos pacientes se pueden presentar efectos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea o vómito.^{35,59} Su costo es elevado en comparación con los aceites vegetales y en algunos países, su disponibilidad es limitada, por lo que puede resultar difícil adquirirlos. En el **Cuadro 2** se describen diferentes opciones comerciales de módulos nutricionales de lípidos.

OSMOLARIDAD DE LAS FÓRMULAS CON MÓDULOS

Es importante conocer la osmolalidad u osmolaridad de las diferentes alimentaciones y fórmulas. La osmolalidad evalúa el número de partículas por peso (kilo); mientras que la osmolaridad evalúa el número de partículas por volumen (litro).⁶²

Cuando se concentran las fórmulas o se añaden módulos, la osmolalidad aumenta, ocasionando consecuencias sustanciales en el paciente cuando no se realiza el cálculo de forma adecuada. Se calcula con la suma de la osmolaridad de cada producto que compone la fórmula dividida entre el volumen total en litros.⁷

Los nutrientes que más afectan la osmolaridad son: monosacáridos, disacáridos, nutrientes inorgánicos, aminoácidos, proteína hidrolizada y triglicéridos de cadena media. De acuerdo con Steele et al., los módulos de lípidos incrementan la osmolalidad en 0.7 mOsm/Kg y los hidratos de carbono 31 mOsm/kg.⁷ En el **Cuadro 4** se describe la osmolaridad de diversos módulos de hidratos de carbono, así como el porcentaje

Cuadro 4. Osmolaridad de hidratos de carbono

Módulo de nutrimento	Concentración	Osmolaridad (Osm/L)	
Miel de maíz	3%	77-80	
	5%	126-128	
	8%	214-220	
Maltodextrina	2%	10	
	5%	23	
	7%	30	
Formula de crecimiento	3%	Sacarosa	Miel de maíz
	5%	356	374
		436	430

***Osmómetro Wescor Vapro.

Laboratorio de Nutrición y laboratorio de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

de su concentración en un determinado líquido, como puede ser la fórmula de crecimiento.

La concentración y la osmolaridad tienen una relación directamente proporcional; a mayor concentración mayor osmolaridad. A estos valores de osmolaridad se suma la osmolaridad del líquido o fórmula que se utilice. La osmolalidad de la leche materna es aproximadamente 300 mOsm/kg, cuando se adicionan fortificadores de la leche materna incrementa a valores de 400 mOsm/kg.⁶³ La AAP ha recomendado que las fórmulas pediátricas no deben de tener una osmolaridad mayor a 400 mOsm/L (aproximadamente 450 mOsm/kg).⁶⁴ La fórmula láctea a partir de polvo puede exponer al lactante a una elevada carga de solutos y ácido si se reconstituye erróneamente, haciendo esta fórmula hiperosmolar.⁶⁵

La osmolaridad elevada en los alimentos o fórmulas se ha relacionado con eventos adversos; esencialmente gastrointestinales como: diarrea osmótica, deshidratación hipernatrémica, reflujo gastroesofágico, problemas de motilidad gastrointestinal y enterocolitis necrosante.⁶⁵⁻⁶⁷ Sin embargo, en una revisión sistemática no se encontró evidencia consistente que las diferencias

entre la osmolalidad de las alimentaciones en el rango de 300-500 mOsm/kg están asociadas con síntomas gastrointestinales adversos.⁶⁸ Con el fin de minimizar el riesgo de diarrea osmótica en infantes con una función gastrointestinal normal, se ha recomendado que la osmolalidad de la fórmula infantil no exceda los 500 mOsm/kg; esta recomendación se debe modificar a 400 mOsm/Kg, cuando existe malabsorción.⁶⁹ Por ejemplo, en el caso de pacientes con síndrome de intestino corto se recomienda mantener la osmolalidad menor a 310 mOsm/kg.⁷⁰

En un estudio de Pereira y cols.⁴ se estudió la osmolalidad de diferentes fórmulas semi-elementales y elementales en diferentes concentraciones y con la adición de diversos módulos como maltodextrinas y TCM; encontrando que en las diferentes mezclas que se realizaron no se superó los 421.6 mOsm/kg, de ahí la importancia de poder realizar los cálculos adecuados y usar báscula para poder realizar las cuantificaciones más exactas.⁶⁵ Las fórmulas semi-elementales y elementales contienen hidratos de carbono de fácil absorción y son usadas para problemas de malabsorción y alergia. Entre más extensamente hidrolizada la proteína menor es el peso molecular de los hidratos de carbono y mayor es la osmolalidad de estas fórmulas.⁴

La adición de módulos nutricionales además de modificar la osmolaridad, también cambia la densidad energética, las proporciones de nutrimentos y la relación calórica proteica y no proteica. Estos puntos pueden calcularse a partir de la información nutrimental, por lo que es una buena práctica, realizarlos antes de definir el porcentaje de adición de módulos que se realizará.⁵

EFFECTOS SECUNDARIOS EN LA ADICIÓN DE MÓDULOS

Dentro de las complicaciones de la adición de módulos nutricionales a la fórmula se encuentran

la malabsorción y/o incremento del volumen de las evacuaciones. La frecuencia y volumen de las evacuaciones debe ser monitoreada y documentada. Las evacuaciones acuosas con test positivo de sustancias reductoras implican signos de malabsorción de hidratos de carbono. De forma similar, la estatorrea se traduce en malabsorción de lípidos. Otros signos que deben vigilarse ante una elevada osmolaridad de las fórmulas son la presencia de vómito, distensión abdominal y cambio en las características de las deposiciones.^{4,70}

La mayoría de los lactantes toleran el incremento de hidratos de carbono de manera adecuada. Sin embargo, los niños prematuros que reciben ciertos medicamentos como esteroides pueden presentar relativa intolerancia a la glucosa. Las mediciones de glucosa periódicas pueden ser recomendables para valorar los incrementos de los módulos nutricionales. En pacientes con compromiso respiratorio los módulos de hidratos de carbono deben ser añadidos con precaución ya que su cociente respiratorio (el cual se define como la proporción entre el dióxido de carbono producido y el oxígeno consumido); es elevado, por lo que su metabolismo incrementa la producción de dióxido de carbono.⁷¹ En estos casos, se debe monitorizar a través de una gasometría para la progresión de los hidratos de carbono en su fórmula.⁷⁰

CONCLUSIÓN

Proporcionar un adecuado aporte energético es vital para tener un buen estado nutricional en los pacientes pediátricos. El uso de módulos nutricionales es una herramienta útil que se sigue utilizando para cubrir las necesidades energéticas y nutricionales específicas en situaciones y enfermedades que comprometen el estado nutricional de los niños y que no cuentan con fórmulas comerciales especializadas. Es importante que al enriquecer una fórmula no se pierda de vista el equilibrio entre los macros y micronutrimen-

tos individualizando el caso de cada paciente. Así mismo es necesario un monitoreo estrecho que incluya valoración nutricional, estado de hidratación y sintomatología en los pacientes en quienes se administran fórmulas enriquecidas con módulos.

Conflictos de interés

Los autores declararán no tener ningún conflicto de interés con la industria alimentaria ni con las marcas comerciales mencionadas en este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Pedrón-Giner C, Moreno-Villares JM, Dalmau-Serra J, et al. Fórmulas de nutrición enteral en pediatría. *An Pediatr Contin*. 2011; 9(4):209-23.
2. Secretaría de Salud (SSA). Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994, Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. Ciudad de México: SSA.
3. Davis A, Baker S. The use of modular nutrients in pediatrics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996; 20(3):228-36. Doi: 10.1177/0148607196020003228. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996;20(4):305.
4. Pereira-da-Silva L, Pitta-Grós M, Virella D, et al. Osmolality of elemental and semi-elemental formulas supplemented with nonprotein energy supplements. *J Hum Nutr Diet*. 2008; 21(6): 584-90. Doi: 10.1111/j.1365-277X.2008.00897.x.
5. Moreno-Villares JM, Oliveros-Leal L, Galiano-Segovia MJ. Cómo enriquecer la alimentación del lactante: uso de los módulos nutricionales. *Acta Pediatr Esp*. 2003; 61(8): 406-12.
6. Simone L. Enteral Nutrition. Chapter 19. En: Queen-Samour P, King K, editores. *Pediatric Nutrition*. 4a edición. Sudbury: Jones & Barlett Learning; 2012. p. 401.
7. Steele JR, Meskell RJ, Foy J, et al. Determining the osmolality of over-concentrated and supplemented infant formulas. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(1):32-7. Doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01286.x.
8. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 5ª edición. Madrid, España: Ergon; 2021.
9. Bello-Pérez LA, Sánchez-Hernández L, Moreno-Damían E, et al. Laboratory scale production of maltodextrins and glucose syrup from banana starch. *Acta Cient Venez*. 2002; 53 (1):44-8.
10. Hofman DL, van Buul VJ, Brouns FJ. Nutrition, Health, and Regulatory Aspects of Digestible Maltodextrins. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(12):2091-100. Doi: 10.1080/10408398.2014.940415.
11. Livesey G, Tagami H. Interventions to lower the glycemic response to carbohydrate foods with a low-viscosity fiber (resistant maltodextrin): meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 114-25. Doi: 10.3945/ajcn.2008.26842.
12. Greer F, Sicherer S, Burks A, et al. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics*. 2008; 121 (1):183-91. Doi: 10.1542/peds.2007-3022.
13. Agostoni C, Brunser O. *Issues in Complementary Feeding*. Basel: S. Karger AG;2007.
14. Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition*. 2007;23(1):23-8. Doi: 10.1016/j.nut.2006.10.003.
15. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516-554.
16. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119-32. Doi: 10.1097/MPG.0000000000001454.
17. Klerks M, Bernal MJ, Roman S. Infant Cereals: Current Status, Challenges, and Future Opportunities for Whole Grains. *Nutrients*. 2019;11(2):473. Doi: 10.3390/nu11020473.
18. Yu JK, Moon YS. Corn Starch: Quality and Quantity Improvement for Industrial Uses. *Plants (Basel)*. 2021;11(1):92. Doi:10.3390/plants11010092.
19. Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, et al. Glycogen Storage Disease Type Ia: Current Management Options, Burden and Unmet Needs. *Nutrients*. 2021;13(11):3828. Doi: 10.3390/nu13113828.
20. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1. Doi: 10.1038/gim.2014.128
21. Della Pepa G, Vetrani C, Lupoli R, Massimino E, et al. Uncooked cornstarch for the prevention of hypoglycemic events. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(12):3250-63. Doi: 10.1080/10408398.2020.1864617.

22. Murray, R.D. Savoring Sweet: Sugars in Infant and Toddler Feeding. *Ann Nutr Metab.* 2017; 70: 38–46.
23. Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):681-96.
24. Gugliucci A, Rodríguez-Mortera R. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. *Rev Méd Urug.* 2020; 36(4): 418-30. Doi: 10.29193/RMU.36.4.10.
25. Saraiva A, Carrascosa C, Ramos F, et al. Agave Syrup: Chemical Analysis and Nutritional Profile, Applications in the Food Industry and Health Impacts. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7022.
26. Yamamura R, Inoue KY, Nishino K, et al. Intestinal and fecal pH in human health. *Front. Microbiomes.* 2023; 2:1192316. Doi: 10.3389/frmbi.2023.1192316
27. Codex Alimentarius Commission. Standards for infant formulas and formulas for special medical purposes intended for infants: Codex Stan 72-1981 [Internet]. FAO/OMS; 1981 [Revisado 2007, citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS_072e.pdf.
28. Fomon AJ, Ziegler EE. Carga renal de Solutos. En: Fomon SJ. *Nutrición del lactante.* Madrid: Mosby/Doyma libros; 1995. p. 90-101.
29. Organización mundial de la salud. Estrategia mundial del lactante y del niño pequeño. Ginebra, Suiza: Organización mundial de la salud; 2003.
30. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1-265.
31. Paxson CL Jr, Adcock EW 3rd, Morriss FH Jr. Osmolalities of infant formulas. *Am J Dis Child.* 1977;131(2):139-41. DOI:10.1001/archpedi.1977.02120150021002.
32. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12(7):3760. Doi:10.2903/j.efsa.2014.3760
33. Francis DK, Smith J, Saljuqi T, et al. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(5):CD001914. Doi: 10.1002/14651858.CD001914.pub2.
34. Ren Q, Li K, Sun H, Zheng C, et al. The Association of Formula Protein Content and Growth in Early Infancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(11):2255. Doi: 10.3390/nu14112255.
35. Germán-Díaz M, Moreno-Villares JM, Dalmau-Serra J. Y ahora, si es preciso aumentar el contenido en energía y nutrientes en la alimentación de un lactante, ¿qué debo emplear? *Acta Pediatr Esp.* 2014; 72 (9): 195-201.
36. Lin YH, Hsu YC, Lin MC, et al. The association of macronutrients in human milk with the growth of preterm infants. *PLoS One.* 2020;15(3): e0230800. Doi: 10.1371/journal.pone.0230800.
37. Adamkin DH. Use of human milk and fortification in the NICU. *J Perinatol.* 2023;43(5):551-59. Doi: 10.1038/s41372-022-01532-0.
38. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr.* 2019;7: 76. Doi: 10.3389/fped.2019.00076.
39. Hair AB, Scottoline B, Good M. Dilemmas in human milk fortification. *J Perinatol.* 2023;43(1):103-107. Doi: 10.1038/s41372-022-01502-6.
40. Picaud JC, Vincent M, Buffin R. Human Milk Fortification for Preterm Infants: A Review. *World Rev Nutr Diet.* 2021; 122: 225-47. Doi: 10.1159/000514744.
41. Brown JV, Lin L, Embleton ND, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 3;6(6):CD000343. Doi: 10.1002/14651858.CD000343.pub3.
42. Gu X, Shi X, Zhang L, et al. Evidence summary of human milk fortifier in preterm infants. *Transl Pediatr.* 2021;10(11):3058-67. Doi: 10.21037/tp-21-476.
43. Villalpando-Hernández S, Villalpando-Carrión S. Utilidad de los sucedáneos de la leche humana, Capítulo 3. En: Miller K, editor. *Prácticas modernas de la alimentación infantil 2ª edición.* México: Productos Gerber;2001. p.82.
44. Łoś-Rycharska E, Kierszewicz Z, Czerwionka-Szaflarska M. Medium chain triglycerides (MCT) formulas in paediatric and allergological practice. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(4):226-31. Doi: 10.5114/pg.2016.61374.
45. Valenzuela A, Nieto MS. Docosahexaenoic acid (DHA) in fetal development and in infant nutrition. *Rev Med Chil.* 2001;129(10):1203-11.
46. Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients.* 2011;3(5):529-54. Doi: 10.3390/nu3050529.
47. Yang Q, Welch CD, Ayers K, et al. Early enteral fat supplementation with microlipid and fish oil in the treatment of two premature infants with shortbowel. *Neonatology.* 2010;98(4):348-53. Doi:10.1159/000316067.
48. Yang Q, Ayers K, Chen Y, et al. Early enteral fat supplement and fish oil increases fat absorption in the premature infant with an enterostomy. *J Pediatr.* 2013, 163(2): 429-34. Doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.056.
49. Nimbkar S, Leena MM, Moses JA, et al. Medium chain triglycerides (MCT): State-of-the-art on chemistry, synthesis, health benefits and applications in food industry. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2022;21(2):843-67. Doi: 10.1111/1541-4337.12926.
50. Lee YY, Tang TK, Chan ES, et al. Medium chain triglyceride and medium-and long chain triglyceride: metabolism, production, health impacts and its applications-a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(15):4169-85. Doi: 10.1080/10408398.2021.1873729.

51. Jadhav HB, Annapure US. Triglycerides of medium-chain fatty acids: a concise review. *J Food Sci Technol*. 2022;1-10. Doi: 10.1007/s13197-022-05499-w.
52. Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology*. 2012;45(3):91-102.
53. Lai Y, Yu T, Qiao XY, et al. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by double-balloon enteroscopy and treated by medium-chain triglycerides: case report. *J Med Case Rep*. 2013; 7:19. Doi: 10.1186/1752-1947-7-19.
54. Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G, et al. Malnutrition in Pediatric Chronic Cholestatic Disease: An Up-to-Date Overview. *Nutrients*. 2021;13(8):2785. Doi: 10.3390/nu13082785.
55. Desai AP, Guvenc BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(4):241-5. Doi: 10.1055/s-0029-1216389.
56. Campos-Costa F, Mateus JE, Fonseca J. Effect of medium-chain triglycerides in chylothorax composition. *Postgrad Med J*. 2020;96(1131):57. Doi: 10.1136/postgrad-medj-2019-136878.
57. Watanabe S, Tsujino S. Applications of Medium-Chain Triglycerides in Foods. *Front Nutr*. 2022; 9:802805. Doi: 10.3389/fnut.2022.802805.
58. Liu YmC, Wang HS. Medium-chain Triglyceride Ketogenic Diet, An Effective Treatment for Drug-resistant Epilepsy and A Comparison with Other Ketogenic Diets. *Biomed J*. 2013; 36:9-15. Doi: 10.4103/2319-4170.107154.
59. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:33-6.
60. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):473. Doi:10.21037/atm.2018.10.57.
61. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):23-37. Doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.001.
62. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: narrowing the terminology gap. *Pharmacotherapy*. 2003;23(9):1085-6.
63. Srinivasan L, Bokinić R, King C, et al. Increased osmolality of breast milk with therapeutic additives. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):F514-7. Doi: 10.1136/adc.2003.037192.
64. Johnston M, Landers S, Noble L, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129: 827-41. Doi: 10.1542/peds.2011-3552.
65. De Abreu J, López E, Dini E. Osmolality of products and formulas for nutritional therapy. *Invest Clin*. 2009; 50(4): 433-45.
66. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2): F166-9. Doi: 10.1136/adc.2011.300492.
67. Salvia G, De Vicia B, Manguso F, et al. Effect of intragastric volume and osmolality on mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(6):1725-32. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03865.x.
68. Ellis ZM, Tan HSG, Embleton ND, Sangild PT, van Elburg RM. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3):F333-F340. Doi: 10.1136/archdischild-2018-315946.
69. Shaw V, McCarthy H. Nutritional assessment, dietary requirements, feed supplementation. En: Shaw V, editor. *Clinical Paediatric Dietetics 3a edición*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. pp. 3–20.
70. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, et al. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(3):250-69. Doi: 10.1097/00005176-200403000-00006.
71. González-Islas D, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, et al. The effects of a low-carbohydrate diet on oxygen saturation in heart failure patients: a randomized controlled clinical trial. *Nutr Hosp*. 2017;34(4):792-98. Doi: 10.20960/nh.784.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2964>

The overwhelming problem of childhood cancer in Mexico.

El abrumador problema del cáncer infantil en México

Roberto Rivera Luna,^{1,2} Alberto Olaya Vargas,^{1,2} Liliana Velazco Hidalgo,¹ Rocío Cárdenas Cardós,^{1,2} Cesar Galván Díaz,¹ Jesús Ponce Cruz,² Jimena García Vicera,¹ Yadira Melchor Vidal²

Abstract

Childhood cancer is the second cause of mortality of the population between 4 and 15 years. More than 20 million new cases of cancer in the world are expected by the year 2025, and 80% of the load will be on countries of low to middle income. In the past two decades, significant changes have been observed in patterns of incidence, prevalence, survival, and childhood cancer mortality in Mexico.

An extensive review of all the published studies in Mexico by various health institutions revealed a steady 18-year trend of 150 new cases/million/year. The prevalence showed that acute leukemias constitute a 50% of all childhood cancer cases, followed by lymphoma (Hodkin and non-Hodgkin), and primary malignant brain tumors. A significant survival rate was observed in 8 thousand children with acute lymphoblastic leukemia with an overall 5-year survival rate of 62%, with a range of 45 to 73%. The national mortality rate for all types of cancer was 5.2/100,000/year, which is higher than what is reported in most middle-income countries. In the face of the current results, the need arises to modify how we approach this group of diseases by integrating a socio-educational healthcare of the Mexican children who are currently treated under unfavorable conditions. The current sanitary authorities must be aware of the importance of the transmission and adjustment of the care received by children with these diseases at a national level, to be in line with international standards.

KEYWORDS: Childhood Cancer, Morbidity, Mortality, leukemia, lymphoma.

Resumen

El cáncer infantil es la segunda causa de mortalidad en la población de 4 a 15 años. Para el año 2025 se esperan más de 20 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, y el 80% de la carga corresponderá a países de ingresos bajos y medios. En las últimas dos décadas en México, se han observado cambios significativos en los patrones de incidencia, prevalencia, supervivencia y mortalidad por cáncer infantil. Una revisión exhaustiva de todos los estudios publicados en México por diversas instituciones de salud reveló una tendencia en los últimos 18 años que reporta 150 casos nuevos/millón/año. La prevalencia mostró que las leucemias agudas constituyen el 50% de todos los casos de cáncer infantil, seguidas del linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) y los tumores cerebrales malignos primarios. Se observó una tasa de supervivencia significativa en 8 mil niños con leucemia linfoblástica aguda a 5 años de 62%, con un rango de 45 a 73%. La tasa nacional de mortalidad por todos los tipos de cáncer fue de 5.2/100,000/año, que es superior a la reportada en la mayoría de los países de ingresos medios. Ante los resultados actuales, surge la necesidad de modificar la forma de atender este grupo de enfermedades integrando una atención socioeducativa a la niñez mexicana que actualmente es atendida en condiciones desfavorables. Las autoridades sanitarias actuales deben estar conscientes de la importancia de la adecuar la atención que reciben los niños con estas enfermedades a nivel nacional, para estar acorde a los estándares internacionales.

PALABRAS CLAVE: Cáncer infantil, morbilidad, mortalidad, leucemia, linfoma.

¹ Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, SS. CDMX.

² Centro Médico ABC. CDMX.

Received: 25 June 2024

Accepted: 02 Septiembre 2024

Correspondence

Roberto Rivera Luna
riveraluna@yahoo.com

This article should be cited as: Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velazco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Galván-Díaz C, Ponce-Cruz J, García-Vicera J, Melchor-Vidal Y. The overwhelming problem of childhood cancer in Mexico. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 503-510.

INTRODUCTION

Childhood cancer is an important global public health problem, especially in low and middle-income countries (LMIC). The main challenges that emerge from limited hospital infrastructure and resources are diagnosis and treatment. According to different international sources, 400,000 new cases of children (0-19) with this disease are estimated to be diagnosed every year in the future.¹

Cancer in the Mexican pediatric population is a public health problem, because its incidence, prevalence, and mortality are a challenge to the health system. We currently know that the incidence in LMIC is growing, and very soon these countries will be even more challenged regarding diagnosis and care of this vulnerable population.² Researchers in LMIC have been recently studying this biological phenomenon, highlighting the importance of implementing and projecting improvements in the educational programs of family doctors and pediatricians, opening pediatric oncology residencies, and training specialized nursing staff and paramedic personnel, to optimize the health care provided to children with this disease.

The mortality rate of childhood cancer at a global scale, and especially in Mexico, could be reduced if prevention or early detection were possible systematically. Seventy-five percent of childhood malignant neoplasms are curable with therapeutic managements, including surgeries, radiotherapy, chemotherapy, and molecular therapy currently available in high-income countries. However, the knowledge about prevention and early detection in LMIC is limited. This situation is due to the restriction of financial and technical resources, and the limited epidemiological knowledge of these countries.

Undoubtedly, prevention and early detection require specialists in the field, besides the close

participation of the local and federal healthcare services, to ensure that family doctors and the pediatricians are aware of these growing health problems. The approach to this must be through sharing knowledge between epidemiologists and pediatricians specialized in oncology and hematology, with the implementation of continuous medical education programs for family doctors, and for the population in general. With these modifications, pathological entities which are susceptible of early detection will be identified more efficiently, benefitting the community and the patients.

One of the functions of the childhood cancer early detection campaigns is to promote the timely and precocious diagnosis, but also prevention in the few cases where pediatric oncology norms can be issued. However, it is also important to reduce the elevated financial costs by educating the general population. In countries like Mexico, the problem of childhood health and cancer is one of the underdevelopments which are necessary to solve. It is likely that at some point, the solution for this problem will be found, especially in the open population, with the recent creation of "IMSS-Bienestar" (IMSS-Wellbeing).

The Mexican population is of 130 million people, according to the last census by the National Institute of Statistics, Geography, and Informatics (INEGI).³ Forty-three percent of the population are under 18 years, situation which makes the federal health authorities consider childhood cancer as a national healthcare problem, because the incidence of cancer in children under 18 years in Mexico is of 150 cases per million/year.⁴ With these numbers, it is possible to conclude that there were 7,686 new cases of children under 18 in the year 2021 in the open population, and that therefore, the theoretical accumulated number increases every year.⁴⁻⁶ These numbers show a trend that is out of proportion with respect to the number of specialists, who can hardly meet this growing demand.



It is fundamental to know the metrics to understand the magnitude of the childhood cancer problem. Mexico has an area of 2 million square meters, and a GDP of 4%, from which only 0.29% is allotted for research related to health, cancer included. According to the World Bank,⁷ Mexico is among the 15 biggest world economies, and it is the second in Latin America, it has an income per capita of 4,400 American dollars/year, and only 120 doctors and 190 nurses per 100,000 inhabitants. Additionally, there are 390 pediatric oncologists, and fewer than 150 pediatric hematologists, registered in the Oncology Mexican Council in all the country. However, the geographical distribution isn't a harmonious and strategic one, especially if we consider that 201 pediatric oncologists are based in the Mexican Institute of Social Security (*IMSS*), Institute of Security and Social Services for State Workers (*ISSTE*), Secretariat of National Defense (*SEDENA*), Mexican Oil (*PEMEX*), and Secretariat of the Navy (*SEMAR*), while the remaining 189 specialists are tending to the integral care of the open population.

There are currently 58 hospitals dedicated to the care of children with cancer. These hospitals are part of the so-called Wellbeing System, from Tijuana in *Baja California* (north), to Merida in *Yucatán* (south). So, a uniform regional distribution of hospitals must be aimed at, as part of the plans of the health sector, to be able to better care for this population. On the other hand, the participation of the private sector in the healthcare of these children is minimal.

The prevalence of cancer in Mexico reveals that 5% of all the malignant diseases in the general population⁸ occur in people under 18 years, probably a higher rate than that of industrialized countries. However, despite the low prevalence of these diseases in the context of cancer in the general population, the notion that there are more than 33 million Mexicans under 18 years cannot be overlooked, making this an important health problem.⁹

Current situation of cancer healthcare from the perspective of the health system

Pediatric cancer (ages 0-18) is on the healthcare state agenda as one of its priority activities. The functions of the health system for the care of childhood cancer were organized in Mexico since 2005-2019, so it has been possible to analyze the situation and estimate the challenges and gaps in the offer and demand of services. The objective was to analyze the offer, the demand, and the use of services for childhood cancer, the treatment results, and the total rate of survival and mortality¹⁰ in the population covered by the Health Secretariat.

There are specific policies for the care of childhood cancer which have been implemented through the National Center for Childhood and Adolescence (*CENSIA*), and the Childhood and Adolescence Cancer Program.⁶ This program is closed since 2019.

The *Imss-Bienestar* System was created to treat catastrophic diseases, among them childhood cancer.¹¹ This initiative will be federally funded with resources for investing in human capital, financing, equipment, and training. The General Health Council, the Economic Analysis Unit, the General Board of Directors for Planning and Development, Quality and Education in Health and Epidemiology, will be collaborating on this task.

The oncological services and healthcare for the open population is provided by 54 certified hospitals, whose productivity, according to data from the Health Secretariat, is of 7,500 new patients yearly. The service is provided through treatments specific to each institution, however, the treatments of choice are not always available all of them, due to an intermittent lack of supply of oncological medications at a national level. Currently, there is no standardized action plan, but in the year 2023, the development of

new protocols started to treat both children and adults, in an open health system.

As for the specialized staff, the numbers show important gaps between Mexico and the United States, for example with the Children's Oncology Group¹² in the U.S., which can serve as a lead to create in Mexico a national cooperation group that would benefit Mexican children with cancer, by establishing specific and technically robust metrics, to allow finding unmet needs in specialized centers and professional staff.

EPIDEMIOLOGY

Childhood cancer was not one of the 10 main causes of mortality in the pediatric population in Mexico for 4 decades. Therefore, it was not considered a public health problem. However, in less than 2 recent decades there have been extremely significant changes in the patterns of incidence, prevalence, survival, and childhood cancer mortality. These epidemiological transitions have put cancer as the second cause of death among children between 4 and 15 years.¹³

The overall survival for childhood cancer in Mexico can give us an idea of the magnitude of the disease: **(Figures 1 and 2).**

The thorough information from the National Cancer Registry of the Mexican population between 0 and 18 years is necessary for a better development of the healthcare programs.⁴ The necessity of a registration of childhood cancer tumors is a must to develop good health practices. This is already done in high-income countries, but it is limited in low and middle-income countries. This way, we can see that Mexico is among the countries with higher incidence of childhood cancer at a global scale.

The incidence of childhood cancer between 0 and 18 years is 150/million/year, with acute leukemia standing out with 50%¹⁴ of the child-

hood malignant diseases. This implies the continuous development of new state/national institutions for these patients, and the training of medical and paramedical human resources. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of the United States¹⁵ report that the age-adjusted incidence rate rose every year between 2003 and 2014, with 173.7 cases/million in 2014 in ages between 0-19. This measurement has been done in Mexico through the General Directorate of Epidemiology⁴ since 2010. Undoubtedly, in the past 20 years, these tools have become specialized axes aiming at synchronization, standardization, and medical care for Mexican childhood cancer patients in the open healthcare system. Independently of other branches of the healthcare system, like IMSS¹⁶ and ISSSTE.

The mortality of children between 0 and 18 years in Mexico is high in comparison with that of some countries, included industrialized countries.¹⁷⁻¹⁹ **Table 1**

To understand the greater Mexican health situation, we must outline the current children's healthcare, starting from 2019. It is now a different healthcare system which has brought changes to a previous childhood cancer national program.²⁰ Years back, we had 60 accredited hospitals at a national level which had a pediatric oncology department. Nearly 28% of the medical institutions in Mexico which were previously certified have lost their accreditation for childhood cancer treatment, which is a consequence of the decrease of funding by the state/federal government, the national scarcity of chemotherapy, and the overwhelming incidence, mortality, and financial cost of the COVID-19 pandemic in the general population. All these factors have had a negative impact on the services provided for the treatment of childhood cancer, mainly for patients who are in the social healthcare system, which treats 50% of all the children with cancer in Mexico.

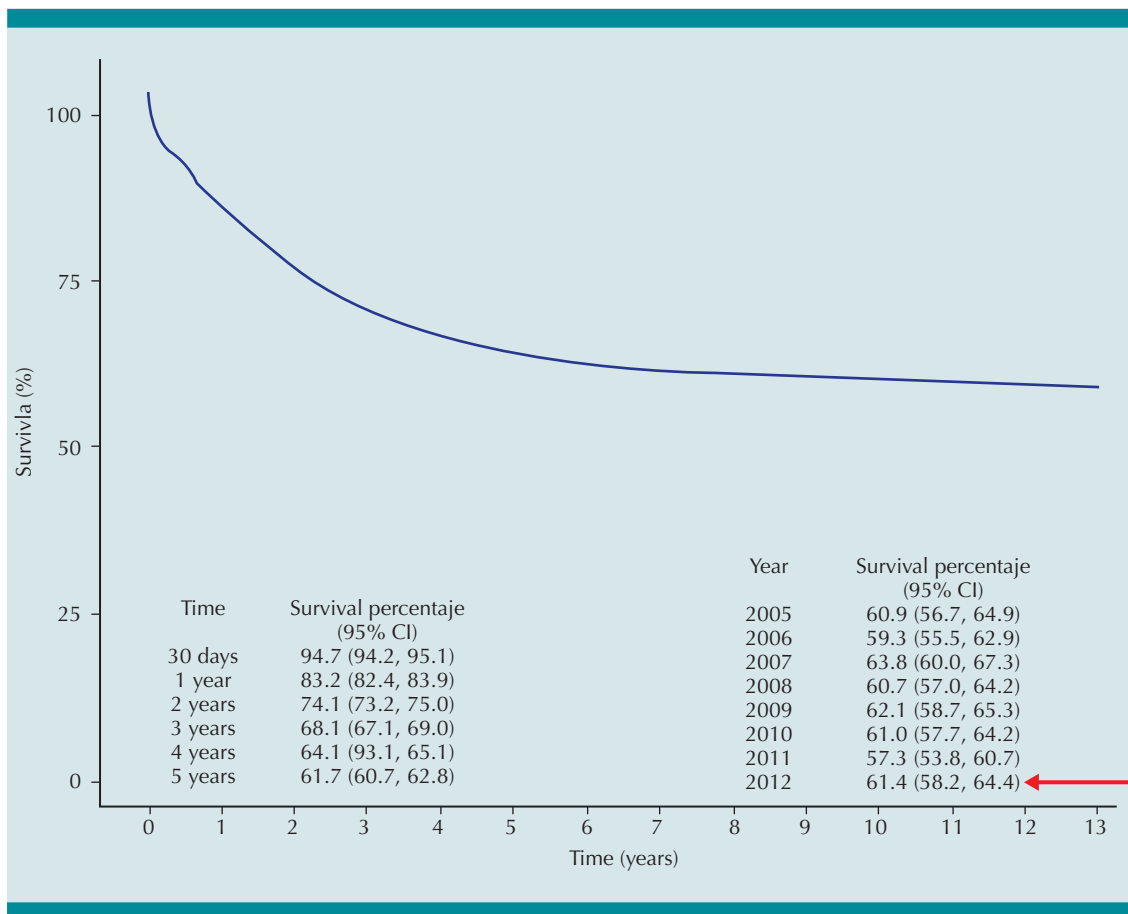


Figure 1. Supervivencia general a 5 años entre 8,977 niños con LAL* tratados bajo el Seguro Popular para financiar tratamientos de alto costo, 2005 – 2019.

*ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia

The aforementioned causes a high rate of abandonment at a national level. In the states of the south, such as Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Quintana Roo, Veracruz, and Tabasco, as well as in center states like Michoacán, and other northern states, the rate of abandonment is 50% in the first three months after cancer diagnosis, especially in the southern states.²¹

It is necessary to highlight the problematic outcome that is happening in middle-income countries such as Mexico,²²⁻²³ where childhood cancer, from the perspective of healthcare, can-

not get past the responsibility that parents and government face after the COVID-19 pandemic, the unemployment rate, and consequently, all the sociodemographic difficulties related with this subject.

Recent findings reveal that some childhood cancers have similar biological origins, independently of their country of origin. According to current data from the U.S.,²⁴ almost 50% of the children with cancer have leukemia, and Hispanic/Latino children are the ones with the highest incidence, with shared biological

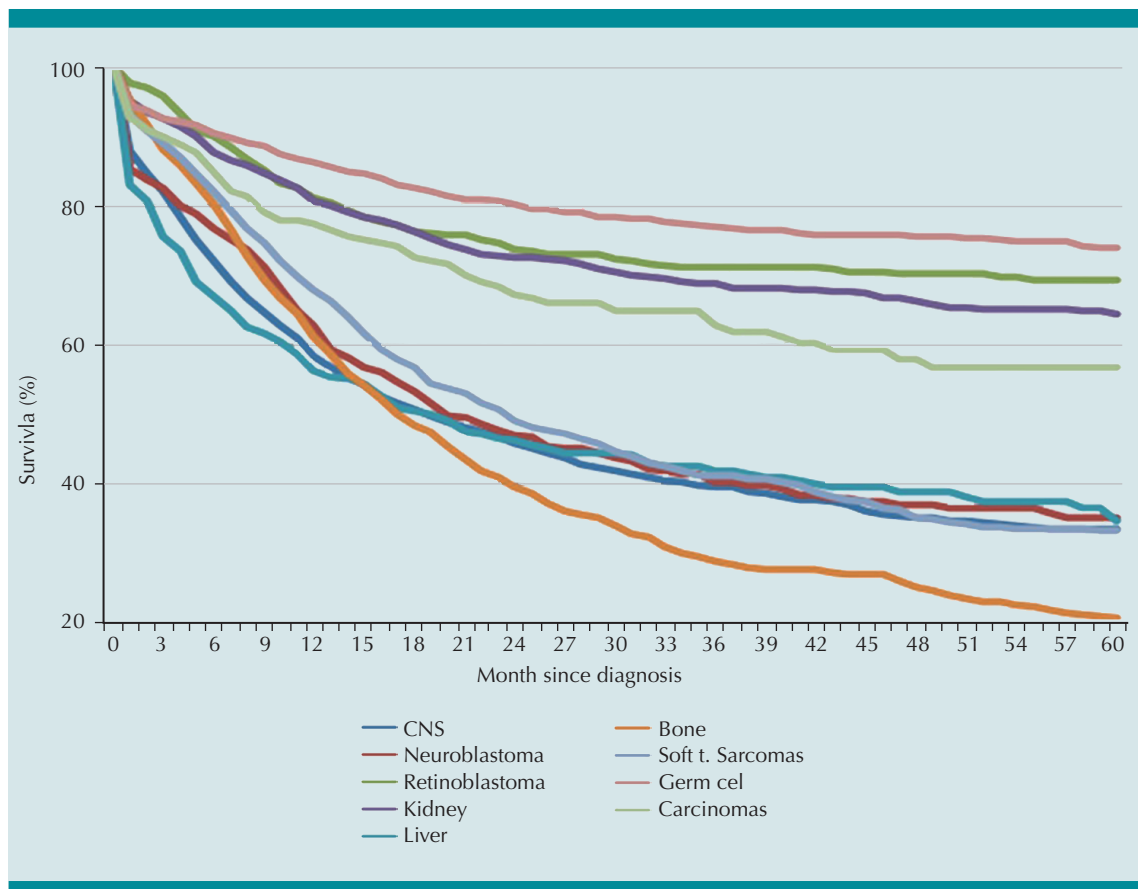


Figure 2. Overall 5-year survival in Mexican children with cancer (2019)⁴

Table 1. Childhood cancer mortality trend (standardized mortality rate)¹⁹

Country	Boys	Girls
Mexico	5.2	4.6
United States	2.5	2.2
Canada	2.6	2.14
Puerto Rico	1.2	1.7
Uruguay	2.7	2.6
Panama	4.2	4.6

characteristics, and bad response to treatment, leading to high mortality. This number is similar in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia.²⁵ Therefore, we consider that these findings are mostly related to ethnicity and a

particular biological substrate found in Hispanic and Mexican children.²⁶

Many negative factors have an impact of the results obtained with Mexican children with cancer,²⁷ and this causes mortality to be higher than in most middle-income countries.²⁸ The main factors are poverty, illiteracy, children who belong to ethnic groups which are not mixed, unemployed parents, social inequality, malnutrition, large family groups, long distances between certified hospitals, lack of means of transportation, and scarcity of chemotherapy.

Finally, we consider that Mexico has a real load of childhood cancer,²⁹ however, Mexico is not

the exception, the problem is worrying at a global scale, especially in developing countries. To solve this issue, the Mexican federal government has established several key initiatives to support the accreditation of hospitals for the treatment of childhood cancer, such as the promotion of treatment guidelines, the availability of medication used in chemotherapy, the creation of a National Registration of Childhood Cancer, the supply of equipment to pediatric oncology medical units, and the promotion of training programs in pediatric oncology, which have become an effective way of standardizing and improving the study programs of specialists. Only with the effort of Mexican healthcare professionals and the Federal Government will these actions improve results for all Mexican children.

REFERENCES

1. Childhood Cancer. World Health Organization (WHO) 2021. <https://www.who.int/initiatives/the-global-initiative-for-childhood-cancer> (accessed May 14, 2024).
2. Bella S., Michael J., McNeil., Linh T.D, D Pham, Linh T, Yichen Chen et al. Treatment-Related Mortality in Children with Cancer in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*. Volume 24, 9, 2023, 996-967
3. 977. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00318-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00318-2)
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) <https://www.inegi.org.mx/app/indicadores/?t=18&ag=31#D18> (accessed April 29, 2024).
5. Registro de Cáncer de Niños y Adolescentes. Dirección General de Epidemiología. gob. mx. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf (accessed January 12, 2024)
6. Monárrez-Espino J, Romero-Rodríguez L, Escamilla-Asiain G, Ellis-Irigoyen A, Cubría-Juárez MDP, Sematimba D, et al. Survival estimates of childhood malignancies treated at the Mexican telethon pediatric oncology hospital. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Feb;6(2):e1702. doi: 10.1002/cnr2.1702. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36054813; PMCID: PMC9939997.
7. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Programa de Cáncer Infantil. <https://www.gob.mx/salud/censia/acciones-y-programas/programa-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia> (accessed March 23, 2024)
8. World Bank. <https://www.worldbank.org/en/country/mexico/overview>, 2022. (accessed June 7, 2024)
9. Union for International Cancer Control. GLOBOCAN 17 December 2020. New Global Cancer Data. <https://www.uicc.org> (accessed February 2, 2024).
10. Advancing the Development of National Childhood Cancer-Care Strategies in Latin America. Evidence Brief. Denburk A, Wilson MG, Gupta S, Kutluk T, Torode J. Merit Reviewers: Antillon KF, Rodriguez-Galindo C, Nunez C, Rivera-Luna R. McMaster Health Forum, McMaster University. 2015. ISSN 1925-2242, e 1925-2250.
11. Seguro Popular. Fondo de gastos catastróficos en niños con cáncer <https://www.gob.mx/salud/prensa/2018>.
12. IMSS/Bienestar. <https://ciep.mx/imss-bienestar-estimacion-del-impacto-presupuestario/2023>
13. Maura O'Leary, Mark Krailo, James R Anderson, et al. Children's Oncology Group. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. *Semin Oncol*. 2008 Oct;35(5):484-93. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.07.008. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2008.07.008
14. Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes. <https://es.scribd.com/doc/238280102/Mexico-2011> (accessed June 5, 2024)
15. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, et al. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Feb;34(1):43-50.
16. Siegel D, Li J, Henley J, Wilson RJ, Buchanan N; Tai E. et al. Geographic Variation in Pediatric Cancer Incidence-United States, 2003–2014. *Weekly / June 29, 2018/67(25);707–713*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a2.htm/childhood%20cancer%20incidence>. (accessed on 2 junio 2024)
17. Juntos contra el cáncer infantil | Instituto Mexicano del Seguro Social. <https://www.gob.mx/imss/articulos/juntos-contra-el-cancer-infantil> 2023. (accessed May 12, 2024)
18. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. *PLoS Med*. 2014 Jun 17;11(6):e1001656. doi: 10.1371/journal.pmed.1001656. PMID: 24936984; PMCID: PMC4061014.
19. Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Touchton M, McDonald T, Blofield M, Avila Burgos L, et al. Setbacks in the quest for universal health coverage in Mexico: polarized politics, policy upheaval, and pandemic disruption. *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):731-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00777-8. Epub 2023 Aug 7. Erratum in: *Lancet*. 2023 Dec 2;402(10417):2076. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02651-X. PMID: 37562419.
20. Malvezzi M, Santucci C, Aliandro G, Carioli G, Boffetta P, Braga K et al. Childhood cancer mortality in the Americas and Australasia; an update to 2017. *Cancer* 2021;127:3445-3456. Doi 10.1002/ener.33642.
21. Cerecero-García D, Macías-González F, Muñoz-Aguirre P, Huerta-Gutierrez R, Zapata M, Rivera-Luna R, et al. Impact of Fee For Service on the Efficiency and Survival of Seguro Popular's Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexico. *JCO Glob Oncol*. 2024 May;10:e2300060. doi: 10.1200/GO.23.00060. PMID: 38754053.

22. Rivera-Luna R, Galvan-Diaz C, Velasco-Hidalgo L. Demographic Factors that Impact the Prognosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Middle-income country. *European J Pediatric Oncology* 2024 In press.
23. Rivera-Luna R, Perez-Vera P, Galvan-Diaz C, Velasco-Hidalgo L, Olaya-Vargas A, Cardenas-Cardos R, et al. Triple-hit explanation for the worse prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia among Mexican and Hispanic children. *Front Oncol.* 2022 Nov 30;12:1072811. doi: 10.3389/fonc.2022.1072811. PMID: 36531028; PMCID: PMC9747921.
24. Zapata-Tarrés M, Balandrán JC, Rivera-Luna R, Pelayo R. Childhood Acute Leukemias in Developing Nations: Successes and Challenges. *Curr Oncol Rep.* 2021 Mar 23;23(5):56. doi: 10.1007/s11912-021-01043-9. PMID: 33755790.
25. Schraw JM, Peckham-Gregory EC, Hughes AE, Scheurer ME, Pruitt SL, Lupo PJ. Residence in a Hispanic Enclave Is Associated with Inferior Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 2;18(17):9273. doi: 10.3390/ijerph18179273. PMID: 34501862; PMCID: PMC8430860.
26. Zapata-Tarrés M, Balandrán JC, Rivera-Luna R, Pelayo R. Childhood Acute Leukemias in Developing Nations: Successes and Challenges. *Curr Oncol Rep.* 2021 Mar 23;23(5):56. doi: 10.1007/s11912-021-01043-9. PMID: 33755790
27. Moreira DC, González-Ramella O, Echavarría Valenzuela M, Carrillo AK, Faughnan L, Job G, Chen Y, et al. Evaluation of factors leading to poor outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in Mexico: a multi-institutional report of 2,116 patients. *Front Oncol.* 2023 Sep 18;13:1255555. doi: 10.3389/fonc.2023.1255555. PMID: 37790759; PMCID: PMC10544893.
28. Kehm RD, Spector LG, Poynter JN, Vock DM, Altekruze SF, Osypuk TL. Does socioeconomic status account for racial and ethnic disparities in childhood cancer survival? *Cancer.* 2018 Oct 15;124(20):4090-4097. doi: 10.1002/cncr.31560. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30125340; PMCID: PMC6234050.
29. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Olaya-Vargas A, Finkelstein-Mizrahi N, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jun;64(6). doi: 10.1002/pbc.26366. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27905680..



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2838>

Consideraciones básicas de bioseguridad para la elaboración de protocolos de investigación biomédica en el Instituto Nacional de Pediatría, México

Biosafety basic principles for writing a biomedical research protocol for the Instituto Nacional de Pediatría, México.

Juan Luis Chávez Pacheco,^{1,2} Sandra Elena Ramos Ángeles,^{1,3} José Antonio Velázquez Aragón,^{1,4} Adriana Reyes León,^{1,5} Saúl Gómez Manzo,^{1,6} Luz Belinda Ortiz Alegría,^{1,7} Sara Elva Espinosa Padilla,^{1,8} Roberto Enrique Jaloma Avendaño,^{1,9} Joaquín Priego y Romo,^{1,10} Karla Carvajal Aguilera^{1,11}

Resumen

La realización de investigación biomédica, es fundamental tanto en el área clínica como de la investigación; entraña una serie de peligros para las personas involucradas en estas actividades. Estos riesgos pueden ser riesgos biológicos, químicos y radiológicos. Los riesgos pueden ser mitigados o controlados con protocolos y recomendaciones adecuados. En esta guía se muestran de manera sencilla las principales medidas y consideraciones que un investigador debe conocer y observar para poder hacer una correcta evaluación de riesgos inherentes a las actividades implicadas en su protocolo. Por ende, es esencial implementar las medidas que aseguren la salud e integridad de las personas involucradas en dicho protocolo, quienes puede ser participantes o no.

PALABRAS CLAVE: Bioseguridad, riesgo biológico, riesgo químico, riesgo radiológico.

Abstract

Conducting biomedical research is essential in both the clinical and research areas; It entails a series of dangers for people involved in these activities. These risks, could be biological, chemical or radiological. These risks can be mitigated or controlled with appropriate protocols and recommendations. This guide shows in a simple way, the main measures and considerations that a researcher who carries out a protocol must know and apply, in order to make a correct assessment of the risk that the activities involved in the protocol. Thus, is essential to implement measures to ensure health and safety of involved people, whether they directly participate or not in the protocol.

KEYWORDS: Biosafety, biological hazard, chemical risk, radiological hazard.

¹ Comité de Bioseguridad en Investigación.

² Laboratorio de Farmacología.

³ Laboratorio de Citogenética.

⁴ Laboratorio de Oncología Experimental.

⁵ Laboratorio de Genética y Cáncer.

⁶ Laboratorio de Bioquímica Genética.

⁷ Laboratorio de Inmunología Experimental.

⁸ Laboratorio de Inmunodeficiencias primarias.

⁹ Banco de Sangre y Medicina Transfusional.

¹⁰ Departamento de Comunicación Social.

¹¹ Laboratorio de Nutrición Experimental. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 9 de noviembre 2023

Aceptado: 12 de agosto 2024

Correspondencia

Dra. Karla Carvajal Aguilera

karla_ca@yahoo.com

kcarvajala@pediatria.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Chávez-Pacheco JL, Ramos-Ángeles SE, Velázquez-Aragón JA, Reyes-León A, Gómez-Manzo S, Ortiz-Alegría LB, Espinosa-Padilla SE, Jaloma-Avendaño RE, Priego y Romo J, Carvajal-Aguilera K. Consideraciones básicas de bioseguridad para la elaboración de protocolos de investigación biomédica en el Instituto Nacional de Pediatría, México. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 511-533.

Introducción a la Bioseguridad en la Investigación Biomédica

La prevención es un mecanismo que tiene por objeto manejar los riesgos y hasta donde sea posible reducirlos y contenerlos. El principio es: mantener confinado el peligro en la misma fuente que lo produce e integrar las medidas de prevención de riesgos en las actividades que entrañan un peligro.¹

Existen dos tipos de medios de prevención: a) la protección colectiva, en la cual se acondicionan los espacios e instalaciones para las actividades que representan un peligro, y b) la protección individual, en la cual se suministra el equipo de protección personal necesario (bata, guantes, cubrebocas, etc.), se da vigilancia médica y se siguen buenas prácticas clínicas y de laboratorio (Figura 1).¹

Estas medidas permiten asegurar la protección del personal y del ambiente, así mismo, la prevención de riesgos asegura la calidad del trabajo y sus resultados. Debido a la diversidad de actividades que se realizan en la investigación científica, las fuentes de peligro son numerosas

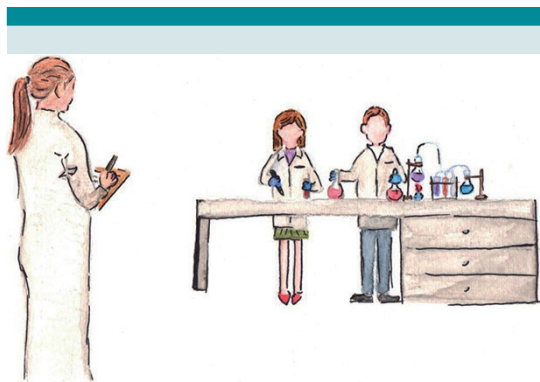


Figura 1. La protección colectiva implica la infraestructura e instalaciones, equipos de contención como campanas de bioseguridad o extintores, mientras la protección individual se refiere al uso de equipo personal como guantes, gafas, bata, etc.

y pueden presentarse de manera simultánea. Por lo tanto, es necesario identificar los riesgos para establecer las medidas de seguridad y de prevención. El **Cuadro 1** presenta una clasificación de los riesgos.²

Es importante discernir entre el peligro, el riesgo y la exposición. El **peligro** es una condición o característica intrínseca de un objeto, actividad o forma que puede causar lesión o enfermedad. El **riesgo** es la combinación de la probabilidad de que se produzca un evento y sus consecuencias negativas, mientras que la **exposición** es la frecuencia con la que se presenta la situación de riesgo (Figura 2). Ejemplo: el piso mojado es resbaloso (**peligro**) y existe un **riesgo** de caída con posibilidad de una fractura.²

La exposición a un peligro puede producir un daño o lesión, a la probabilidad de que se produzca este daño se denomina riesgo. Un agente biológico puede poseer una capacidad intrínseca de provocar un efecto nocivo para los seres humanos o el ambiente (animales, plantas y microorganismos). Sin embargo, si se manipula de forma segura, en condiciones controladas y minimizando la exposición, el riesgo al manipular este agente biológico puede ser extremadamente bajo.

Todas las decisiones de gestión de riesgos deben basarse en evaluaciones que tomen en cuenta el uso real y la exposición de los agentes peligrosos, no únicamente en las propiedades intrínsecas de un agente biológico.³

Evaluación del riesgo biológico

Para actuar eficientemente ante una realidad es necesario conocerla con antelación. Dentro de una actividad profesional, sea cual sea el riesgo, una buena prevención comienza por un buen análisis del riesgo. Analizar un riesgo biológico en el laboratorio consiste en tratar de responder a las cuestiones siguientes:

Cuadro 1. Clasificación de los tipos de riesgo

Riesgo	Descripción
Biológico	Manipulación de microorganismos patógenos, de organismos genéticamente modificados (OGM) o animales, se incluyen todas las muestras de origen humano (sangre, orina, heces y tejidos).
Químico	Uso de sustancias peligrosas, solventes, cancerígenos, mutagénicos y tóxicos, ciertos medicamentos, etc.
Radioactivo	Involucra la manipulación de fuentes radioactivas o ionizantes con peligro de dispersión.
Físico, no ionizante	Derivado de la manipulación de fuentes electromagnéticas, rayos láser, electricidad o ruido.

1.- ¿Cuáles son las fuentes de contaminación?

Se puede incluir a los microorganismos patógenos (bacteria, virus, hongos, parásitos),



Figura 2. Riesgo y peligro. El peligro es la característica intrínseca de un objeto o circunstancia para generar un daño, el riesgo es la probabilidad de que este daño ocurra, la cual puede ser mitigada o exacerbada.

priones, líneas celulares inmortalizadas, organismos genéticamente modificados (OGM), muestras biológicas (sangre, orina, heces, tejidos, etc.).

2.- ¿Cuáles son los efectos sobre la salud en el caso de que ocurra la contaminación?

El contacto con la fuente de contaminación puede generar una: a) Infección o infestación, b) Toxi-infección, c) Alergia, o la d) Implantación de un tumor. Se debe tomar en cuenta la severidad o gravedad de la contaminación sobre la salud del personal expuesto.

3.- ¿A través de qué tipo de actividades puede ocurrir esta contaminación?

Por la manipulación de las fuentes de contaminación, por las actividades de mantenimiento y limpieza de materiales, equipos y/o áreas de trabajo o por la recolección de residuos biológicos. La mayoría de las actividades en la práctica clínica o en la investigación poseen un riesgo biológico asociado a la manipulación de agentes o fuentes contaminantes.

4.- ¿Qué personas están expuestas al riesgo que representa el agente o la actividad evaluada?

El riesgo por exposición se da dentro y fuera de las áreas de trabajo, fuera del laboratorio puede presentarse diseminación accidental o por descuido en las consignas de seguridad, o hacia los lugares a donde acuden las personas expuestas (hogares, lugares públicos).

Dentro del área de trabajo distintos tipos de personas están expuestas: quienes manipulan la fuente y sus colaboradores, quienes realizan la limpieza del área o la recolección de desechos/residuos y quienes se encargan del mantenimiento de los equipos. Con menor riesgo se encuentran las personas en contacto directo con la persona que manipuló el agente (familia, amigos, etc.) y el resto de la población.

5.- ¿Dónde se sitúa el peligro o fuente de contaminación?

En forma de cultivo líquido o sólido de microorganismos, líneas celulares (silvestres o genéticamente modificadas), muestras biológicas (incluso cortes histológicos), animales ferales o de bioterio (sean infectados o no), en sus contenedores o camas de alojamiento, en las áreas de trabajo como son las mesas, equipos o materiales usados, así como en los desechos y residuos generados.

6.- ¿Cómo se puede dar la contaminación de la(s) persona(s)?

Existen diferentes vías para el ingreso de un agente biológico:

La vía respiratoria es la principal entrada de una contaminación en el laboratorio. A través de esta vía entran los aerosoles (partículas finas sólidas o líquidas), diversas acciones como el pipeteo, el traspaso de líquidos, la agitación de líquidos, la homogenización de tejidos, la sonicación, el uso del microtomo y la centrifugación son generadoras de aerosoles.

La vía digestiva está implicada por el pipeteo con la boca, onicofagia o consumo de alimentos o bebidas en el lugar de trabajo.

La vía ocular es utilizada por los agentes infecciosos cuando ocurren proyecciones del material que alcanzan el ojo (sonicación, agitación, etc.).

La vía cutánea incluye el paso del agente infeccioso a través de la piel sana o de una herida, microorganismos como *Brucella spp.* pueden atravesar una piel sana; el uso de compuestos como DMSO puede facilitar su paso. Los piquetes o cortaduras, los arañazos o mordeduras de animales, son puntos de acceso para la infección.

7.- ¿Con qué probabilidad?

La probabilidad de estar expuesto a un peligro es un parámetro importante en un análisis de riesgo; sin embargo, en la manipulación de agentes biológicos, es difícil atribuir al peligro un porcentaje preciso de ocurrencia. En ciertos casos podemos estimar un valor si tomamos en cuenta, por ejemplo, la frecuencia de la exposición, la infectividad del agente biológico o su resistencia al medio exterior.

Las respuestas al cuestionario permiten definir las medidas de prevención que deben ser implementadas, así como las etapas en las que deben ser aplicadas.⁴

Clasificación del Riesgo Biológico

La clasificación de los agentes biológicos refleja primordialmente el juicio emitido sobre sus riesgos inherentes. Como ya se mencionó, éstos se evalúan con base en factores que incluyen la severidad de la enfermedad que causan, la rutas o vías de infección, su virulencia e infectividad (**Figura 3**).

Estos juicios deben tener en cuenta la existencia de terapias efectivas, a nivel local y regional, tomando en cuenta la resistencia a antibióticos y los medicamentos disponibles para la población expuesta, los sistemas de inmunización, presencia o ausencia de vectores, la cantidad del agente en cuestión. Así también, debe considerarse los posibles efectos sobre otras especies presentes en la zona, incluyendo plantas y animales.



Figura 3. Símbolo universal utilizado para identificar el riesgo biológico.

De acuerdo a las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los agentes biológicos se clasifican en cuatro grupos de riesgo según sus características, asumiendo circunstancias ordinarias en un laboratorio de investigación, o el cultivo en pequeños volúmenes para fines diagnósticos y experimentales (**Cuadro 2**).⁵ Bajo otros escenarios, la evaluación del riesgo debe apegarse a las nuevas condiciones.

Los laboratorios de investigación también se clasifican en niveles de Bioseguridad del I al IV, de acuerdo al grupo de riesgo que en ellos se manejan. La clasificación hace referencia a las instalaciones, equipos de seguridad y de protección personal necesarios para minimizar el riesgo de exposición y el manejo seguro de los agentes infecciosos.⁵

Manejo de muestras biológicas

Se debe considerar a todas las líneas celulares como potencialmente infecciosas dado que pueden contener o estar infectadas con diver-

sos agentes biológicos. Así, las líneas celulares de primates derivadas de tejidos tumorales o linfoides, todas las líneas de primates expuestas o transformadas por virus oncogénicos, **todas las muestras de tejidos y fluidos humanos**, los tejidos de primates, las líneas celulares nuevas al laboratorio (hasta demostrar que estén libres de agentes peligrosos), las líneas celulares conteniendo virus o micoplasma deben ser **clasificadas y manejadas en nivel de bioseguridad 2**.⁶

Los riesgos de manipular muestras biológicas, confiere la posibilidad de manejar patógenos dentro de las muestras (**Figura 4**). Toda muestra humana, debe ser manipulada y/o conservada como contención de **nivel 2**. Por otro lado, si se sospecha alguna infección, la contención corresponderá al riesgo del agente biológico en cuestión (Manual de bioseguridad en el laboratorio OMS).⁷

Sangre

Para el manejo de muestras de sangre debe tomarse algunas consideraciones:

1. Ser obtenidas por personal calificado para ello. Preferentemente, sustituir los sistemas convencionales de aguja y jeringuilla por dispositivos de seguridad de uso único que permitan recoger la sangre directamente en tubos de transporte o de cultivo al vacío. La extracción y procesamiento de suero sanguíneo humano será realizado por personal entrenado y con conocimientos del manejo de muestras sanguíneas.
2. Los contenedores para material biológico deben tener una etiqueta externa, la cual indique: la naturaleza del material, el nivel de bioseguridad, la fecha y el laboratorio de origen. Si el tamaño del contenedor no permite incluir todos los datos, entonces deberán anotarse en una hoja separada

Cuadro 2. Clasificación de los agentes biológicos según la OMS

Grupos de Riesgo	Alcance	Características del agente
Grupo I	Riesgo individual y poblacional escaso o nulo	Pocas probabilidades de provocar enfermedades en el ser humano o los animales, o de dañar el ambiente
Grupo II	Riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo	Provoca enfermedades a humanos o animales, con pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal de laboratorio, la población, o el medio ambiente. En caso de una infección existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces y existe un riesgo bajo de propagación
Grupo III	Riesgo individual elevado, riesgo poblacional bajo	Genera enfermedades humanas o animales graves, aunque no se propagan de un individuo a otro. Existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces
Grupo IV	Riesgo individual y poblacional elevado	Provoca enfermedades graves en el ser humano o los animales y que se transmiten fácilmente de un individuo a otro, directa o indirectamente. Normalmente no existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces

incluida en un sobre plástica, este sobre acompañará al contenedor pero sin envolverse sobre el mismo.

3. Los sobrantes de muestras clínicas o bioespecímenes que resulten del pro-

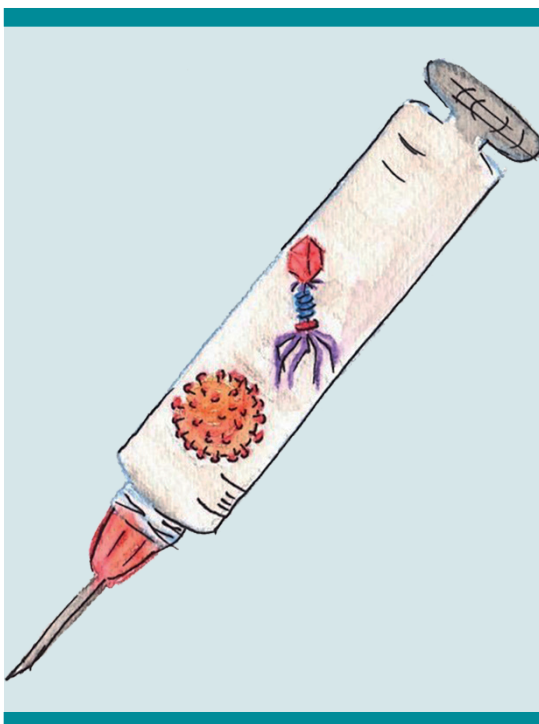


Figura 4. Toda muestra biológica puede contener un agente patógeno.

esamiento deberán ser descontaminados previo a su desecho (por autoclave, cloración, etc.). El material de vidrio conteniendo residuos biológicos deberá desecharse en cajas para punzocortantes biológico-infecciosos. Los tubos y otro material de plástico deberán desecharse en contenedores e incinerarse, ya sea localmente o por una compañía de manejo de desechos acreditada (Manual de bioseguridad en el laboratorio).⁷

Suero

El procesamiento del suero lo realizará personal debidamente capacitado, portando guantes y el equipo protector de ojos y mucosas. Las buenas prácticas reducen al mínimo las generación de aerosoles y salpicaduras. La sangre y el suero deberán pipetearse en vez de verterse y bajo ninguna circunstancia se pipetearán con la boca. Las pipetas usadas se sumergirán en el desinfectante apropiado por el tiempo necesario hasta su lavado, esterilización o desecho final.

Para la eliminación de los tubos de ensayo conteniendo coágulos de sangre se colocará de nuevo su tapa y posteriormente en los recipientes para Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI) para su disposición final por autoclave o

incineración. Se deberá contar con desinfectantes apropiados para limpiar las salpicaduras y los derrames de material.³

Tejidos y cultivos celulares

Los principales riesgos biológicos por la manipulación de células, líneas celulares o tejidos, derivan de la posible presencia y transmisión de agentes infecciosos como virus: hepatitis B (HBV), de la inmunodeficiencia (HIV y SIV), hepatitis C (HCV), linfocitotrópico (HTLV), de Epstein-Barr (EBV), papilomavirus humanos (HPV) y citomegalovirus (CMV) al igual que por el potencial que tienen de albergar agentes exóticos menos comunes como *Mycobacterium tuberculosis*, filovirus, flavivirus, etc.

Como se ha mencionado anteriormente, toda célula, línea celular (silvestre o inmortalizada) o tejido debe manipularse bajo un nivel de bioseguridad 2, a menos que la naturaleza del agente patógeno que se esté manipulando motive a incrementar las precauciones (**Figura 5**). Cualquier célula o línea celular conocida por albergar secuencias nucleotídicas virales también constituye un riesgo biológico para el personal del laboratorio y deben tomarse las medidas de bioseguridad adecuadas.^{7,8}

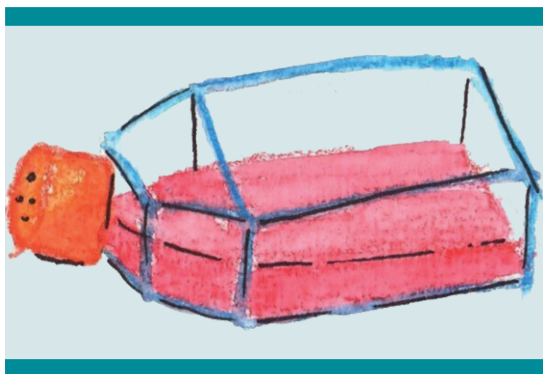


Figura 5. Cultivo celular. Las líneas celulares se deben manipular con un nivel de bioseguridad 2, siempre que no contenga un patógeno que implique elevar el nivel de bioseguridad.

El personal de laboratorio que manipula muestras que contienen agentes infecciosos deberá aportar una muestra de suero basal para evaluar una posible infección ocupacional y recibir las inmunizaciones necesarias. Bajo ninguna circunstancia se debe manipular células o líneas celulares autólogas, es decir los donadores de las muestras para transformar a líneas celulares no deberán manipular estos cultivos celulares, debido al riesgo de inmunotolerancia que implican ante inoculaciones accidentales.^{3,9}

Manipulación y transporte de muestras biológicas

Es importante tomar en cuenta los métodos técnicos destinados a evitar o reducir al mínimo los accidentes más comunes provocados por la manipulación y transporte de muestras biológicas.

Para la **manipulación** deberá usarse los equipos de protección personal (bata, guantes, lentes, etc.) y los dispositivos adecuados (gradillas o contenedores).

Los recipientes para muestras pueden ser de vidrio o, preferiblemente, de plástico, deben ser fuertes y no permitir fugas si la tapa o tapón estén correctamente colocados. En el exterior del recipiente no debe quedar ningún material. Los recipientes deben estar correctamente rotulados para facilitar su identificación.

Traslado de muestras dentro de la instalación. Para evitar fugas o derrames accidentales, deben utilizarse envases/embalajes secundarios como cajas o hieleras equipados con gradillas, de modo que los recipientes que contienen las muestras se mantengan en posición vertical. Los envases/embalajes secundarios pueden ser de metal, plástico o unicel, deberán asegurar un cierre que garantice el aislamiento completo, se deberán descontaminar periódicamente mediante autoclave o por acción de desinfectantes químicos.

El embalaje debe contener datos de identificación del material que se transporte (tipo de muestra, proyecto y responsable de las muestras). Los formularios de petición de examen se colocarán en bolsas o sobres impermeables separados. El personal de recepción no debe abrir estas bolsas.

Para un traslado correcto y asegurar la trazabilidad de las muestras, es necesario identificar al responsable de la toma de muestras, el personal que las traslada desde del sitio de toma al laboratorio de análisis y, el personal que la recibe, ocasionalmente puede ser la misma persona.⁷

Recepción de las muestras

Se sugiere que los laboratorios receptores de muestras destinen una zona especial con este propósito. El personal que las recibe y desempaqueta debe conocer los riesgos para la salud que conlleva tal actividad y estar capacitado para adoptar las precauciones necesarias, especialmente en el manejo de recipientes rotos o con fugas. Los recipientes primarios de las muestras deberán abrirse en una cámara de bioseguridad, disponer de desinfectantes y medidas de contención de derrames.^{3,7}

Para su disposición, los cultivos o muestras, deberán ser primero sometidos a autoclave y después colocados en recipientes impermeables (bolsa para desecho), selladas en la parte superior y luego colocarse dentro de los contenedores para RPBI.

Las zonas de trabajo se **descontaminarán** apropiadamente después de cada periodo de trabajo. Para el uso de las cámaras de seguridad biológica se deberá explicar a los usuarios el modo de empleo y las limitaciones de estas cámaras, tomando como referencia las normas nacionales y las publicaciones pertinentes.³

Recolección, etiquetado y envío de muestras biológicas

En el caso de que se requiera enviar las muestras hacia otra Institución (transporte nacional o internacional) deberán seguirse diversos lineamientos:

Utilizar las medidas de protección personal necesarias para el manejo de las muestras, los tubos o dispositivos a enviar deberán colocarse en recipientes apropiados para el traslado al laboratorio y dentro del laboratorio (véase en el presente capítulo la sección sobre **traslado de muestras**).

El **transporte de material infeccioso** y potencialmente infeccioso está sometido a **reglamentaciones nacionales e internacionales estrictas**, la reglamentación describe el uso apropiado de materiales de embalaje/envasado y otros requisitos.

El personal de laboratorio debe enviar las sustancias infecciosas de acuerdo con las normas de transporte aplicables, cuyo cumplimiento permitirá reducir la probabilidad de que los embalajes/envases se estropeen y derramen su contenido, el número de exposiciones que den lugar a posibles infecciones y mejorar la eficiencia de la entrega de los envíos.

El sistema básico de triple embalaje. Este sistema es el preferible para el transporte de sustancias infecciosas y potencialmente infecciosas, consta de tres componentes: el recipiente primario, el embalaje/envase secundario y el embalaje/envase externo.

El recipiente primario, que contiene la muestra, debe ser a prueba de fugas y debidamente etiquetado, estar envuelto en material absorbente para todo el líquido en caso de rotura/fuga. El recipiente primario se introduce en un segundo



embalaje/envase protector, hermético y a prueba de fugas. Pueden colocarse varios recipientes primarios en un solo embalaje/envase secundario. Existe reglamentación referente a los límites en relación con el volumen o el peso de las sustancias infecciosas envasadas. El embalaje/envase externo protege el embalaje/envase secundario de los daños físicos durante el transporte.⁷

Las etiquetas de cada muestra, las cartas y demás material debe incluir la información necesaria para **ser identificada(s)** o descritas, así como **identificar al remitente** y al **destinatario**. Para realizar el envío, deberá utilizarse, de preferencia, empresas certificadas y especializadas en el manejo de este tipo de muestras.⁸

Limpieza del material de laboratorio

La limpieza consiste en la eliminación de suciedad, materia orgánica y manchas, incluye el cepillado, la aspiración, el desempolvado en seco, el lavado o el fregado con un paño y agua con jabón o detergente. La suciedad, la tierra y la materia orgánica pueden albergar microorganismos e interferir con la acción de los descontaminantes (antisépticos, germicidas químicos y desinfectantes).

La limpieza previa es fundamental para conseguir una correcta desinfección o esterilización. Muchos productos germicidas sólo son activos sobre material previamente desinfectado. Deberán utilizarse materiales que sean químicamente compatibles con los germicidas que vayan a utilizarse después. Es muy frecuente utilizar el mismo germicida químico para la limpieza previa y la desinfección.⁷

Manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos

Como ya se mencionó, se les denomina **Residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI)** a los generados por la atención médica o de inves-

tigación, los cuales pueden contener agentes biológico-infecciosos que pueden causar efectos nocivos a la salud o al medio ambiente.

Sólidos

Los RPBI deberán disponerse adecuadamente, materiales en estado sólido deben ser esterilizados y colocados en bolsas de plástico color rojo con la leyenda grabada de RPBI y el logo correspondiente. Todo medio de cultivo sólido o gelificado será esterilizado en autoclave antes de ser colocado en las bolsas para RPBI, los consumibles de plástico (cajas Petri, placas de 6, 24, 96 pozos, etc.) que hayan entrado en contacto con medios de cultivo tisular o células cultivadas serán esterilizados en autoclave previo a su colocación en las bolsas rojas para RPBI.

Las bolsas no deberán llenarse a más del 75% de su capacidad, el laboratorio debe contar con un lugar específico para su almacenamiento en un lugar fresco, seco. El responsabilidad del personal que genera estos residuos realizar las siguientes actividades: Identificación (separación), envasado (etiquetado), almacenamiento temporal y tratamiento interno.

Los residuos serán retirados exclusivamente por el personal capacitado y contratado por la Institución. El prestador de los servicios fuera de las instalaciones del establecimiento generador, consignará: las áreas de almacenamiento, recolección, transporte externo y acopio, así como el tratamiento y la disposición final.¹⁰ El material de vidrio será esterilizado por autoclave previo a su lavado para reutilización.¹⁰

Líquidos

En el caso de líquidos serán colocados en envases de plástico rígido, de color rojo, esterilizados en autoclave, sellados herméticamente, contendrán la leyenda RPBI y el logo correspondiente. Los residuos de medios de cultivos que contenen-

gan microorganismos pueden ser esterilizados en autoclave o inactivados con hipoclorito de sodio antes de ser vertidos al drenaje o en su defecto colocados en las bolsas rojas de RPBI (máximo al 75% de su capacidad).

Los materiales que se utilizaron para la manipulación de organismos, ejemplo: transfectar o transformar células, deberán ser descontaminados (por adición de hipoclorito de sodio o en autoclave) antes de ser colocados en los contenedores rígidos de RPBI o lavados para su reutilización (**Figura 6**).³

Punzocortantes

Las agujas, navajas, escalpelos, microcapilares y otros materiales punzo-cortantes serán colocados en el contenedor rígido de color rojo para punzocortantes, estos poseen un mecanismo para facilitar el ingreso de estos dispositivos. Se



Figura 6. La disposición de residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI) debe ser realizada por personal capacitado para ello y en bolsas que porten el logo de material biológico infeccioso.

debe desechar solo el material punzocortante sin protección o capucha (agujas, bisturís, etc.).⁹

Los residuos pequeños de cristalería rota, como pipetas de vidrio o capilares, si estuvieron en contacto con material biológico, serán colocados en los contenedores rígidos para punzocortantes; sin embargo, si se emplearon para bioespecímenes sumamente peligrosos entonces deberán descontaminarse para minimizar el riesgo de liberar microorganismos o agentes patógenos al medio ambiente antes de colocarlos en los recipientes correspondientes.^{7,9}

Los punzocortantes no deberán ser doblados o mutilados para introducirlos al contenedor, no deberá forzarse la introducción y bajo ninguna circunstancia se introducirá las manos o los dedos al interior de estos recipientes. No se debe abrir los contenedores para verter su contenido a otros recipientes. El personal capacitado y contratado por la Institución retirará los contenedores antes de alcanzar el 75% de llenado. Las tapas de los contenedores de punzocortantes no deberán ser removidas tras haber sido selladas.³

Crioseguridad

Existen riesgos por la exposición a gases (nitrógeno, anhídrido carbónico) o líquidos (oxígeno o nitrógeno líquido), como quemaduras térmicas por congelación o asfixia anoxémica. La asfixia anoxémica puede producirse como resultado del almacenamiento de nitrógeno líquido y anhídrido carbónico, los cuales al evaporarse/sublimarse desplazan el aire respirable de espacios confinados o mal ventilados.

La fase líquida del nitrógeno (LN₂) alcanza temperaturas de hasta -196 °C mientras que la fase gaseosa de hasta -156 °C. Ambas temperaturas pueden ocasionar lesiones térmicas inmediatas y severas a la piel desprotegida. El LN₂ expande su volumen 700 veces al evaporarse, de tal modo que un litro de LN₂ efectivamente desplazará casi



1 metro cúbico de aire respirable al evaporarse. El nitrógeno gaseoso es inodoro e incoloro, las nubes que salen del tanque de LN₂ al momento de abrirlo o llenarlo son ocasionadas por la condensación del vapor de agua ambiental y no corresponden a la nube de nitrógeno gaseoso. La evaporación del LN₂ presente en los tanques de criopreservación puede provocar la muerte por asfixia al desplazar el oxígeno de áreas confinadas o mal ventiladas.

Los tanques de criopreservación de LN₂ no deberán ser perturbados de manera innecesaria ya que esto aumenta la tasa de evaporación del nitrógeno y el desplazamiento del oxígeno.

El contenido de los tanques de criopreservación de LN₂ no deberá ser manipulado sin estar adecuadamente protegido (bata Howie, delantal grueso, careta facial y guantes de aislamiento térmico).

El LN₂ de los tanques criopreservación deberán considerarse potencialmente contaminantes e infecciosos, especialmente cuando sean empleados para almacenar líneas celulares transformadas por virus o muestras de sangre que alberguen (o que potencialmente pudieran albergar) a patógenos virales transmitidos por sangre como HBV, HIV, HCV, HTLV o CMV.

El hielo seco o dióxido de carbono sólido (CO₂) permite alcanzar temperaturas de hasta -78.5 °C. El contacto de la piel desprotegida (o protegida con guantes de látex) puede ocasionar lesiones térmicas severas en menos de 3 segundos. El hielo seco únicamente deberá ser manipulado con el equipo de protección personal adecuado (gafas, bata Howie y guantes aislantes). El hielo seco se expande al sublimarse por lo que no deberá ser almacenado en envases herméticos ni en los refrigeradores o congeladores.

Los envases plásticos, metálicos y de vidrio que entren en contacto con hielo seco o LN₂ deberán

ser manipulados con guantes aislantes y gafas o careta facial. Los guantes aislantes son holgados con la finalidad de permitir su remoción rápida en el caso de que LN₂ cayera en su interior.

Nunca se almacenará CO₂ o LN₂ en envases de cierre hermético o dentro de refrigeradores, congeladores o de la incubadora. Estos gases criogénicos se subliman o evaporan rápidamente lo que ocasiona la expansión de su volumen y la explosión de los recipientes.

La cara y el cuerpo del operador deberán mantenerse lejos de la boca de los tanques de LN₂ al introducir crioviales o cajas con el objeto de minimizar el riesgo de salpicaduras y/o explosiones provocadas por cambios de temperatura.³

Manejo de ácidos nucleicos

Desde el punto de vista químico, los ácidos nucleicos son macromoléculas formadas por polímeros lineales de nucleótidos llamados adenina (A), guanina (G), timina (T), citosina (C) y uracilo (U) que están unidos por enlaces éster de fosfato (**Figura 7**). Biológicamente los ácidos nucleicos son los portadores de la información genética y son los responsables de la herencia.¹¹

Se clasifican como:

1. Ácido Desoxirribonucleico o ADN, puede ser de doble cadena como el ADN genómico, de cadena sencilla como el ADN viral y cADN, o de cadena sencilla sintetizada como los oligonucleótidos y las sondas.¹¹
2. Ácido Ribonucleico o ARN que es de cadena sencilla. Hay diferentes tipos de ARN: el mensajero (ARNm), el ribosomal (ARNr) y el de transferencia (ARNt).¹¹

El ADN genómico y el ARN se pueden obtener de células de cualquier organismo (humanos,

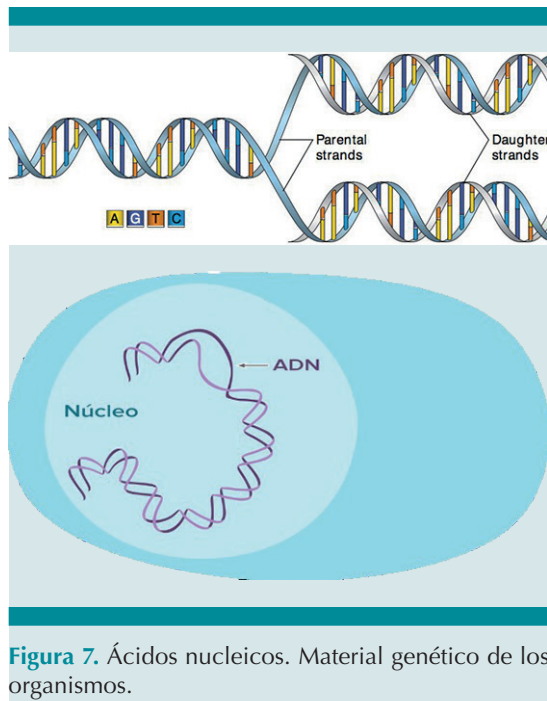


Figura 7. Ácidos nucleicos. Material genético de los organismos.

animales, plantas, hongos o bacterias), también se puede obtener de plásmidos, virus, líneas celulares y células tumorales.¹¹

La obtención o purificación de ácidos nucleicos, depende del tipo de muestra de origen (fluidos biológicos, tejido sano o tumoral, microorganismos, líneas celulares, cultivos celulares o bacterianos, plásmidos, etc.), de la cantidad de muestra disponible y del ácido nucleico que se quiera obtener (ADN o ARN).¹¹ Todos los desechos biológico-infecciosos que resulten de la extracción del material deben ser colocados en recipientes con bolsas rojas como residuos RPBI.³

Los procedimientos de obtención se deben realizar en laboratorios equipados con riesgo biológico nivel 2, por personal estrictamente capacitado. Durante el proceso se deberá utilizar guantes, bata de laboratorio, gafas de seguridad, mascarilla, campana de flujo laminar o de manejo de ácidos nucleicos.^{3,7,12} Generalmente para la

limpieza de las áreas de trabajo se utiliza etanol al 70%, detergente, luz ultravioleta, o soluciones comerciales (DNAZap, DNA, ExitusPlus).^{3,7} Para los procedimientos de obtención, purificación y manipulación de ADN o ARN, es común utilizar reactivos como trizol, fenol, cloroformo, etanol, isopropanol, ARNasa o ADNasa; en todos estos casos es necesario revisar las hojas de seguridad (Safety data sheet) para que la inactivación, disposición y desecho de cada uno de los reactivos utilizados sea de manera correcta como desechos de tipo Corrosivos, Reactivos, Explosivos, Tóxico e Inflamables (CRETI). Todos los materiales que se utilizan deberán ser estériles y libres de nucleasas.^{3,7}

Los ácidos nucleicos aislados o purificados son inocuos, por lo que su manejo dentro del laboratorio no implica riesgo para la salud o el ambiente. Sin embargo, para su manejo se recomienda realizar los procedimientos estándar de limpieza de acuerdo a las guías de las buenas prácticas de laboratorio.^{3,7} La manipulación del material genético deberá realizarse considerando los lineamientos de seguridad que se indican en los protocolos. Es muy importante mencionar que los ácidos nucleicos dejan de ser inocuos cuando se someten a diferentes procedimientos de análisis o manipulación como: Electroforesis en geles de agarosa o acrilamida, tinción con bromuro de etidio o cualquier agente que se incorpore a las cadenas del ADN o ARN, visualización con luz ultravioleta, uso de marcadores de peso molecular o líquidos criogénicos (nitrógeno líquido), reacciones de amplificación (PCR, RT-PCR, qPCR), reacciones de digestión enzimática, marcaje químico o radioactivo de ácidos nucleicos naturales o sintéticos, secuenciación, reacciones de hibridación, además de la producción de recombinantes mediante clonación.^{3,11}

Los ácidos nucleicos deben ser conservados en refrigeradores a 4°C, en congeladores a -20°C o -70°C si las muestras se almacenarán por mas

de 6 meses. Si se requiere la conservación de muestras biológicas para la obtención de ácidos nucleicos, estas deberán permanecer almacenadas en nitrógeno líquido. Es necesario utilizar contenedores adecuados para las temperaturas de almacenamiento, debidamente etiquetados indicando el tipo de ácido nucleico, la fecha, el nombre del proyecto y el nombre del investigador responsable.³

Considerando que los ácidos nucleicos son inocuos, estos se pueden desechar en la basura municipal (bolsa negra) ya que se degradan e inactivan cuando no se almacenan correctamente; para su desecho también se pueden utilizar nucleasas (DNAsas o RNAsas) que ayudan a la degradación inmediata del material genético antes de su desecho.³ Una vez que el ADN o ARN han sido manipulados dentro del laboratorio, su desecho deberá realizarse de acuerdo a las normas de seguridad establecidas dependiendo del tipo de manipulación que se realizó por ejemplo uso de agarosa o acrilamida, bromuro de etidio, SYBR-GREEN, sondas químicas o radioactivas de marcaje, mezclas de reacción con enzimas o sondas, reactivos o amortiguadores.^{3,7}

En el laboratorio los ácidos nucleicos también se pueden manipular mediante ingeniería genética para producir "ADN recombinante" (**Figura 8**). En estos casos, las "recombinantes" se construyen por medio de la inserción de segmentos de ADN natural o sintético al genoma de un hospedero como plásmidos bacterianos o virus (vectores). De manera natural la combinación de este material genético no existe; sin embargo, si se puede replicar o expresar gracias a la maquinaria genética de su vector. Con la ingeniería genética se pueden generar productos génicos específicos para su estudio en la investigación o la medicina.^{7,11}

El ADN recombinante se ha utilizado para crear organismos genéticamente modificados (OGM) como plantas transgénicas, animales

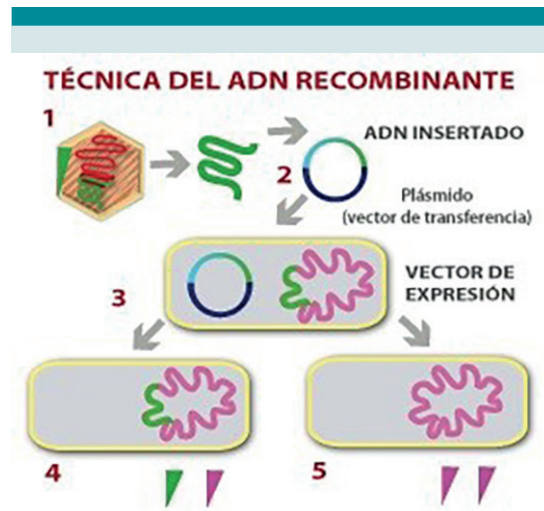


Figura 8. ADN recombinante, inserción de material genético (natural o sintético) al genoma de un hospedero.

knock-out, bacterias transformadas por uno o más plásmidos, células eucariontes transfectadas con un plásmido o infectadas con vectores virales recombinantes, animales infectados por microorganismos genéticamente recombinados.^{7,11,12} En algunos de estos productos, será necesario incrementar el nivel de bioseguridad (BSL 3 o 4), ya que se pueden generar recombinantes con riesgo biológico significativo.^{7,12} Los experimentos que involucren la creación o el uso de OGM deben realizarse después de efectuar una evaluación del riesgo biológico para determinar el nivel de bioseguridad con el que se debe trabajar. Las propiedades patógenas y cualquier peligro potencial asociado a esos organismos ya que pueden ser nuevos y no estar bien caracterizados. Hay que evaluar las propiedades del organismo donante, la naturaleza de las secuencias de ADN que van a transferirse, las propiedades del organismo receptor y las propiedades del entorno. Esos factores ayudarán a determinar el nivel de bioseguridad que se necesita para manipular sin riesgo el OGM resultante e identificar los sistemas de contención

biológica y física que de deben emplear.^{7,12} En estos casos el riesgo biológico se debe evaluar considerando las propiedades patógenas del vector, la naturaleza de la recombinante (cuando se incrementa la virulencia con la modificaciones hechas), el tipo de gen que se esta manipulando, la expresión del gen en el vector (producción de toxinas), las interacciones entre la recombinante y el genoma receptor (incremento de virulencia), la capacidad de diseminación y sobrevivida del vector en el ambiente, la disponibilidad de tratamiento en caso de ser necesario, además de otros factores. Con la información obtenida se determinará de nivel de bioseguridad necesario y el nivel de contención biológica y física a implementar. Una manera de reducir el riesgo biológico es emplear vectores con sobrevivida limitada fuera del laboratorio. En caso de utilizar ácidos nucleicos en sistemas de expresión como bacterias, virus y líneas celulares su manejo y disposición debe apegarse a las indicaciones establecidas para el manejo de organismos infecciosos-patógenos.^{3,7,12}

Consideraciones de bioseguridad en relación con los vectores de expresión

El nivel de bioseguridad debe ser incrementado cuando:^{3,7,12}

1. La expresión de secuencias de ADN derivadas de organismos patógenos puedan ser promotores o potenciadores de la virulencia o patogenicidad, cuando se generen secuencias oncogénicas o proto-oncogénicas.
2. Las secuencias de ADN insertadas no estén bien caracterizadas, como la preparación de genotecas de ADN genómico de microorganismos patogénicos.
3. Los productos génicos puedan tener actividad farmacológica como resistencia a antibióticos o a herbicidas y cuando se generen toxinas o alérgenos.

Siempre que se desee trabajar con OGM en investigación, es necesario cumplir con las normas y requisitos vigentes establecidos en cada país, respetando las restricciones establecidas para ello.⁷ En caso de dudas sobre el manejo de ácidos nucleicos, se recomienda consultar al Comité de Bioseguridad en Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Manejo de microorganismos o de muestras biológicas que puedan contenerlas

Los **microorganismos** son seres vivos que solo pueden visualizarse con el microscopio, dotados de individualidad que presentan una organización biológica elemental.

El concepto de microorganismo engloba organismos uni y pluricelulares, con múltiples formas y tamaños, no relacionados evolutivamente entre sí, procariotas y eucariotas, una parte de las algas y los hongos, y agentes de tamaño ultramicroscópico, como virus y priones. Algunos microorganismos son patógenos y producen enfermedades en seres humanos, animales y plantas.

Las principales características de peligrosidad de los microorganismos son: a) su capacidad para infectar y causar enfermedad en humanos o animales, y b) su virulencia, medida por la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de medidas preventivas y tratamientos efectivos para la enfermedad.

Los fundamentos del manejo y de la contención de microorganismos patógenos o de material biológico que pueda contenerlos incluyen las prácticas microbiológicas, el equipo de seguridad y las protecciones de las instalaciones que protegen a los trabajadores de laboratorio, al medio ambiente y al público de la exposición a microorganismos infecciosos que se manejan y se almacenan en los laboratorios.⁴

La OMS ha recomendado una clasificación del grupo de riesgo de los microorganismos para su uso en laboratorios, que describe cuatro grupos de riesgo generales que abordan el riesgo tanto para el trabajador de laboratorio y para la comunidad.⁵

Los criterios de riesgo para definir los cuatro niveles de contención (niveles de bioseguridad 1 a 4) son: la infectividad, la gravedad de la enfermedad, la transmisibilidad y la naturaleza del trabajo que se realiza. Otro factor de riesgo importante para los agentes que causan enfermedad de moderada a grave es su origen, ya sea autóctono o exótico. Cada nivel de contención requiere prácticas microbiológicas, equipo de seguridad y requerimientos de las instalaciones para el nivel de riesgo correspondiente asociado con el manejo de un agente biológico.^{4,13}

Las prácticas y el equipo básicos apropiados para los protocolos son comunes a la mayoría de los laboratorios de investigación y clínicos. Las protecciones de las instalaciones ayudan a proteger a los ocupantes del edificio y la salud pública y el medio ambiente que no pertenecen al laboratorio.¹⁴⁻¹⁶

Nivel de bioseguridad 1 (BSL-1): implica el nivel básico de protección y es apropiado para agentes que no causan enfermedad en seres humanos sanos.

Nivel de bioseguridad 2 (BSL-2): adecuado para el manejo de agentes de riesgo moderado que causan enfermedades en seres humanos de diversa gravedad por ingestión o por exposición a la membrana percutánea o mucosa.

Nivel de bioseguridad 3 (BSL-3): para agentes con un potencial conocido para la transmisión de aerosoles, para agentes que pueden causar infecciones graves y potencialmente letales y que son indígenas o exóticos de origen.

Nivel de bioseguridad 4 (BSL-4): en el uso de agentes exóticos que presentan un riesgo individual alto de enfermedad, hasta potencialmente mortal por aerosoles infecciosos y para los cuales no hay tratamiento disponible o conocido.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación, las instituciones de salud en las que se realicen investigaciones con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos, deberán:

I) Contar con las instalaciones, infraestructura y equipo de laboratorio, además de elaborar un manual de procedimientos.

II) Adiestrar al personal en los procesos y determinar la necesidad de vigilancia médica del personal.

III) Establecer un programa de supervisión y seguimiento.

IV) Disponer de bibliografía actualizada y un archivo sobre la seguridad de los equipos.

V) Cumplir con las demás disposiciones que determine la Secretaría de Salud en materia de microorganismos.

En las instituciones de salud, los laboratorios de microbiología cumplirán con los requisitos que señalen las normas técnicas que indica la Secretaría de Salud y se clasificarán en: laboratorio básico de microbiología, laboratorio de seguridad microbiológica y laboratorio de máxima seguridad microbiológica.

El manual de procedimientos deberá de contener: prácticas de laboratorio, seguridad personal de los empleados, manejo y mantenimiento de instalaciones y equipos, situaciones de urgencia, restricciones de entrada y tránsito, recepción y transporte de materiales biológicos, disposición

de desechos, inactivación inmediata, descontaminación y todos los procesos necesarios para lograr la seguridad microbiológica.

El investigador principal deberá determinar el tipo de laboratorio en el que realizará las investigaciones propuestas, así como los procedimientos respectivos, tomando en cuenta el grado de riesgo de infección que presenten los microorganismos a utilizar, lo cual puede ser consultado en las hojas de seguridad de patógenos. (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment.html>).¹⁷

Para evaluar el grado de riesgo de infección, la Secretaría de Salud emitirá la norma técnica correspondiente y clasificará a los microorganismos de acuerdo con los siguientes criterios:

Grupo de riesgo I: escaso riesgo para el individuo y la comunidad.

Grupo de riesgo II: riesgo moderado para el individuo y limitado para la comunidad. Los microorganismos de los grupos I y II deberán manejarse en laboratorios de tipo básico de microbiología, empleando gabinetes de seguridad si es necesario.

Grupo de riesgo III: riesgo elevado para el individuo y escaso para la comunidad. Los microorganismos del grupo III deberán manejarse en laboratorios de seguridad microbiológica.

Grupo de riesgo IV: riesgo elevado para el individuo y la comunidad. Los microorganismos de los grupos IV deberán manejarse en laboratorios de máxima seguridad microbiológica, bajo la autorización y control de las autoridades sanitarias correspondientes.

En las investigaciones con microorganismos, el investigador principal deberá:

Determinar los riesgos reales y potenciales de las investigaciones propuestas y, al ser aprobadas, darlos a conocer a todo investigador o personal asociado.

Determinar el nivel apropiado de contención física, seleccionar las prácticas microbiológicas idóneas, diseñar procedimientos para atender posibles accidentes e instruir al personal participante sobre estos aspectos.

Vigilar que el personal participante cumpla con los requerimientos de profilaxis médica, vacunaciones o pruebas serológicas y supervisar que el transporte de materiales infecciosos se haga en forma apropiada, de acuerdo con las normas.

Informar a la Comisión de Bioseguridad sobre la ocurrencia de enfermedad entre el personal participante, que pudiera atribuirse a la inoculación transcutánea, ingestión o inhalación de materiales infecciosos, así como accidentes que causen contaminación.

Reportar a las autoridades correspondientes las dificultades o fallas en la implantación de los procedimientos de seguridad, corregir errores de trabajo y asegurar la integridad de las medidas de contención física.

Tomando en cuenta las anotaciones anteriores, el investigador responsable y el personal participante que manipule microorganismos y muestras biológicas que puedan contenerlos, deben establecer los procedimientos adecuados para:

Manejo: El equipo básico de protección personal son guantes, bata, cubrebocas y gafas, además del laboratorio de microbiología necesario, incluyendo los gabinetes de bioseguridad para su manejo.

Almacenamiento: Debe considerarse el tipo de recipiente en contacto con las muestras y uno externo, la temperatura y el tiempo de almace-

namiento, así como el etiquetado de las muestras para su reconocimiento y el procedimiento de contención e inactivación inmediata, en caso de falla en la temperatura.

Traslado: Deben elegirse los recipientes adecuados para evitar derrames, el etiquetado de cada contenedor y del recipiente externo, la temperatura y el tiempo de traslado (al interior de la institución) o transporte (a otra institución).

Residuos: Contemplar los métodos que aplican a la inactivación inmediata de los residuos de microorganismos o de muestras que puedan contenerlos, tomando en cuenta el tiempo y temperatura, así como el tratamiento de todo el material y equipo que estuvo en contacto con ellos.

El investigador responsable debe especificar el nombre y cargo del personal que funge como responsable de cada actividad (manejo, almacenamiento, traslado y manejo de residuos).

El Comité de Bioseguridad en Investigación puede realizar visitas con la periodicidad que determine, para evaluar el cumplimiento de las medidas, para recomendar el cumplimiento de las medidas y para recomendar modificaciones a las prácticas de laboratorio, incluyendo la suspensión de las investigaciones.

Manejo de reactivos Corrosivos, Reactivos, Explosivos, Tóxicos e Inflamables (CRETI).

En el artículo 151 de la Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Medio Ambiente (LGEEPA), se especifica que el manejo y disposición final de los residuos CRETİ corresponde a quien los genera.¹⁸

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se realizan actividades en donde se utilizan o generan sustancias consideradas como CRETİ (**Figura 9**), las cuales, por sus características pueden representar un riesgo para la salud o el ambiente.



Figura 9. Pictogramas de identificación de los residuos corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos e inflamables (CRETİ) y de los biológico-infecciosos (RPBI).

El manejo adecuado de los CRETİ, de acuerdo con la LGEEPA, se entiende como “el conjunto de operaciones que incluyen su generación, identificación, el envasado, el etiquetado, la inactivación, el almacenamiento, recolección, transporte, alojamiento, reúso, tratamiento, reciclaje y la disposición final de los residuos peligrosos”.

Los sitios que generan residuos CRETİ (laboratorios o servicios) deben cumplir con las operaciones para un manejo adecuado de sus residuos, comenzando por la correcta identificación de los reactivos, almacenamiento por compatibilidad (reactivos almacenados según la NOM-054-ECOL-1993) y contar con todas las hojas de seguridad correspondientes.¹⁹

Los residuos generados por los procesos experimentales deberán envasarse en recipientes adecuados y debidamente etiquetados (**Figura 10**); si procede, deberán inactivarse previo a su envasado. Las áreas generadoras de residuos CRETİ deberán proporcionar un espacio adecuado, debidamente señalado, que funja como almacén temporal de estos residuos. El responsable del proyecto programará la recolección de


 Instituto Nacional de Pediatría Residuos Peligrosos Químicos	
Área generadora:	
Nombre del responsable:	
Nombre del residuo	
Componentes del residuo (si es una mezcla):	
Concentración aproximada:	Volumen o peso:
Fecha de inicio de recolección:	Fecha de entrega:
Estado físico:	

Figura 10. Etiqueta para los envases conteniendo residuos CRETI en el Instituto Nacional de Pediatría.²²

estos residuos al almacén general de CRETI de la Institución, este proceso será realizado solo por personal capacitado.

En algunos casos, el residuo CRETI después de inactivado puede ser dispuesto en forma directa por el laboratorio de generación (vía drenaje o basura municipal), para ello deberá seguir el procedimiento descrito en las guías de uso del producto o apegarse a la legislación nacional vigente.

En el manejo de reactivos/residuos CRETI, es necesario **contar con todas las hojas de seguridad de los productos**, el kit de pequeños derrames de sustancias químicas y conocer los procedimientos de atención para responder a cualquier eventualidad que pudiera presentarse, así como conocer el mecanismo de contacto para notificar la eventualidad a las autoridades correspondientes.

Una guía sobre los reactivos considerados como peligrosos para la salud puede ser consultada en la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SE-MARNAT-2005.²⁰ Esta guía establece las características, el procedimiento de identificación y los listados de los residuos peligrosos. Nuestra Institución consta con un Programa de manejo de sustancias químicas y residuos

hospitalarios (versión 2018), el cual contiene información sobre los procedimientos vigentes en materia de residuos CRETI.

Disposición final. Los desechos químicos generados durante el desarrollo de la investigación deberán de ser tratados de acuerdo al residuo generado.

Algunos ejemplos de procedimientos de disposición de residuos: soluciones de reactivos o amortiguadores (“buffers”), si la hoja de seguridad lo indica, será inactivados y vertidos al drenaje, o en su defecto envasados, etiquetados y almacenados temporalmente hasta su envío al almacén general de CRETI. Las soluciones de ácidos o bases serán cuidadosamente neutralizadas antes de ser vertidas por el drenaje como sales neutras.

Los residuos de bromuro de etidio (a cualquier concentración), empleados en amortiguadores o geles de agarosa, serán descontaminados mediante adición de 300 mg de carbón activado por cada 100 ml de gel o buffer de agarosa contaminado, el contenedor quedará en reposo por al menos 24 h, posteriormente se filtra por papel filtro. El carbón y el papel filtro contaminados serán desechados como sólidos CRETI mientras que el líquido puede ser vertido directamente al drenaje.

La disposición de soluciones conteniendo acrilamida deberá realizarse mediante la polimerización con un exceso de TEMED al 5%; una vez polimerizada, el residuo sólido (gel) contiene pequeñas cantidades de acrilamida libre y se considera no carcinogénico, el gel puede ser colocado en una bolsa o contenedor para CRETI y etiquetado como tóxico.

Seguridad radiológica

Las radiaciones ionizantes es toda aquella fuente capaz de emitir fotones de Rayos X o de

Rayos Gamma, o fuentes que emiten radiación corpuscular tipo Alfa, Beta, o Neutrones que producen ionización al interactuar con la materia. De manera general en los laboratorios de investigación se trabajan con radiaciones tipo Gamma y/o Beta y esta clase de radiación es imperceptible a los sentidos humanos. Sin embargo, los tejidos biológicos sufren daños permanentes cuando son expuestos a los isótopos radiactivos emitidos por las radiaciones ionizantes.²¹ Por lo anterior, es importante que toda aquella persona que esté involucrada con el uso y manejo de fuentes radioactivas tipo “abiertas”, conozca y aplique correctamente las normas y procedimientos en seguridad radiológica con la finalidad de minimizar los riesgos de exposición tan bajos a las exposiciones de las radiaciones (CRITERIO ALARA, “As Low As Reasonably Achievable”).

Existen dos tipos de fuentes radioactivas, las de tipo abierta y cerrada.

Las fuentes radioactivas de tipo abiertas son aquellas fuentes sólidas o líquidas que durante su uso pueden diseminarse y causar contaminación radiactiva en el medio ambiente. Las fuentes radioactiva de tipo cerradas es todo material radiactivo, que se encuentra encapsulado dentro de un cilindro de manera permanente durante su uso. La radiación proveniente de la fuente se expone de manera controlada hacia la muestra y no se produce contaminación del medio ambiente.²¹

Normas generales sobre el uso de material radioactivo

- I. **Identificación de los espacios con fuentes radioactivas.** Para una identificación correcta por el personal del laboratorio y de personas externas, es importante el señalamiento de todos los lugares donde se manejan, usan y almacenan radionúclidos. El símbolo internacional

utilizado para indicar fuentes radiactivas, áreas donde se almacenan y utilizan materiales radiactivos, y contenedores para materiales radiactivos está constituido por una hélice magenta o negra sobre un fondo amarillo (**Figura 11**) y su tamaño deberá de ser mayor a 10 cm para una mejor identificación y su colocación deberá ser en una área visible. La presencia de este símbolo en los sitios de trabajo como mesas, campana de extracción, en refrigeradores, congeladores y lugares de almacenamiento, indican la necesidad de precaución para evitar la contaminación o la exposición indebida a los radionúclidos.

II. Procedimiento operativo sobre el uso de fuentes de radiación ionizante

a) **Recepción:** Todo material radiactivo adquirido por el INP deberá llegar directamente al área usuaria, y será entregado exclusivamente al Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE), quien deberá vestir apropiadamente bata y usar guantes. Primero se deberá de observar que el paquete no se encuentre dañado; posteriormente se procederá a remover los empaques externos y se verificará que el tapón del frasco que contiene la radioactividad no este flojo, roto y que no exista derrames; el cual se confirmará por medio de la prueba de frotis. Si existe contaminación el frasco se deberá de regresar al contenedor y



Figura 11. Símbolo internacional utilizado para la indicación de fuentes radioactivas.

se dará aviso al Encargado de Seguridad Radiológica.^{21,22}

b) Almacenamiento: Las fuentes radioactivas cuando no se encuentren en uso, el POE será el responsable de almacenarlas en contenedores de plástico que contengan las paredes con el blindaje adecuado y se deberá de indicar el nombre del usuario, la naturaleza de la fuente y la actividad de la misma. En caso de que se almacene Yodo 125 y 131, Sodio 22, Tecnecio 99, Tritio 03, Carbono 14 y Fósforo 32, deberá destinarse una zona de almacenamiento detrás de una pared de bloques de plomo.^{21,22}

c) Operación: Para tener un control estricto del uso de la fuente radioactiva, el POE será el responsable de realizar el registro de los movimientos en cada una de las fuentes radioactivas. Para la apertura del frasco el POE deberá de utilizar campana de extracción de vapores y los dispositivos necesarios para la contención, atenuación, detección y señalización en caso de derrames.^{21,22}

Durante la manipulación del material radiactivo, el POE deberá usar bata de algodón que cubra la ropa de calle hasta las rodillas; guantes desechables, cubrebocas y lentes de protección para evitar salpicaduras a los ojos. Además el POE deberá de utilizar delantal con blindaje de plomo y mamparas de plomo cuando se utilicen fuentes radioactivas de Yodo 125 o Cromo 51. Las mesas donde se realice la operación de fuentes radioactivas deben de estar marcadas, delimitadas y cubiertas con papel absorbente que deberá de ser de un solo uso.^{21,22}

d) Manejo de desechos: El desecho radiactivo generado por el POE en cada laboratorio deberá de ser clasificado en tres niveles: bajo, intermedio y alto de acuerdo a la concentración, actividad y vida media de los radionúclidos como lo indica la Norma Oficial Mexicana NOM-004-NUCL-1994.²³ Los desechos radioactivos líquidos deberán de ser colocados en

contenedores de plástico; mientras que los desechos sólidos deberán de guardarse en bolsas de plástico debidamente etiquetados. El POE de cada área de trabajo autorizada, es el responsable de llevar el registro en la bitácora de la recepción, contabilidad y decaimiento del radionúclido registrado.²² Cuando el desecho radiactivo presente una actividad intermedia o alta, se enviarán para su almacenamiento al almacén temporal del INP.²²

III. Responsabilidades

a) Obligaciones del titular o permisionario con el POE: Este deberá de registrar ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias al POE: Además deberá de vigilar y tomar las precauciones necesarias para evitar la exposición innecesaria del personal en general y al POE.

b) Obligaciones y responsabilidades del POE

En el Reglamento General de Seguridad Radiológica Capítulo I, artículo 159 (requisitos), artículo 160 (obligaciones) se encuentran definidos los requisitos y obligaciones que el POE deberá de cumplir en el manejo y residuos de materiales radiactivos.²⁴

Artículo 159 del Reglamento General de Seguridad Radiológica el personal ocupacionalmente expuesto deberá:²⁴

I.- Estar registrado ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias (CNSNS);

II.- Ser mayor de 18 años;

III.- Poseer certificado de estudios, según lo estipulado por la norma técnica correspondiente. Este certificado deberá ser expedido por la autoridad correspondiente, y

IV.- Contar con autorización de la CNSNS respecto a su capacitación y adiestramiento.²⁴

Artículo 160 del Reglamento General de Seguridad Radiológica:²⁴ Son obligaciones del personal ocupacionalmente expuesto:

I.- Conocer y aplicar correctamente los principios básicos de seguridad radiológica;

II.- Evitar toda exposición innecesaria a la radiación de su persona y del público;

III.- Cuidar y vigilar que cuando dejen de utilizarse las fuentes de radiación ionizante se encuentren en condiciones adecuadas de seguridad radiológica y física; el material radioactivo en sus contenedores y el equipo que contiene las fuentes o el dispositivo generador de radiación ionizante en posición de apagado;

IV.- Comprobar cuando salga de una zona donde exista riesgo de contaminación radiactiva, que su persona y vestuario no estén contaminados;

V.- Conocer y aplicar correctamente las normas, instrucciones y procedimientos contenidos en el Manual de Seguridad Radiológica y en el Plan de Emergencia de la instalación;²²

VI.- Conocer el manejo y uso correcto de las fuentes de radiación ionizante, del equipo detector y medidor de radiación, de los accesorios y dispositivos de seguridad radiológica y, de los factores blindaje, distancia y tiempo, en el grado que lo requieran sus funciones y responsabilidades;

VII.- Portar durante la jornada de trabajo los dosímetros personales que se requieran de acuerdo a lo estipulado en el Manual de Seguridad Radiológica;

VIII.- Procurar que en el desarrollo de sus actividades se produzca la menor cantidad de desechos radioactivos;

IX.- Conocer y aplicar correctamente los procedimientos autorizados por el encargado de

seguridad radiológica para la eliminación de los desechos radioactivos;

X.- Enterarse de los equivalentes de dosis que ha recibido en el desempeño de sus labores con la periodicidad con que se anoten en el registro correspondiente;

XI.- Someterse a la toma de muestras biológicas que se requieran para la vigilancia médica y para las pruebas de bioensayo;

XII.- Proporcionar con veracidad los datos que le sean requeridos durante las inspecciones, auditorías, verificaciones y reconocimientos que realice la Comisión;

XIII.- Conocer la conducta a seguir en caso de accidente radiológico;

XIV.- El personal que preste sus servicios en diversas instalaciones y este profesionalmente expuesto, deberá informar al encargado de seguridad radiológica, de cada una de ellas, a fin de que todas cuenten con el historial dosimétrico completo, y

XV.- Informar al encargado de seguridad radiológica, sobre cualquier situación de alto riesgo, incidente y accidente radiológico.²⁴

c) *Entrenamiento del POE*

Es responsabilidad del titular de un permiso o licencia, expedido por la CNSNS, que el POE posea niveles de calificación adecuada y un entrenamiento suficiente para realizar una actividad con fuentes de radiación ionizante, o con equipos generadores de radiación ionizante, para dar cumplimiento con el programa de seguridad radiológica establecido en el centro de trabajo.²⁵

Para la capacitación y adiestramiento, el POE deberá de realizar un Curso de Principios Básicos

de Seguridad Radiológica y un Curso de Capacitación en el Manual de Procedimientos de la Instalación. Posteriormente, deberá de realizar un Curso Anual de Reentrenamiento, todos estos cursos deberán de ser proporcionados por el CNSNS, o por el permisionario, el cual deberá considerar lo especificado en la NOM-012-STPS-1999.²⁶

CONCLUSIONES

Cuando se planea realizar cualquier tipo de investigación biomédica, en la cual se pretenda utilizar algún tipo de muestra biológica, agentes químicos o ionizantes, es necesario el escrutinio minucioso de las características de cada muestra y materiales que pudieran considerar algún peligro. Considerar el personal que tendrá que manipular, o que estará expuesto, incluyendo pacientes, familiares de los pacientes y población en general que pueda en algún momento estar expuesto. Esto constituye la valoración de los riesgos que nos permitirán generar el plan adecuado de mitigación y protección que nos lleve a realizar un actividad de investigación segura y confiable.

Agradecimientos

Agradecemos al L.P. Pedro Isauro Clavel Pérez por la donación de las acuarelas utilizadas para ilustrar las figuras 1-6.

REFERENCIAS

1. Directive of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities. On the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work. 2000.
2. Laboratory Biosafety Guidelines. 2nd Edition 1996 Minister of National Health and Welfare. Minister of Supply and Services Canada 1996. Cat. No. MR 21-1/1996-E ISBN 0-662-24214-9. Last modified June 10, 1996.
3. Manual de Bioseguridad para Laboratorios de Investigación Biomédica.. 5a Edición. Laboratorio de Genómica Viral y Humana. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Ed. García-Sepúlveda. 2012
4. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 2009. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention. National Institutes of Health. 5th Edition.
5. Laboratory biosafety manual. 2004. World Health Organization. Geneva. 3rd Edition.
6. University of South Carolina. Biosafety manual. 2006.
7. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. 2005. Tercera Edición. Ginebra, Suiza. Organización Mundial de la Salud (OMS). ISBN 92 4 354650 3.
8. Beyer, Ch. Le risque biologique en laboratoire de recherche mieux le connaître pour l'évaluer et le prévenir. Insem Lettre.Objectif & Santé Sécurité n°2. Service des affaires générales, Administration du Siège. 2015.
9. Canadian Biosafety Handbook, Chapter 4, Risk Factors, Risk Group, and Risk Assessments. 2nd Ed. Public Health Agency of Canada. 2016. ISBN 978-1-100-25773-0
10. Norma oficial mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental – Salud ambiental – Residuos peligrosos - Infecciosos – Clasificación y especificaciones de manejo. Diario Oficial de la Federación, México 2002: 1-12.
11. Alberts B, et al. 2016. Molecular Biology of the Cell: “3 Macromolecules: Structure, Shape, and Information” y “7 Recombinant Acid Hybridization”. Sixth Edition. Barcelona, España. Omega, Cop.
12. Institutional Biosafety Committee Charter and procedures: How to get biological work registered, reviewed and approved. 2014. University of New Hampshire.
13. Biorisk management. Laboratory biosecurity guidance. Epidemic and pandemic alert and response. World Health Organization. 2006. 33 pág.
14. Pentella MA, Kostle PA, Desjardin L, Gilchrist MJR. 2006. Biosafety for microorganisms transmitted primarily by the airborne route. En: Biological Safety: Principles and Practices, 4th Edition. Editors: Fleming DO, Hunt DH. ISBN:9781683671770. doi:10.1128/9781555815899.
15. Burnett LC, Lunn G, Coico R. Biosafety: Guidelines for working with pathogenic and infectious microorganisms. Curr Protoc Microbio. 2009;13:1A.1.1-1A1.14.
16. Peng H, Bilal M, Iqbal HMN. Improved biosafety and biosecurity measures and/or strategies to tackle laboratory-acquired infections and related risks. Int J Environ Res Public Health. 2018;15:2697. doi:10.3390/ijerph15122697.
17. The Approved List of biological agents. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Health and Safety Executive. United Kingdom. Third Edition. 2013. 1-35.
18. Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Medio Ambiente (LGEEPA). PROFEPA. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Diario Oficial de la Federación, México 2016: 1-128
19. NORMA Oficial Mexicana NOM-054-ECOL-1993, que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o mas residuos considerados como peligrosos por la norma oficial mexicana NOM-052-ECOL-1993. Diario Oficial de la Federación, México 1993: 1-65.



20. NORMA Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. . Diario Oficial de la Federación, México 2006: 1-35.
21. Manual de procedimientos de seguridad radiológica para la utilización de fuentes abiertas y selladas de radiación ionizante. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México 2010; 1-82.
22. Programa de manejo de sustancias químicas y residuos hospitalarios. Instituto Nacional de Pediatría 2018; 1-228.
23. Norma Oficial Mexicana NOM-004-NUCL-2013, Clasificación de los desechos radiactivos. Diario Oficial de la Federación, México 2013: 1-10.
24. Reglamento General de Seguridad Radiológica, 1988, Diario Oficial de la Federación, México Diario Oficial de la Federación, México 1988: 1-60.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-031-NUCL-2011. Requisitos para el entrenamiento del personal ocupacionalmente expuesto a radiaciones ionizantes. Diario Oficial de la Federación, México 2011; 1-11.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-012-STPS-1999. Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se produzcan, usen, manejen, almacenen o transporten fuentes de radiaciones ionizantes. Diario Oficial de la Federación, México 1999; 1-8.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2949>

Detección de alteraciones cognitivas en el consultorio del pediatra a través del juego

Detection of cognitive alterations in the pediatrician's office through play.

Claudia Andrea Chávez Mejía,¹ Mariana López Cervantes,¹ Norma Angélica Labra Ruiz,² Alberto Olaya Nieto,³ Erika Valenzuela Alarcón,⁴ Abril Astrid Carbó Godínez,⁵ Eduardo Espinosa Garamendi^{1,5}

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cognitivas se refieren a la disminución en el rendimiento o procesamiento de las capacidades cognitivas como memoria, orientación, lenguaje, pensamiento, atención, concentración, razonamiento y juicio.^{1,2} Se puede detectar desde los 24 meses de edad y, aunque se desconocen cifras exactas, la Organización Mundial de la Salud (OMS)³ reporta que 1300 millones de personas presentan algún tipo de discapacidad en el mundo. El 16% corresponde a niños con algún tipo de trastorno del neurodesarrollo (TND).⁴ En México, un estudio realizado por la ENSANUT⁵ determinó que un 29% de población infantil entre 2 y 9 años está en riesgo de desarrollar alguna discapacidad y que, de este porcentaje, el 14.78% está en riesgo de déficit cognitivo.

La etiología de los trastornos neuropsicológicos se puede ubicar en dos grupos: los sujetos con afectación específica del desarrollo madurativo, y los sujetos que tras un desarrollo inicial normotípico sufren un accidente patológico que deja secuelas que alteran el desarrollo.⁶

La óptima consolidación de los procesos cognitivos, por etapa de desarrollo, es fundamental para un buen aprendizaje y calidad de vida, tanto del paciente pediátrico, como de su familia.^{1,2} Esta optimización funcional impulsada por sinaptogénesis y podas neuronales comienza desde la integración de las cortezas somatosensoriales (unificando las cortezas irradiadas temporal, parietal y occipital) y motora en los

¹Departamento de Neuropsicología del Desarrollo y Neurohabilitación, Clínica Cognition, Ciudad de México, México.

²Laboratorio de Neurociencias I, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

³Saint Luke, Escuela de Medicina, Ciudad de México, México.

⁴Fundación Care and Share for Education, Ciudad de México, México.

⁵Unidad de Neurohabilitación y Conducta, Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Recibido: 14 de junio 2024

Aceptado: 16 de agosto 2024

Correspondencia

Eduardo Espinosa Garamendi
eg@cognition.mx

Este artículo debe citarse como: Chávez-Mejía CA, López-Cervantes M, Labra-Ruiz NA, Olaya-Nieto A, Valenzuela-Alarcón E, Carbó-Godínez AA, Espinosa-Garamendi E. Detección de alteraciones cognitivas en el consultorio del pediatra a través del juego. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 534-539.

primeros años de vida (rango aproximado de 0 a 1-2 años).^{7,8}

Lo anterior es el prerrequisito para la formación de cortezas terciarias de percepción, atención, memoria y lenguaje (3 años),^{9,10} las cuales dan paso a las funciones frontales básicas a los 5 años (memoria de trabajo, control inhibitorio y selección de riesgos),⁹ para que a los 6 años comience la integración de las funciones prefrontales intermedias (cálculo progresivo, regresivo, planeación secuencial y visoespacial, inicios del pensamiento abstracto) y finalmente llegar a las funciones ejecutivas tardías (metacognición),¹¹ es decir, la máxima capacidad para administrar y alternar el resto de funciones previamente adquiridas.

Sin embargo, es esperado que por múltiples factores (genéticos, alteraciones en el neurodesarrollo, traumatismos, síndromes, etc) los procesos de consolidación no se logren en el momento esperado.^{12,13} A lo anterior se le conoce como déficits cognitivos del desarrollo, los cuales pueden generar alteraciones entre sí mismos, especialmente durante el crecimiento. Esto quiere decir que, si no se integran óptimamente las cortezas somatosensoriales y motora, pueden alterar los procesos de percepción, atención, lenguaje y memoria,¹⁴ lo cual conlleva a una baja consolidación de las funciones más abstractas fundamentales para el cálculo y lecto-escritura;¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁸ la identificación de los indicadores en el consultorio por medio del juego simple, puede facilitar la detección de estos déficits.¹⁹⁻²¹

En el caso de edades muy tempranas se recomienda la evaluación de signos neurológicos blandos para detectar disgnosias (déficits somatosensoriales y de procesos cognitivos básicos) y dispraxias (déficits en motricidad; **Cuadro 1**)^{14,17}, así como complementar dicha evaluación con alguna escala observacional del desarrollo.²² No obstante, a partir de los 2 años se puede utilizar

Cuadro 1. Signos Neurológicos Blandos por grupo de edad

0 a 3 años	<ul style="list-style-type: none"> - Simetría: mover ambos lados por igual - Contacto visual: mantener contacto visual no verbal y verbal. - Control emocional: lograr calmarse cuando se irrita. - Discriminación auditiva: voltear ante un sonido.
3 a 6 años	<ul style="list-style-type: none"> - Lenguaje: claridad de la pronunciación y coherencia del contenido. - Equilibrio: de pie sin moverse y con ojos cerrados, saltos con cada pie y "marcha tándem" en una línea. - Coordinación: tocar la nariz alternando el dedo D/I con ojos abiertos y cerrados; secuencia dedo-pulgar (el pulgar toca todos los dedos). - Tono muscular: agitar extremidades con resistencia, flexiones y rango de movimiento. - Secuencias alternas: hacer movimientos contrarios simultáneamente como abrir una mano mientras con la otra se hace puño y alternar. - Marcha: observar su marcha en una distancia mayor a un metro. - Grafestesia: con los ojos cerrados pedirle al paciente que identifique qué forma se le dibujo en la mano. - Asteroagnosia: con los ojos cerrados pedirle al paciente que identifique objetos de uso común (llaves, pluma, monedas, etc.). - Signos coreiformes: observar al paciente para evaluar la presencia de espasmos.

el juego, mediante el uso de bloques simples grandes o duplos® y de bloques pequeños o system® a partir de 6 años.²³ **Cuadro 2**

CONCLUSIÓN

Es sumamente importante valorar funciones cognitivas, de básicas a intermedias, en el consultorio del pediatra de forma rápida, ya que es una manera práctica y eficaz de detectar déficits por medio del juego simple. Con esos hallazgos es posible sugerir algunos ejercicios en casa, así como referir al paciente con el neuropsicólogo del desarrollo para valoración y seguimiento, con el objetivo de optimizar el neurodesarrollo, y

Cuadro 2. Ejercicios recomendados para valoración cognitiva rápida en el consultorio pediátrico

Edad	Ejercicio/Proceso Cognitivo
0 a 2 años	<ul style="list-style-type: none"> - Coordinación: prestarle un objeto para que lo intercambie de mano; ofrecerle un juguete a 30cm para que lo tome; girar las piezas para intentar colocarlas en rompecabezas simples (Figura 1A y B). - Atención: Mostrarle un objeto para que lo siga con la mirada y realizar un sonido fuera de su campo visual para que voltee. - Constancia de objeto: tapar con un vaso el juguete que se le prestó y observar su reacción (se espera que lo busque, aunque sea con la mirada); jugar a las escondidas con una manta o un antifaz que le cubra los ojos (Figura 1C). - Contacto y comunicación: mostrarle una sonrisa para que la imite o hacerlo reír, pedirle que imite sílabas, pedirle que imite actos simples como aplaudir o agitar los brazos. - Memoria: preguntarle dónde se guardan los juguetes o qué es lo primero que hacen al llegar a casa. - Lenguaje: observar que responda por turnos (aun cuando sea inteligible), y que repita lo que escucha; que responda de forma no verbal a preguntas simples; pedirle que señale hasta 5 ilustraciones en un libro cuando se le nombran; frases de hasta 4 palabras con pronombres “mío, yo y tu”. - Memoria de Trabajo: pedirle que siga una instrucción sencilla como guardar los juguetes en su lugar. - Motricidad: da la vuelta a las hojas de un cuento grueso (Figura 1D). - Juego: empujar 3 bloques como si fueran tren; hacer música con objetos que se puedan golpear entre sí; usar un cochecito como si fuera un avión y que lo imite (pensamiento simbólico).
3 a 5 años	<ul style="list-style-type: none"> - Atención: armado y ensamble de torres de colores: identificar el tamaño de los bloques, como colores y clasificarlos por tamaño y colores, pueden alternarse los colores (rojo-blanco, amarillo-azul) (Figura 2A). - Memoria: armado de uno o dos animales simples y pedirle al paciente que explique el modelo o por qué sería ese animal (Figura 2B). - Memoria de trabajo: Realizar una figura y mostrarla al paciente, utilizar 2 o 3 bloques, mostrarlo al paciente 10 segundos ocultarlo y pedirle que evoque el modelo previamente ensamblado por el pediatra, observar cómo colocó los bloques y si se equivocó en espacios, visoespacialidad o número de espacios ensamblados, observar qué tanto se le complica al paciente: se puede repetir de 2 a 3 veces (Figura 2C y D). - Fluidez verbal: Pedir nombrar frutas y contar el número de elementos que dice el paciente en un minuto. - Control inhibitorio: colocar frente al paciente de 4 a 5 bloques de colores, otros más frente al aplicante y decirle que jugaremos el mundo al revés, en donde los colores no corresponden al que observas, como por ejemplo: el bloque rojo será azul, el azul será amarillo, el amarillo será rojo y el amarillo será verde, listo y se comienzan a señalar los bloques y debe de decir el color que se le pidió memorizara inhibiendo el color real del bloques observado (Figura 2E). - Conteo básico: Colocar bloques grandes o duplo® frente al niño y pedirle contar el número de espacios entre bloques y números de los postes o vigas de las piezas (Figura 2F).
6 a 11 años	<ul style="list-style-type: none"> - Ejercicios de atención, memoria y memoria de trabajo, mencionados anteriormente. - Fluidez verbal: Pedirle al paciente mencionar nombres de personas con la letra “m”, “n”, “o”, etc. - Cálculo básico: Colocar bloques de diferentes tamaños y darles un valor numérico, es decir, el bloque de 2 vale 2, el bloque de 1 vale 1, etc., posteriormente pedirle realizar una víbora que valga en total 23 y que al finalizarla nos haga en conteo progresivo y regresivo (Figura 3A).
12 a 22 años	<ul style="list-style-type: none"> - Pensamiento abstracto: pedir al paciente que identifique características de asociación entre dos elementos: guitarra-violín (instrumentos musicales), ojo, oído (órganos sensoriales). - Metamemoria: explicar al paciente que se le mostrará una secuencia #N de bloques de colores, él deberá aprendérsela y repetirla, pero primero deberá hacer una predicción sobre el número de elementos de la secuencia que cree que recordará (Figura 3B).

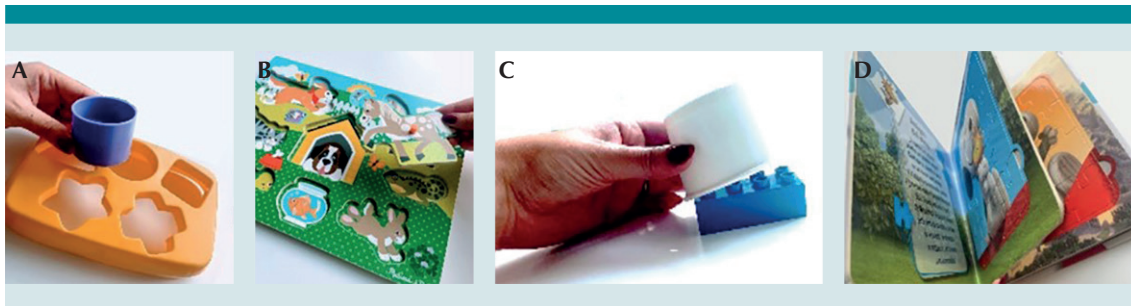


Figura 1. Figuras para evaluación cognitiva de 0 a 2 años de edad.

Nota: Ejercicios relacionados a los primeros años de vida, relacionados al control motriz, coordinación, constancia de objeto, comunicación, memoria de trabajo, lenguajes básicos y juego social.

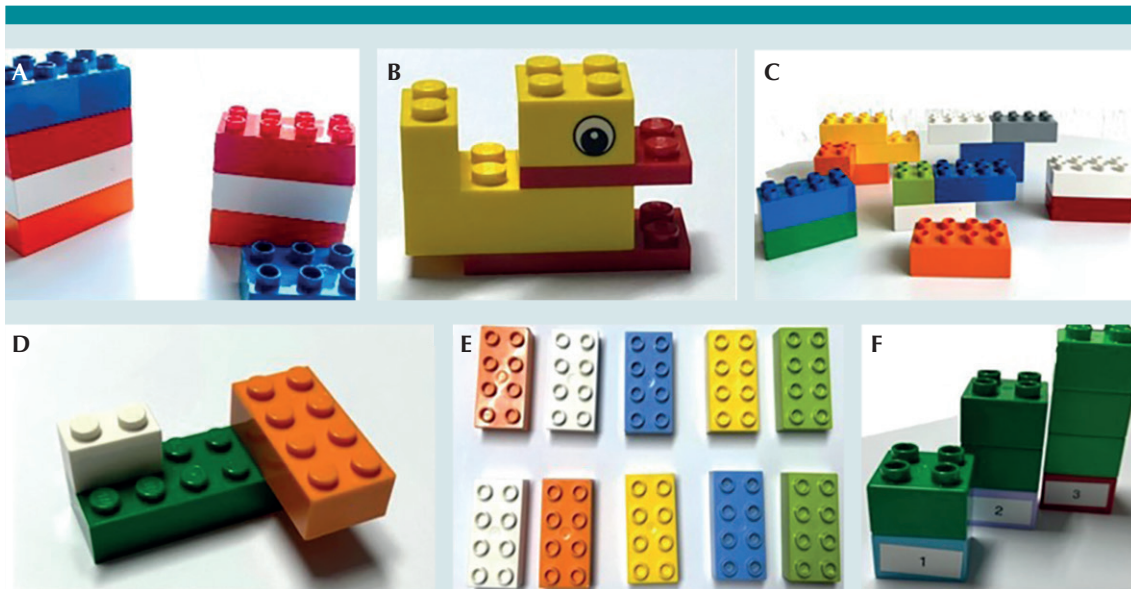


Figura 2. Figuras para evaluación cognitiva de 3 a 5 años de edad.

Nota: Ejercicios de observación cualitativa relacionados a edad preescolar y escolar para valorar funciones de atención, memoria, memoria de trabajo, fluidez verbal, control inhibitorio y conteo básico.

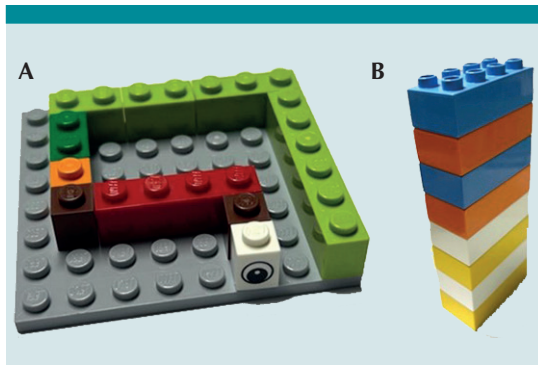


Figura 3. Figuras para evaluación cognitiva de 6 años en adelante.

Nota: Ejercicios de observación cualitativa relacionados a edad escolar y adolescencia para valorar funciones más complejas como conteo progresivo, regresivo y meta memoria relacionadas a las funciones ejecutivas.

así evitar el efecto dominó negativo que se puede generar por la falta de consolidación desde la integración somato-sensorial a motricidad, atención y memoria, ocasionando detrimento en las funciones superiores ejecutivas manifestándose como trastornos del aprendizaje en el paciente.

REFERENCIAS

1. Arnedo, M., Montes, A., Bembibre, J., y Triviño, M. Neuropsicología infantil: A través de casos clínicos. España: Editorial Médica Panamericana; 2015.
2. Arnedo, M., Bembibre, J., Montes, A., y Triviño, M. Neuropsicología del desarrollo. España: Editorial Médica Panamericana; 2018.
3. World Health Organization. Mental Health WHO. Child and adolescent mental health. Geneva. WHO; 2016 [acceso 02/11/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>
4. Ricardo-Garcell Josefina, Guadarrama-Celaya Francia, Otero-Ojeda Gloria A., Rodríguez-Valdés René F., Aguilar-Fabré Liane, Hernández-Vázquez Hebert L. et al. Alterations in neurodevelopment in children under 5 years of age in two states of the Mexican Republic. Rev. mex. neurocienc. [revista en la Internet]. 2022 Oct [citado 2024 Mayo 30]; 23(5): 165-170. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-50442022000500165&lng=es. Epub 17Nov2022. <https://doi.org/10.24875/rmn.21000075>
5. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
6. Cuervo Martínez Ángela, Ávila Matamoros AM. Neuropsicología infantil del desarrollo: Detección e intervención de trastornos en la infancia. Rev. iberoam. psicol. [Internet]. 31 de diciembre de 2010 [citado 29 de mayo de 2024];3(2):59-68. Disponible en: <https://reviberopsicologia.iberu.edu.co/article/view/rip.3206>
7. Basso, G. Neurodesarrollo en neonatología: Intervención Ultratemprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Argentina. Editorial Médica Panamericana; 2016.
8. Medina Alva MP, Kahn IC, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto J, Vega Sánchez SM. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Publica [Internet]. 2015 Jul [citado 2024 Mayo 23]; 32(3): 565-573. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000300022&lng=es
9. Sarlé M, Sabaté N, Tomás J. El desarrollo de la atención, la percepción y la memoria. Academia.edu;1999. Disponible en: https://www.academia.edu/8343914/El_desarrollo_de_la_atenci%C3%B3n_la_percepci%C3%B3n_y_la_memoria
10. Tomás, J. Ed. Actitudes educativas, trastornos del lenguaje y otras alteraciones en la infancia y la adolescencia. Barcelona: Laertes, 1999; 15-27.
11. Flores JC, Castillo-Preciado RE, Jiménez-Miramonte NA. Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. An. psicol. [Internet]. 7 de abril de 2014 [citado 23 de mayo de 2024];30(2):463-7. Disponible en: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/analesps.30.2.155471>.
12. Lázaro, J. C. F., & Ostrosky-Solís, F. Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. Manual Moderno; 2012.
13. Narberhaus A, Segarra D. Trastornos Neuropsicológicos y Del Neurodesarrollo En El Prematuro. An. psicol. [Internet]. 1 de julio de 2004 [citado 23 de mayo de 2024];20(2):317-26. Disponible en: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/27511>.
14. Tellez, M. G. Y. Neuropsicología de los trastornos del neurodesarrollo: Diagnóstico, evaluación e intervención. Manual Moderno; 2016.
15. Rosselli, M., Matute, E., & Ardila, A. Neuropsicología del desarrollo infantil. Manual Moderno; 2010.
16. Amado Puentes, A, Fernández del Olmo, A, Roche Martínez, A, Joga Elvira, L, Pías Peleteiro, L, Poch Olivé, M. L., Ramos Sánchez, I., Cardo Jalón, E. Trastornos del aprendizaje: definiciones. Protoc Diagn Ter Pediatr, 2022; 1, 1-10. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01.pdf>
17. Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. Evaluación neuropsicológica infantil. México: Manual Moderno 2007.



18. Ostrosky Shejet, F., Lozano Gutiérrez, A., & González Osorno, M. Bateria neuropsicológica para preescolares: presentación. *Edupsykhé. Revista De Psicología Y Educación*, 2016; 15(1). Disponible en: <https://doi.org/10.57087/edupsykhe.v15i1.3906>
19. LeGoff, D. B. *LEGO-based Therapy: Current Theory and Practice*. Universal-Publishers; 2023.
20. Garamendi, E. E., Benítez, L. A. G., Alarcón, E. V., & Torreblanca, J. G. M. Habilidad de funciones frontales básicas en cardiopatas congénitos a través de LEGO® Education. *Rev Chil Neuropsicol*. 2022; 16(1): 11-16. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8356404>.
21. Espinosa-Garamendi, E., Labra-Ruiz, N. A., Naranjo, L., Chávez-Mejía, C. A., Valenzuela-Alarcón, E., & Mendoza-Torreblanca, J. G. Habilitation of Executive Functions in Pediatric Congenital Heart Disease Patients through LEGO®-Based Therapy: A Quasi-Experimental Study. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 2022;10(12): 2348. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122348>.
22. Secadas, FEOD: Escala Observacional del desarrollo. España. Ed.Tea;1992.
23. The Lego Foundation, DIF & Fundación Carlos Slim. *Aprendiendo a través del juego*;2016. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/298423/Manual_LEGO_Foundation.pdf

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2920>

Manejo actual de la displasia de cadera. ¡Lo que el pediatra debe saber!

Current management of hip dysplasia. What the pediatrician should know!

Oscar Daniel Isunza Alonso, Moisés Aristeo López Ramos

INTRODUCCIÓN

La Displasia del Desarrollo de la Cadera (DDC), antes conocida como Luxación Congénita de Cadera, termino incorrecto y, por lo tanto, en desuso, es una enfermedad común de esta articulación, en la que existe una mala relación entre la cabeza femoral y el acetábulo secundaria a la deficiencia en el desarrollo acetabular, durante el período fetal.¹ Es necesario comprender este concepto, puesto que los factores que la predisponen son intrauterinos, bien sea por causa genética o mecánica, que limita la movilidad del feto durante su desarrollo (multifactorial). Sabemos que el acetábulo se desarrolla por un proceso llamado morfogénesis y cavitación, el cual requiere de una movilidad simétrica de la cabeza femoral a partir de la semana ocho de gestación.

Por tratarse de una enfermedad de origen fetal que afecta estructuras cartilaginosas primordiales, como son la esquina lateral no osificada del acetábulo y la cabeza femoral, es imperativo el diagnóstico y tratamiento temprano para evitar cirugías y secuelas a mediano y largo plazo.

INCIDENCIA

Existen datos sobre la DDC luxada que van desde 1.5 casos por 1,000 nacidos vivos hasta 188.5 por cada 1,000, dependiendo de las variantes raciales y geográficas,² estos reportes no valoran todo el espectro de la enfermedad.

Departamento de Ortopedia, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 08 de mayo 2024

Aceptado: 06 de septiembre 2024

Correspondencia

Oscar Daniel Isunza Alonso
dr_oscarisunza@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Isunza-Alonso OD, López-Ramos MA. Manejo actual de la displasia de cadera. ¡Lo que el pediatra debe saber! Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 540-544.

En el año 2005 en el Reino de Arabia Saudita se realizó un estudio en pacientes adultos de 40 a 88 años de edad, con el fin de buscar la prevalencia de Displasia Acetabular en su población, encontrándola en 1.44%,³ siendo una de las más bajas reportadas en el mundo, lo que nos hace pensar que el promedio mundial pudiera estar cercano al 2%, esto se traduce en que probablemente una persona adulta de cada 50 tiene una Displasia Acetabular sin diagnosticar con o sin síntomas.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO

En el año 2000, la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó por primera vez la guía de Práctica Clínica para la detección temprana de la Displasia del Desarrollo de Cadera, basada principalmente en la Exploración Física y en la toma de un ultrasonido entre el mes y medio a los 6 meses de vida en infantes que sólo cuentan con factores de alto riesgo, también fija su postura en contra sobre el ultrasonido universal para el diagnóstico.⁴

Tomando en cuenta esta recomendación, en el año 2015 en el Acta Pediátrica de México describimos de forma clara la manera de realizar el diagnóstico Clínico para la “Displasia de Cadera” a través de las maniobras combinadas de Ortolani y Barlow, descritas por sus autores por primera vez en 1937⁵ y 1958 respectivamente, con la limitación para la abducción de las caderas, la asimetría de pliegues y la discrepancia de miembros pélvicos.⁶

La AAP menciona que los factores de riesgo para la DDC son:

1. Presentación pélvica al nacer.
2. Predisposición hereditaria.
3. Exploración Física sospechosa con maniobra de Ortolani-Barlow negativa. (discrepancia de pliegues o piernas y/o limitación en la abducción de la cadera)

4. Petición explícita de los padres para la toma de un ultrasonido diagnóstico.
5. Antecedente de envolver las caderas del bebé apretadas en aducción y extensión.⁴

El Colegio Mexicano de Ortopedia agrega dos factores más con niveles de evidencia altos para DDC.

6. Mayor frecuencia en mujeres.
7. Asociado a otras anomalías esqueléticas (pie equino varo, tortícolis congénito entre otros).⁷

Esta guía constituyó un avance, sin embargo, los diagnósticos más tempranos para la enfermedad



Figura 1. Toma de ultrasonido con Método Graf. Se cuenta con la mesa para la adecuada posición del paciente.

se siguen haciendo después de los 3 meses de vida, considerando esta edad, ya como diagnóstico tardío⁸ debido a que, después, el daño al cartílago acetabular es irreversible, lo que ameritaría realizar tratamientos quirúrgicos agresivos con evoluciones poco satisfactorias.

EXPERIENCIA DEL INP Y RECOMENDACIONES

En el Departamento de Ortopedia del Instituto Nacional de Pediatría nos preguntamos:

¿cómo disminuir la edad del diagnóstico para la DDC por debajo de los tres meses de vida, y evitar diagnósticos tardíos que nos llevan a tener pacientes con displasias acetabulares residuales, con caderas subluxadas o luxadas que terminarán todas, invariablemente, en procedimientos quirúrgicos que originarán dolor discapacitante en la adolescencia o etapa adulta para lo cual, el único manejo descrito es la colocación de una prótesis de cadera con técnicas e implantes especiales, teniendo costos elevados y tiempos de vida del implante limitados?

Al revisar la literatura observamos que la instauración, en 1992, del programa de diagnóstico universal por ultrasonido con Método Graf para el

diagnóstico de la DDC en Austria logró el objetivo del diagnóstico oportuno y, en los primeros 16 años de instaurado el programa, bajaron 46% sus números de cirugías pélvicas para pacientes en la adolescencia y disminuyó también el número de reducciones abiertas a .16 por cada 1000 nacidos vivos, según reportes de la base de datos del Ministerio de Salud de ese País.⁹

La siguiente pregunta: ¿por qué las pruebas de Ortolani y Barlow no han logrado disminuir la edad de diagnóstico y el número de cirugías como lo hizo Austria y Alemania con el tamizaje universal por ultrasonido con método Graf? Analizando, la Prueba de Barlow tiene dos posibilidades, positiva o negativa, la probabilidad al azar es del 50%, sumando la prueba de Ortolani, nuestra probabilidad de diagnóstico correcto por azar es del 25%, se reporta un valor predictivo positivo para estas dos pruebas en conjunto de 0.35,⁹ lo que las deja con un 10% por arriba del azar como pruebas para diagnóstico clínico, y el diagnóstico sólo se refiere a caderas inestables que se pueden luxar con la maniobra de Barlow o a caderas luxadas que se pueden reducir con la maniobra de Ortolani, dejando fuera a todas las caderas luxadas que no se pueden reducir, a las caderas subluxadas y a las displasias acetabulares sin luxación que son la presentación más común¹⁰.

Nuestra siguiente pregunta fue: ¿el ultrasonido selectivo que propone la AAP hace diagnósticos oportunos? La respuesta es NO; en el 2014 el Dr. Sink estudió a pacientes con displasia acetabular sintomática con madurez esquelética y dio cuenta que el 85.3% de los pacientes no cumplían las recomendaciones para la realización de un ultrasonido selectivo por lo que terminarían, si volvieran a nacer, con la misma secuela por diagnóstico tardío.¹¹

El Instituto Internacional para la Displasia de Cadera (IHDI) hace un estudio donde mencionan que el 14% de pacientes con cadera

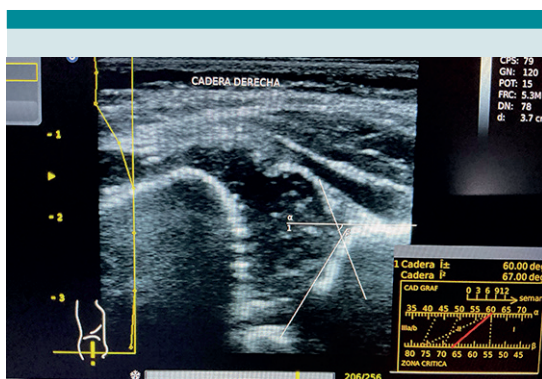


Figura 2. Toma de ultrasonido por método Graf normal.

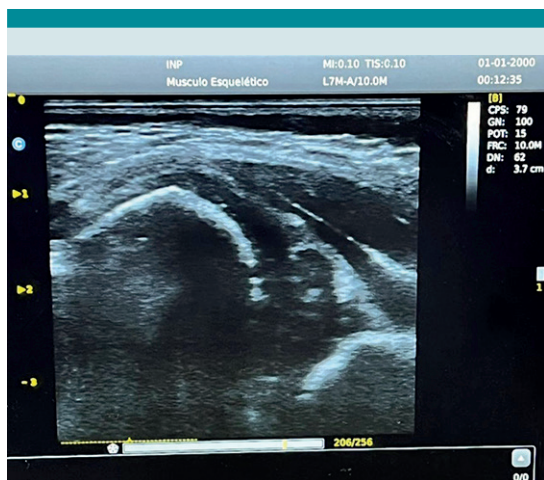


Figura 3. Toma de ultrasonido por método Graf Patológico (cadera luxada con acetábulo no osificado hacia arriba).

luxadas fueron mal identificadas como normales por examinadores expertos y que el 20% de las caderas luxadas tampoco tenían limitación para la abducción, concluyendo que puedes tener una cadera francamente luxada con una exploración física completamente normal, así que: “no existe ningún método clínico, ni siquiera en manos expertas, con la capacidad de detectar a bebés con caderas luxadas de manera confiable”.¹²

Aun así, la Academia Americana de Cirujanos Ortopedistas (AAOS) recomienda: “no realizar el tamizaje universal” con nivel de evidencia moderada,¹³ lo interesante de una recomendación con evidencia moderada es que, no tiene suficiente sustento científico como para tomarse en cuenta y pudiera interpretarse como un vaso medio lleno o medio vacío, por lo que, con la misma información, podríamos interpretar como: “**SI** realizar el ultrasonido universal.”

Con este pensamiento, en el Departamento de Ortopedia, en el año 2016, iniciamos el diagnóstico oportuno a través de ultrasonido y, a partir

del 2022, la toma de ultrasonido con método Graf. Nuestras primeras observaciones son la disminución de la necesidad de tratamiento quirúrgico en un 60%.

CONCLUSIONES

1. La Ley General de Salud y la Cartilla Nacional de Vacunación nos obliga a realizar un diagnóstico para la DDC a través de la exploración física y la toma de un ultrasonido o, en su defecto, una radiografía AP de pelvis entre el primer y cuarto mes de vida.
2. El diagnóstico oportuno para la DDC se considera hasta los 3 meses de vida.
3. La Displasia Acetabular pura (sin luxación o subluxación) es la variante más común de la DDC y nunca tiene una alteración en la exploración física.¹⁴
4. Debe realizarse un ultrasonido por método Graf en “todos los pacientes” (**tengan o no tengan factores de riesgo**) para descartar DDC en todas sus variantes.

La valoración clínica a través de las maniobras de Ortolani y Barlow no es por sí sola suficiente, ya que tiene un valor predictivo positivo un poco superior al azar, asociar a la exploración física la limitación para la abducción de cadera continúa dejando sin diagnóstico clínico a un porcentaje importante de caderas luxadas. El tratamiento va seguido del procedimiento del ultrasonido por método Graf y un arnés de Pavlik, por lo que los pacientes deben referirse al Ortopedista Pediatra.

REFERENCIAS

1. Rális Z, McKibbin B. Changes in shape of the human hip joint during its development and their relation to its stability. *J Bone Joint Surg Br.* 1973 Nov;55(4):780-5.
2. Herring J. A.; Tachdjian's Pediatric Orthopaedics From the Texas Scottish Rite Hospital for Children. Sixth Edition. Philadelphia Ed. Elsevier 2022

3. Moussa M, Alomran A. Acetabular dysplasia in adult hips of a Saudi Population. A possible relation to coxarthrosis. *Saudi Med J*. 2007 Jul;28(7):1059-61.
4. Yang S, Zusman N, Lieberman E, et al. Developmental Dysplasia of the Hip. *Pediatrics* 2019;143(1):e20181147.
5. Mubarak SJ. In Search of Ortolani: the man and the method. *J Pediatr Orthop*. 2015 Mar;35(2):210-6.
6. Isunza-Ramírez A, Isunza-Alonso OD. Displasia de la cadera. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:205-207.
7. Cymet-Ramírez J, Alvarez-Martínez MM, García-Pinto G, Frías-Austria R, Meza-Vernis A, Rosales-Muñoz ME, Isunza-Ramírez A, Isunza-Alonso OD, Brito-Ramírez JA, Anaya-García M, Lizalde-Yañez A. El diagnóstico oportuno de la displasia de cadera. Enfermedad discapacitante de por vida. Consenso del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología [Early diagnosis of hip dysplasia. Crippling disease for life. Consensus of the Mexican College of Orthopedics and Traumatology]. *Acta Ortop Mex*. 2011 Sep-Oct;25(5):313-22.
8. Azzopardi T, Van Essen P, Cundy PJ, Tucker G, Chan A. Late diagnosis of developmental dysplasia of the hip: an analysis of risk factors. *J Pediatr Orthop B*. 2011 Jan;20(1):1-7.
9. Thallinger C, Pospischill R, Ganger R, Radler C, Krall C, Grill F. Long-term results of a nationwide general ultrasound screening system for developmental disorders of the hip: the Austrian hip screening program. *J Child Orthop*. 2014 Feb;8(1):3-10.
10. Baronciani D, Atti G, Andiloro F, Bartesaghi A, Gagliardi L, Passamonti C, Petrone M. Screening for developmental dysplasia of the hip: from theory to practice. Collaborative Group DDH Project. *Pediatrics*. 1997 Feb;99(2):E5.
11. Sink EL, Ricciardi BF, Torre KD, Price CT. Selective ultrasound screening is inadequate to identify patients who present with symptomatic adult acetabular dysplasia. *J Child Orthop*. 2014 Dec;8(6):451-5.
12. Harper P, Joseph BM, Clarke NMP, Herrera-Soto J, Sankar WN, Schaeffer EK, Mulpuri K, Aarvold A; International Hip Dysplasia Institute (IHDI). Even Experts Can Be Fooled: Reliability of Clinical Examination for Diagnosing Hip Dislocations in Newborns. *J Pediatr Orthop*. 2020 Sep;40(8):408-412.
13. Mulpuri K, Song KM. AAOS Clinical Practice Guideline: Detection and Nonoperative Management of Pediatric Developmental Dysplasia of the Hip in Infants up to Six Months of Age. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Mar;23(3):206-7.
14. Groarke PJ, McLoughlin L, Whitla L, Lennon P, Curtin W, Kelly PM. Retrospective Multicenter Analysis of the Accuracy of Clinical Examination by Community Physicians in Diagnosing Developmental Dysplasia of the Hip. *J Pediatr*. 2017 Feb;181:163-166.e1.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.3008>

Viruela Símica: MPox ¿Qué hay de prevención y cuáles son las vacunas disponibles el mundo y en México?

Mpox: What about for prevention and what vaccines are available in the wide world and in Mexico?

Felipe Aguilar Ituarte

El mpox es una enfermedad causada por la infección con el virus del mismo nombre, el cual se trasmite a cualquier persona a través del contacto personal cercano, a menudo de piel con piel.¹ A diferencia de virus clade 2 de mpox, el tipo clade 1b es más virulento y eventualmente su capacidad de diseminación es más alta. Dado lo anterior, los países fuera de África deberán de tener medidas de contención, diagnóstico, tratamiento y especialmente medidas de prevención con vacunas y otras acciones.^{1,2}

El pasado 14 de agosto del 2024, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de África (CDC de África) declararon que el brote de mpox clade I era una emergencia de salud pública de seguridad continental; ese mismo día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de salud pública de alcance e interés internacional.¹

Existen Vacunas (ninguna disponible hasta este momento en México)¹⁻⁴

En el mundo se dispone de una vacuna de tercera generación, basada en un ortopoxvirus vivo atenuado, (Virus de la Viruela de Ankara Modificado, MVA por sus siglas en inglés) siendo un virus vivo que no se replica de manera eficiente en humanos. Se conocen internacionalmente como Jynneos®, Imvamune® o Imvanex® y es fabricado

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

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia

Felipe Aguilar Ituarte
aguilarituarte@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Ituarte F. Viruela Símica: MPox ¿Qué hay de prevención y cuáles son las vacunas disponibles el mundo y en México? Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 545-547.

por *Bavarian Nordic*. Está autorizada en los EE. UU y Europa para administración subcutánea en personas de 18 años o más. La vacuna es utilizada indistintamente en esquema de dos dosis, con ventana de aplicación de 4 semanas. Ésta se aplica por vía subcutánea 0.5 ml y eventualmente por la vía intradérmica a razón de 0.1 ml (se debe tomar en cuenta la dificultad técnica para su aplicación por esta vía).

El pasado 3 de septiembre la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud en México (COFEPRIS) anunció que la empresa *Bavarian Nordic* inició el proceso de registro esperando una resolución en 10 días.⁶

La vacunación en la población pediátrica y embarazadas, no está contemplada en la ficha técnica de la vacuna; no obstante, y dado que la enfermedad puede ser más grave en estos grupos poblacionales y causar secuelas en ambos casos, se recomienda evaluar su uso tomando en cuenta el estado de inmunidad del niño o de la mujer embarazada, así como el nivel de contacto con el virus proveniente de un paciente con un caso documentado.²

En el momento actual, no se recomienda la administración a la población general. La vacuna puede usarse para la protección en dos situaciones: antes de estar expuesto al virus (profilaxis preexposición) o después de haber tenido contacto con el virus (profilaxis postexposición).

Se recomienda la vacunación en profilaxis **preexposición** en los siguientes grupos de población:

- a. Personas que mantienen prácticas sexuales de riesgo.
- b. Personas con riesgo ocupacional como personal sanitario en consultas especializadas en atención de Enfermedades de

Trasmisión Sexual /VIH que atienden a personas con prácticas de alto riesgo y personal de laboratorio que manejan muestras potencialmente contaminadas con virus *Monkeypox* o personal que se encarga de la desinfección de superficies en locales específicos donde se mantienen relaciones sexuales de riesgo, siempre que no se pueda garantizar otros medios de protección como el uso de elementos de protección individual adecuados.

Se recomienda la vacunación en profilaxis **post-exposición** en los siguientes grupos de población:

- a. Contactos estrechos de casos confirmados en una fase aguda: La vacunación se debe realizar en los primeros 4 días tras el primer contacto (aunque podrá ofrecerse hasta los 14 días).
- b. Las personas con riesgo de enfermedad: Personas con inmunodepresión, incluyendo infección con VIH con <200 células /ml.
- c. Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación.
- d. Población Pediátrica de cualquier edad con contacto estrecho con un caso confirmado y en fase aguda.
- e. Personal sanitario que haya tenido un contacto estrecho con un caso confirmado y en fase aguda (inferior a 1 metro en la misma habitación) sin equipo de protección individual (EPI).
- f. Personal de laboratorio que maneje muestras de pacientes sospechosos o confirmados de MPX que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPI.

Además de lo anterior y en términos de protección se deben de tomar las siguientes medidas: ⁵

- Evitar contacto estrecho con un caso confirmado y en fase aguda.
- En reuniones sociales, evitar el contacto con cualquier sarpullido que vea en otras personas y considere minimizar el contacto de piel a piel.
- Evite el contacto cercano, de piel a piel, con personas que tengan un sarpullido que se parezca al de la viruela símica y con animales que sean portadores del virus que causa esta enfermedad.
- Evite el contacto con los objetos y materiales que una persona con viruela símica haya usado.

- Lavarse las manos con frecuencia.

REFERENCIAS

1. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/fda-mpox-response> Consultado 27 de agosto 2024
2. Sam-Agudu, Nadia A.a,b,c,d; Martyn-Dickens, Charlese; Ewa, Atana U.f. A global update of mpox (monkeypox) in children. *Current Opinion in Pediatrics* 35(2): p 193-200, April 2023. | DOI: 10.1097/MOP.0000000000001232
3. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/interim-considerations/overview.html>
4. <chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/>
https://www.andavac.es/wpcontent/uploads/instrucciones/Instruccion_Vacunacion_MPOX_Andalucia_cambios_resaltados.pdf
5. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/es/prevention/protect-yourself.html> consultado el 9 de septiembre del 2024
6. <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/ingresa-ante-cofepris-tramite-de-registro-sanitario-para-vacuna-contra-viruela-simica-mpox>



Dr. Fernando German Rueda Franco: un grande de la neurocirugía mexicana. *In Memoriam*

Dr. Fernando German Rueda Franco: a great of Mexican neurosurgery. *In Memoriam.*

Alfonso Marhx Bracho

Uno de nuestros maestros falleció el día 16 de junio de 2024, en su casa de San Ángel Ciudad de México. Fernando German Rueda Franco nació en la Ciudad de México el 27 de junio de 1936, sus padres: un prominente cirujano del ejército mexicano el Dr. Fernando Rueda Magro y la Sra., Matilde Franco Quero. Rueda Franco heredó de su padre el interés por las ciencias biológicas, especialmente la medicina. Durante su infancia asistió a la primaria y secundaria en la Ciudad de México con notas sobresalientes y su vida transcurrió entre el Distrito Federal y el estado de Oaxaca, su “segunda patria”.

Se inscribió en la Escuela Nacional Preparatoria en donde cursó su instrucción de bachiller y posteriormente en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Santo Domingo. Su paso por la Universidad fue extraordinario, recibió su título profesional el día 29 de junio de 1960 en la facultad de medicina, de Ciudad Universitaria, con la tesis: “Circulación sanguínea cerebral y malformaciones vasculares del encéfalo”, cuyo director fue el Profesor Dr. Manuel Velasco Suárez. La tesis refleja su atención por las neurociencias y el recuerdo de un libro que guardaba como su mayor tesoro: “Las Malformaciones vasculares cerebrales” del profesor Harvey Cushing, con una dedicatoria especial para su padre cuando se encontraba en Boston Massachusetts como médico militar de la comitiva presidencial de México.

Neurocirujano, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia

Alfonso Marhx Bracho
marhxalfons@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Marhx-Bracho A. Dr. Fernando German Rueda Franco: un grande de la neurocirugía mexicana. *In Memoriam*. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 548-550.



Desde el punto de vista profesional, en 1963, el Dr. Fernando Rueda fue aceptado para realizar la especialidad de Neurocirugía en el Hospital Infantil de México, bajo la tutela del Dr. Miguel Ramos Murguía; posteriormente, continuó su especialización en el Instituto Neurológico de Nueva York.

Al llegar a la Ciudad de México inició su ejercicio como neurocirujano y, posteriormente, decidió ir a la Ciudad de Chihuahua al Hospital central de la ciudad y clínica del Parque; sin embargo, el destino le deparaba un futuro diferente.

En 1970, Fernando Rueda da el paso más importante de su vida académica, decidiendo regresar a la Ciudad de México para encargarse del Servicio de Neurología y Neurocirugía de la entonces Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez IMAN, actualmente Instituto Nacional de Pediatría.

En este hospital forjó una carrera ascendente al encargarse del departamento de Neurocirugía y fundar del curso de pregrado de neurología

y del curso de neurocirugía pediátrica que actualmente cuenta con el reconocimiento universitario como especialidad. Su evolución dentro de la institución lo llevó a desempeñar múltiples cargos destacando el de jefe de la división de cirugía, director médico y coordinador de Neurociencias.

En el ámbito societario el Dr. Fernando Rueda Franco mostró siempre un especial interés por participar, llevando por un camino recto e incluyente los puestos que desempeñó, para él, la certificación de especialidad fue una de sus principales preocupaciones, la búsqueda de la excelencia en neurocirugía y mejoría de los cursos para los jóvenes neurocirujanos, fue primordial.

Su examen de certificación lo hizo el 1 de marzo de 1969, otorgándosele el diploma número 52, desde ese momento, Fernando Rueda había trabajado incansablemente para la Sociedad Mexicana de Cirugía Neurológica, así como para el Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica. Su desempeño como secretario del consejo, forjó las bases para llevar una relación afortunada con el Consejo Nacional de Especialidades Médicas, fue presidente de dicha sociedad entre 1984 y 1985 y presidente del Consejo mexicano de Cirugía Neurológica entre 1984 y 1985.

En sociedades científicas afines, se desempeñó extraordinariamente como: Secretario general de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía; Presidente de la *International Society for Pediatric Neurosurgery*, Chairman Committee de Auditoria de la *World Federation of Neurosurgical Societies*; Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía; Miembro del *Liaison Committee* de la WFNS; Segundo vicepresidente de la WFNS en representación de Latinoamérica y Vicepresidente Honorario de la *World Federation of Neurosurgical Societies*. Debe destacarse su labor para que México tuviese el X Congreso Mundial de Cirugía Neurológica en Acapulco

México, junto a otros dos grandes neurocirujanos, el Dr Mauro Loyo Varela y el Dr. Ernesto Martínez Duhart. En nuestro país, fue Académico titular de la Academia Mexicana de Cirugía y Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina.

Investigador incansable, escritor extraordinario, crítico lector, sus artículos revisan temas de interés neuroquirúrgico pediátrico destacando: tumores en niños, epilepsia, neuro infección, trauma craneoencefálico y malformaciones vasculares. Son también de gran interés los relacionados a la bioética, filosofía de la medicina y de interés societario.

Investigador Titular, Fue miembro del Comité Académico en Neurocirugía de la División de estudios de Postgrado de la UNAM; editor asociado para América latina de la revista *Child's Nervous System*; Miembro del Comité editorial de las revistas *Surgical Neurology* (EUA), *Neurocirugía* (España), *Archivos de Neurociencias* (México) y *Acta pediátrica de México*.

El Dr. Fernando Rueda Franco fue conocido por su especial interés hacia las culturas prehispánicas, especialmente los Mayas, con escritos, pláticas y fotos espectaculares, su mundo fue el mundo, incansable viajero visitó diversos países, lugares insospechados, esos rincones especiales que muestran los legados culturales de diferentes sitios del planeta.

Sus principales distinciones, además de su reconocimiento mundial como neurocirujano, son: La medalla como profesor de la Facultad de medicina por 20, 25 y 30 años de servicio; medalla de la Secretaria de Salud por apoyo a las Convivencias Quirúrgicas; Medalla "Dr. Manuel Velasco Suárez" por la Sociedad de Neurocirugía del Estado de México; Medalla "Rodolfo Nieto Padrón" por el Hospital Infantil Villahermosa Tabasco y el Reconocimiento como médico y especialista neurológico, por el gobierno de los

Estados Unidos Mexicanos, por su labor incansable a la niñez mexicana.

El Dr. Rueda fue en vida una de esas personas que en mi opinión logró realizarse como profesional, sin perder de vista los mejores disfrutes del ser humano, tener una familia, tener estupendos amigos, poder visitar sitios que, gracias a sus conocimientos culturales, le permitieron admirar y transmitir su recuerdo con una especial maestría, dueño de una gran capacidad para charlar, su memoria sin igual le permitió recordar hechos, fechas históricas y anécdotas maravillosas que se alternan siempre con comentarios sesudos y, por qué no, en ocasiones pícaros, que tenían ensimismada a la audiencia. Como médico, mostró un aprendizaje continuo a través de la lectura concienzuda de los más recientes artículos médicos, al mismo tiempo, comentaba sobre temas de actualidad y lecturas de las mejores obras literarias. Hoy expreso mi tristeza por su pérdida.

Amigos:

Se ha ido un grande de la neurocirugía mexicana, agradezco la invitación para realizar este *In Memoriam* y menciono como despedida las palabras que en Arlington tienen los que hicieron mucho más de lo que de ellos se espera por su país: "Soldado ¡misión cumplida!"

Anoto el epitafio en el canto de Seikilos o Sicilo en la tumba griega de Éfeso para recordar a uno de los fundadores del Instituto Nacional de Pediatría, que dio una gran parte de su vida para nuestro hospital:

*Mientras vivas brilla
No temas nada en absoluto
Que la vida dura poco
Y el tiempo...
El tiempo exige el final*

SIEMPRE TE RECORDAREMOS AMIGO QUERIDO ...



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2991>

A spiritual view of death in the pediatric intensive care unit.

Una mirada espiritual a la muerte en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

Hüseyin Çaksen

The pediatric intensive care unit (PICU) is a specialized ward that provides special care to critically/terminally ill children who require assisted ventilation and hemodynamic monitoring. Various studies have reported mortality rates in PICU ranging from 2.6% to 45.5%, based on the quality, region, and kind of patients of their settings.^{1,2} In a series from Mexico, a mortality rate of 18% was found in their PICU.³ Pediatric intensive care workers are almost always interested in the physical, social, and mental dimensions of death in the PICU, but not as much in the religious/spiritual dimension of death. Nonetheless, many cultures and religions have the concept of an afterlife, and they also maintain the idea of a judgement of good and bad deeds in one's life (Heaven, Hell, Karma).⁴ Herein, we discuss the position of children after death, to attract attention to the religious/spiritual dimension of death.

Timely conversations about death as a possible outcome of PICU are an important part of high-quality intensive care. Informed conversations require preparation to provide the best available objective information. This information should include the distillation of local experience, the patients' clinical trajectory, the potential impact(s) of alternate treatments, the description of possible modes of death, and an acknowledgement of the extent of uncertainty.⁵ In another study, most parents described social workers/chaplain interactions as helpful (81.3% and 72.2%, respectively) in PICU. Parents described social workers/chaplain roles as related to emotional, spiritual, instrumental, and holistic support.⁶ Robinson et al.⁷ studied matters of spirituality at the end of life in the PICU from the parents' perspective. They found that spiritual/

Divisions of Pediatric Neurology and Genetics and Behavioral-Developmental Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Meram, Konya, Türkiye.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-8992-4386>

Correspondence

Hüseyin Çaksen
huseyincaksen@hotmail.com

This article should be cited as: aksen H. A spiritual view of death in the pediatric intensive care unit. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 551-552.

religious themes were included in the responses of 73% of parents to questions about what had been most helpful to them and what advice they would offer to others in a similar situation. Four explicitly spiritual/religious themes emerged: prayer, faith, access to and care from clergy, and belief in the transcendent quality of the parent-child relationship that endures beyond death.⁷

The death of a child is recognized as a uniquely traumatic experience for a parent. The care delivered to a child and family surrounding death can have a lasting effect on the grieving process. A wide range of challenges facing children, parents, and staff are highlighted, although the facilitation of transferring children to their homes or hospice for withdrawal of intensive care and continuing end-of-life care are supported. Keeping a child in hospital for end-of-life care results in them being in an unfamiliar environment, and it deprives them from contact with family, friends and pets. It has been suggested that within contemporary society, dying at home has become an indicator of high-quality end-of-life care. Despite this, the proportion of children dying at home remains low.⁸

All parents in all geographies and all cultures of the world wonder about the fate of their children after their death. Allah, the Most Merciful of the Merciful, will return children who die before reaching the age of 15 years, that is, the age of puberty, once more to the embrace of their fathers and mothers, in a manner appropriate to Paradise. They will be most beautifully adorned and lovable, in the form of the children of Paradise, known as immortal youths.⁹ We believe that this comforting news should be given to parents

whose children have died in PICU, and parents should be spiritually/religiously supported by clergy.

REFERENCES

1. Hajidavalu FS, Sadeghizadeh A. Mortality rate and risk factors in pediatric intensive care unit of Imam Hossein Children's Hospital in Isfahan: A prospective cross-sectional study. *Adv Biomed Res* 2023; 12: 92. https://doi.org/10.4103/abr.abr_371_21
2. Daher AH, Al-Ammouri I, Ghanem N, Abu Zahra M, Al-Zayadneh E, Al-Iede M. All-cause mortality in a pediatric intensive care unit at a teaching hospital in Amman, Jordan. *Pediatr Int* 2021; 64 (1): e14940. <https://doi.org/10.1111/ped.14940>
3. Camarena-Vielma L, Lona-Reyes JC, Vázquez-Bojórquez MS, et al. Implementation of the pediatric index of mortality 3 and the pediatric sequential organ failure assessment in an intensive care unit in Mexico. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120 (5): 332-335. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.332>
4. Death. From Wikipedia, the free encyclopedia. 2024. [Internet]. [citado el 22 Mar 2024]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/wiki/Death>
5. Gilleland JC, Parshuram CS. Discussing death as a possible outcome of PICU care. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19 (8S Suppl 2): S4-S9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001557>
6. Michelson KN, Patel R, Haber-Barker N, Emanuel L, Frader J. End-of-life care decisions in the PICU: roles professionals play. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14 (1): e34-44. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31826e7408>
7. Robinson MR, Thiel MM, Backus MM, Meyer EC. Matters of spirituality at the end of life in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e719-e729. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2298>
8. Howes C. Caring until the end: a systematic literature review exploring paediatric intensive care unit end-of-life care. *Nurs Crit Care* 2015; 20 (1): 41-51. <https://doi.org/10.1111/nicc.12123>
9. Nursi BS. From the Risale-i Nur Collection. The Words. The thirty-second word. Istanbul: Söz. 2012. [Internet]. [citado el 22 Mar 2024]. Disponible en: <http://www.erisale.com/index.jsp?locale=en#content.en.201.678>

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.