

# Revista Médica MD

Volumen 5, Número 4; mayo - julio 2014

ISSN 2007-2953



Joaquín Camacho  
Durán

## Directorio editorial

### Dirección General

Alvaro López Íñiguez

### Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

### Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero

Roberto Miranda de la Torre

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega

Godhy Elí Hernández González

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Jorge Jiménez Bernardino

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Victor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elías

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Gonzalo Axtli Medina

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

Estefanía Vázquez Méndez

### Comité de diseño

Adriana Valle Rodríguez

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Carlos Miguel González Valencia

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

## Respaldo académico institucional

### OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

#### Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

#### Director Hospital Civil de Guadalajara HCFAA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

#### Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

#### Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

#### Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFAA

Dr. Claudia Margarita Ascencio Tene

#### Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

### Centro Universitario de Ciencias de la Salud

#### Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

#### Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

#### Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

#### Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MEDICA MD, Año 5, Número 4, mayo - julio 2014, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Tel 3312 634274. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2012-091311450400-102. ISSN:2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562, Col. Independencia, Guadalajara Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de julio de 2014. Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro

Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indizada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica y en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT).

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD. Las imágenes en portada y contraportada pertenecen a Joaquín Camacho Durán y son usadas con permiso de su apoderado legal.

	Páginas		Páginas
<b>Editorial</b>			
<b>Mensaje del Comité Editorial</b>	180	Enríquez Adriana y Aguirre-Jáuregui Óscar.	
<b>La Pediatría en el Hospital Civil de Belén de Guadalajara y su trascendencia en el conocimiento y cuidados del Niño desde su nacimiento hasta la Adolescencia</b> Padilla-Muñoz Horacio	181	<b>Endocarditis infecciosa en pediatría, un cambio en las tendencias epidemiológicas</b> Mercado-Uribe Mónica Cecilia, Martínez-Arce Pedro Antonio, Guerrero-Becerra Martín, Luévanos-Velázquez Antonio, Candelas-Delgado Edith, Hernández-Flores María Santos y Plasencia-Hernández Arturo.	206
<b>Artículos originales</b>			
<b>Perfil de morbilidad y mortalidad de la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde del 2005 al 2012</b> Padilla-Muñoz Horacio, Gutiérrez-Padilla José Alfonso, González-Sánchez Ricardo, Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet, Gutiérrez-González Hugo, Martínez-Verónica Ricardo, Vázquez-Arias Miguel Alejandro, Ávalos-Huizar Luis Manuel, García-Jiménez Emilio, García-Hernández Héctor, González-Cortés Luis Fernando, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel y Angulo-Castellanos Eusebio.	182	<b>Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de empiema en niños</b> Mercado-Uribe Mónica Cecilia, Luévanos-Velázquez Antonio, Echaniz-Aviles Irma Gabriela, Martínez-Arce Pedro Antonio y Guerrero-Becerra Martín.	215
<b>Factores de riesgo en la Retinopatía del Prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara</b> Zepeda-Romero Luz Consuelo, Padilla-Muñoz Horacio, Aguirre-Jáuregui Óscar Miguel, González-Sánchez Ricardo, Plascencia-Alonso Melissa, Vázquez-Arias Miguel Alejandro, Ávalos-Huizar Luis Manuel, García-Jiménez Emilio, García-Hernández Héctor, González-Cortés Luis Fernando, Quezada-Hernández Luis Alejandro, Hernández-López Ray Daniel y Angulo-Castellanos Eusebio.	189	<b>Evolución clínica de neonatos alimentados con fórmula lista para ingerirse vs fórmula en polvo en una unidad de cuidados intensivos</b> Gutiérrez-Padilla José Alfonso, Padilla-Muñoz Horacio, Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet, López-Sandoval Joana, Gutiérrez-González Hugo, Galván-García Verónica Fátima, Martínez-Verónica Ricardo, Ortega-Gómez Laura, Gutiérrez-González Iván, Gutiérrez-Hermosillo Fátima Mariela, Rejón-Estrada Luis Guillermo, Gómez-Reyes Manuela, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel y Angulo-Castellanos Eusebio.	220
<b>Prevención y tratamiento del dolor en los recién nacidos críticos: Experiencia en la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde</b> Gutiérrez-Padilla José Alfonso, Padilla-Muñoz Horacio, Rodríguez-Aceves Gerardo, Castañeda-Castañeda Pablo, Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet, García-Hernández Héctor, López-Gallo Laura, Raygoza-Jurado Armida, Gómez-Reyes Manuela, Moreno-Torres Leticia, Díaz-Valdivia Jaime, Martínez-Verónica Ricardo, Gutiérrez-González Hugo, Ávalos-Huizar Luis Manuel, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel y Rosales-González Nidia.	195	<b>Relación entre el soporte nutricional enteral, parenteral o mixto y la evolución nutricional de neonatos prematuros en la unidad de cuidados intensivos</b> Jiménez-Uribe Ana Graciela, López-Sandoval Joana Jazmín, González-Gutiérrez Marisela, Pérez-De la Torre Luz María, Sánchez-Vergara Analí, Aréchiga-Andrade Michelle Cecilia y Alcalá-Padilla Ma Guadalupe.	225
<b>Manifestaciones oftalmológicas en sospecha de maltrato infantil. Urgencias Pediatría Hospital Civil Fray Antonio Alcalde</b> Romo-Conrique Verónica, Zepeda-Romero Consuelo, Avilés-Martínez Karla Isis, López-	201	<b>Artículos de revisión</b>	
		<b>Revisión de trauma de cráneo severo en niños</b> De la Torre-Gómez Rosa Elena, Rodríguez-Rodríguez Irma Carmela, López-León Alejandra, Carranza-Barrera Laura Georgina, Brancaccio-Orozco Jorge, Guzmán-Rodríguez Inés y Aviz-Vinaya Lizeth Dimelza.	229
		<b>Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino</b> García-Morales Elisa, Angulo-Castellanos Eusebio, Carrillo-Ruvalcaba Sergio Arturo, López-Varela María Guadalupe, López-	238

Altamirano Danae, Valera-Sarmiento Citlali,  
Rodríguez-García Ana Isabel.

## Reporte de caso

---

**Necrosis grasa en un Recién Nacido. Reporte de un caso.** 248

De la Torre-Gutiérrez Martha, Padilla-Muñoz Horacio, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel, Castillo-Villaruel Francisco, Angulo-Castellanos Eusebio, Campos-Sierra Alberto, Barrera Sánchez Francisco Javier, Stanley-Lucero María Alejandra, Alfaro-Castellanos Denisse Estefanía, García-Magdaleno Paulina Esthela y Pérez-Gómez Héctor Raúl.

**Síndrome de CACH: ataxia infantil con hipomielinización encefálica** 251

Márquez-Palacios Rosa Elizabeth, Castellanos-Ayala Gabriela, Gómez-Garza Gilberto y Dávila-Gutiérrez Guillermo.

**Laringotraqueobroncomalacia severa: Reporte de caso** 257

Alcántar-Molina Alejandro y Arce-García Irma Elia.

**Morfea en pediatría: Reporte de 7 casos y revisión de la literatura** 262

Ávalos-Huizar Xochitl Adriana, Valencia-Moran Cindy Denisse, Rodarte-Pérez Javier Iván, Castro-Mosqueda María Guadalupe, Ornelas-Arana Martha Leticia, Pérez-García Guillermo y Castillo-Villaruel Francisco.

**Dengue Neonatal. Reporte de caso** 268

Pelayo-Álvarez María Luisa, Gutiérrez-Virúes Samuel, Choreño-Delgado Verónica, Serralde-Valdés Sandra Guadalupe y Islas-Ruz Félix Gilberto.

## Imagen clínica

---

**Alteraciones neurológicas en Esclerosis Tuberosa** 273

Fajardo-Fregoso Blanca Fabiola, Cornejo-Escatell Emilio, Quiroz-Saavedra Andrea del Rocío y Ceja-Moreno Hugo.

## Flash MD

---

**Algoritmo de diagnóstico y manejo de otitis media aguda (OMA) en niños** 274

Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet y Galván-García Verónica Fátima.



# Mensaje del comité editorial

Estimado lector:

La Revista Médica MD se engalana al presentar este número en el que se conmemora nuestro quinto aniversario. En esta ocasión se trata de una publicación especial dedicada a la rama de la medicina encargada de asegurar la salud del ser humano en sus etapas iniciales: La Pediatría. Tuvimos el honor de haber trabajado en conjunto con un vasto número de médicos pediatras motivados y enfocados a la difusión del conocimiento de los avances más recientes en la atención al menor. Especialmente agradecemos por su infinita ayuda y coordinación para este número al Dr. Horacio Padilla Muñoz, al Dr. Daniel Pérez Rulfo y al Dr. Jaffet Ramírez Ramírez. En las siguientes páginas, encontrarás trabajos provenientes del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, del Instituto Nacional de Pediatría, del Hospital Dr. Valentín Gómez Farías del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en Guadalajara y del Hospital General de Zona 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Veracruz.

En el contenido de este número se presentan diversos trabajos originales como el impacto de la vacunación contra neumococo en la etiología del empiema, la prevención y tratamiento del dolor en los recién nacidos críticos, la evolución de neonatos alimentados con fórmula lista para ingerirse en comparación con aquellos que reciben fórmula en polvo además del perfil de morbilidad y mortalidad de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Se presenta una revisión del trauma de cráneo severo en niños, tema de gran importancia en el abordaje y manejo del paciente pediátrico. Además se presentan como reportes de caso, un recién nacido que desarrolla necrosis grasa, la primera descripción del Síndrome de ataxia infantil con hipomielinización encefálica en un paciente mexicano, una presentación de laringotraqueobroncomalacia severa, una serie de casos de morfea en pediatría y el tercer caso de dengue neonatal en México.

Confianza en que esta publicación será de tu entero agrado, nos despedimos agradeciendo la constancia y se te invita a participar como autor de trabajos de publicación.

*“Quizá algún día exista una bien informada y considerada y, sin embargo, ferviente convicción pública de que el más grave de todos los pecados posibles es el de mutilación del espíritu de un niño, porque la misma socava el principio vital de confianza, sin el cual todo acto humano, por bueno y justo que se parezca, propende a la perversión mediante formas destructivas de rectitud.”*

**Erik Erikson (1972)**



**ATENTAMENTE**  
**Comité Directivo y Editorial**



## La Pediatría en el Hospital Civil de Belén de Guadalajara y su trascendencia en el conocimiento y cuidados del Niño desde su nacimiento hasta la Adolescencia

Padilla-Muñoz Horacio

Pediatra, Cardiólogo Pediatra.  
Jefe de División de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara  
Fray Antonio Alcalde.  
Maestro Emérito de la Universidad de Guadalajara.  
Doctor *honoris causa* de la Universidad de Guadalajara.

**N**uestro hospital a través de los años se ha distinguido por la formación y entrega de nuestros maestros desde finales del Siglo XIX en los que con la Educación Humanística Francesa y posteriormente durante el Siglo XX con la enseñanza científica Norteamericana, lograron disminuir los índices de enfermedad y muerte tan frecuentes en esas épocas donde las condiciones de salud eran tan precarias que la pobreza, la desnutrición y la ignorancia predominaban en nuestra población.

Como todo en la vida, siempre existen precursores, que sin haber tenido una preparación profesional fueron capaces de ser ejemplo del buen ser y bien hacer. Esto sucedió en el campo de la Pediatría, primero con la presencia del Maestro y Dr. Joaquín Baeza Alzaga, miembro fundador de la Sociedad Médico Farmacéutica de Guadalajara, iniciador de la vacunación masiva de la vacuna antivariolosa y fundador Presidente de la Sociedad Jalisciense de Pediatría, actualmente llamado Colegio Pediátrico de Jalisco, lo que le valió ser reconocido como el apóstol de la vacuna.

A principios del Siglo XX el Dr. Joaquín Baeza y el Dr. Abel Romo, logran establecer en áreas de hospitalización en sala especial, un espacio, para el diagnóstico y

tratamiento de enfermedades de los niños, cuyas patologías más frecuentes eran las enfermedades infecciosas (sarampión, rubéola, roséola, escarlatina, viruela, varicela, tuberculosis, enfermedades diarreicas ocasionadas por la salmonelosis y amibiasis), así como cuadros extremos de desnutrición tanto marasmáticas como edematosas por deficiencia en la ingesta de proteínas.

Para los primeros años del Siglo XX ingresa a nuestro Hospital el Dr. y Maestro Salvador Romero Gutiérrez Hermosillo, especializado en Pediatría en la Universidad de la Sorbona en París Francia, siendo el primer médico que se dedica a la atención y enseñanza de la Pediatría exclusivamente, reconociéndosele como el padre de la Pediatría como especialidad, siendo ejemplo de probidad, capacidad, honestidad, respeto y filantropía.

El maestro Romero de inmediato dejó sentir su capacidad profesional, tanto en el ámbito privado como el público, hospitalario, así como en el Hospicio Cabañas.

Desde 1917 hasta 1943, el Maestro Romero, inició la formación de alumnos que lo apoyaban en el desempeño de sus funciones asistenciales como académicas, destacando en esos tiempos el Maestro y Dr. Benito Gutiérrez Romero, quién en forma disciplinada seguía los consejos del Maestro Salvador Romero, caracterizándose por su habilidad clínica en el diagnóstico de enfermedades pediátricas.

Contemporáneo del Dr. Benito Gutiérrez Romero, lo fue el Dr. Alfredo Zepeda Camarena, especializado en Pediatría en el Hospital Salpêtrière de París Francia, quien se caracterizó por su disciplina en el trabajo tanto privado como público, experto en tratamientos dietéticos, principalmente en lácteos y alimentos complementarios, inició la práctica de las Consultas Externas, disciplina en la ejecución de las historias clínicas, como en la organización, de salas de cuna, tanto en nuestro Hospital Civil como en instituciones privadas como en el Sanatorio Guadalajara y Santa María Chapalita, creador de la Clínica de Asistencia Infantil (1960), posteriormente ampliada, para constituir la unidad de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara, en la época de gobierno del Prof. Juan Gil Preciado.

Para 1962, el Dr. Zepeda deja su cargo de Jefe del Departamento de Pediatría para dejarle la responsabilidad al Dr. Francisco Eguiarte Vázquez, Pediatra general que bajo las enseñanzas de los Maestros Delfino Gallo, Luis Veles, y Jesús Lozoya Solís, se constituye como primer cirujano pediatra de Guadalajara.

El Dr. Eguiarte aunque con bases empíricas pediátricas logra hacer escuela entre alumnos como el Dr. Mario Fuentes Mariscal, Jesús García González, quien al retiro voluntario del Dr. Eguiarte, se convirtió en Jefe del Servicio de Pediatría.

La pediatría norteamericana, se

injerta a la medicina romántica afrancesada con la presencia del Dr. Horacio Padilla Muñoz, quien habiendo recibido entrenamiento en el Hospital del Niño en San Luis Missouri, Estados Unidos de Norteamérica y logrando ser *fellow* de la Academia Americana de Pediatría y de la *American Heart Association*, inicia las técnicas y conocimientos pediátricos en el campo de la Cardiología Pediátrica, enfermedades metabólicas (diabetes mellitus e hipotiroidismo), trastornos hidroelectrolíticos, desequilibrio ácido-base, cuadros diarreicos y problemas renales entre otros.

Desde el año 1945 el Dr. Francisco Ruiz Sánchez y su hermano el Dr. Amado Ruiz Sánchez, logran

disminuir los índices de enfermedad y muerte a través del uso de antibióticos tales como la penicilina, la estreptomycin, el cloranfenicol y la tetraciclina; así como en el campo epidemiológico, la utilización de vacuna contra la tuberculosis, la rabia, el sarampión, la rubéola, la parotiditis, la poliomielitis, etc.

Desde entonces los Pediatras egresados por Nuestro Hospital Civil fueron pioneros en otras Instituciones de Salud. Tales como en las Unidades de Pediatría en el Instituto Mexicano del Seguro Social, ISSSTE, Salubridad y en lo Académico en la Facultad de Medicina y Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Contando en la actualidad la

División de Pediatría con todas las Sub-Especialidades Médicas y Quirúrgicas que requieren las Instituciones de segundo y tercer nivel de atención pediátrica, logrando excelentes índices de productividad, siendo este núcleo médico, ejemplo de superación profesional en la especialidad cumpliendo con los postulados de Fray Antonio Alcalde, fundador de este Hospital, dedicándose a la humanidad doliente, reconociendo que la salud de nuestros niños tendrá repercusiones en el futuro de nuestra patria.



*Maestro Emérito  
Doctor honoris causa de la Universidad de  
Guadalajara*

## Perfil de morbilidad y mortalidad de la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde del 2005 al 2012

Padilla-Muñoz Horacio, Gutiérrez-Padilla José Alfonso, González-Sánchez Ricardo, Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet, Gutiérrez-González Hugo, Martínez-Verónica Ricardo, Vázquez-Arias Miguel Alejandro, Ávalos-Huizar Luis Manuel, García-Jiménez Emilio, García-Hernández Héctor, González-Cortés Luis Fernando, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel y Angulo-Castellanos Eusebio.

### Autor para correspondencia

José Alfonso Gutiérrez-Padilla, UCINEX Piso 2 Torre de especialidades. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Coronel Calderón 777, Col. Centro, C.P. 44260, Guadalajara, MX.  
Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

**Palabras clave:** Morbilidad neonatal, mortalidad neonatal, unidad de cuidados intensivos neonatales externos, malformaciones.

**Keywords:** Neonatal morbidity, neonatal mortality, neonatal intensive care unit, malformations.





# Perfil de morbilidad y mortalidad de la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde del 2005 al 2012

Padilla-Muñoz H<sup>a</sup>, Gutiérrez-Padilla JA<sup>b</sup>, González-Sánchez R<sup>c</sup>, Ramírez-Ramírez FJ<sup>d</sup>, Gutiérrez-González H<sup>e</sup>, Martínez-Verónica R<sup>b</sup>, Vázquez-Arias MA<sup>e</sup>, Ávalos-Huizar LM<sup>b</sup>, García-Jiménez E<sup>e</sup>, García-Hernández H<sup>b</sup>, González-Cortés LF<sup>d</sup>, Pérez Rulfo-Ibarra D<sup>d</sup>, Angulo-Castellanos E<sup>b</sup>

## Resumen

### Introducción

La mortalidad neonatal a nivel global y en la República Mexicana es un serio problema de salud pública. El estudio de las causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos es un método de evaluación del desempeño y eficiencia de las unidades de cuidados intensivos neonatales, conocer estos y otros datos asociados permiten brindar una mayor calidad de atención médica.

### Objetivo

Conocer la mortalidad y morbilidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, durante un periodo de 8 años comprendiendo del año 2005 al 2012.

### Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de los expedientes clínicos del archivo de todos los menores de 28 días de vida que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Se analizaron los diagnósticos de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades 10<sup>o</sup> edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las variables estudiadas fueron: lugar de residencia de la madre, diagnóstico de ingreso, causa de defunción y la proporción de defunciones por enfermedad y otras enfermedades asociadas a la defunción. Los datos fueron vaciados y analizados en Excel.

### Resultados

De un total de 4131 ingresos, fallecieron 389 (9.4%) pacientes. La principal causa de ingreso fue prematuridad con un 30.8% (n=1274), seguido del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido en un 9.8% (n=408). Las principales causas de muerte incluyeron la insuficiencia respiratoria ocupando el primer lugar con un 52% (n=202), el choque séptico en 25% (n= 97), y choque cardiogénico en un 11% (n=43). Las patologías o diagnósticos de ingreso que presentaron mayor porcentaje de muertes de acuerdo a su frecuencia fueron: enfermedad hemorrágica del sistema nervioso central con un 50% y anomalías congénitas cardiológicas con un 45%.

### Discusión

Las principales causas de morbilidad observadas en nuestro estudio se asemejan a aquellas reportadas por otras instituciones y la misma OMS. Hemos observado la transición epidemiológica en la que anteriormente la mayor mortalidad era debida a patologías infecciosas y prematuridad, encontrando que las malformaciones congénitas ocupan ahora los primeros lugares.

**Palabras clave:** *Morbilidad neonatal, mortalidad neonatal, unidad de cuidados intensivos neonatales externos (UCINEX), malformaciones.*

a. División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

c. Comité de Mortalidad, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

d. Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

e. División de Disciplinas Básicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

#### Autor para correspondencia

José Alfonso Gutiérrez Padilla UCINEX  
Piso 2 Torre de especialidades. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Coronel Calderón 777, Col. Centro, C.P. 44260, Guadalajara, MX.  
Contacto al correo electrónico: j.alfonso Gutierrez@gmail.com

# Morbidity and mortality profiling at the External Neonatal Intensive Care Unit of the Civil Hospital Fray Antonio Alcalde in Guadalajara from 2005 to 2012

## Abstract

### Introduction.

Neonatal mortality worldwide and in the Mexican Republic is a severe problem of public health. The study of the causes of morbidity and mortality on newborns is an evaluation method concerning the performance and efficiency of the neonatal intensive care units, knowing this and other associated data will allow providing a higher quality medical attention.

### Objective.

To know the morbidity and mortality at the external neonatal intensive care unit of the Civil Hospital during a period of 8 years, 2005 to 2012.

### Material y Methods.

Retrospective, observational, cross-sectional and descriptive study on the clinical history files in every minor under 28 days of age admitted to the intensive care unit. The diagnostics were analyzed according to the World Health Organization's International Classification of diseases ICD-10. The variables studied were: Mother's place of residence, diagnostic of admittance, cause of decease and proportion of deaths by disease and other diseases associated to the death. The data was compiled and analyzed in Excel.

### Results.

From a total of 4131 admittances, 389 (9.4%) patients perished. The main cause of admittance was prematurity with 30.8% (n=1274), followed by Respiratory distress syndrome with 9.8% (n=408). The main causes of death included respiratory failure in 1<sup>st</sup> place with 52% (n=202), septic shock with 25% (n=97), cardiogenic shock with 11% (n=43). The pathologies or diagnostics of admittance presenting a high instance of deaths according to the frequency were: Central nervous system disease with 50% and cardiologic congenital anomalies with 45%.

### Discussion.

The main causes of morbidity observed in our study were similar to those reported by other institutions including the WHO. We have observed the epidemiological transition in which the higher mortality was previously due to pathologies and prematurity finding congenital malformations take the first places.

**Key words:** Neonatal morbidity, neonatal mortality, neonatal intensive care unit, malformations.

## Introducción

La mortalidad neonatal es el indicador básico para expresar el nivel de desarrollo y la calidad de la atención del recién nacido en una determinada área geográfica o en un servicio de salud de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los primeros 28 días de vida constituyen la etapa más vulnerable para la supervivencia del ser humano, se reporta que mueren cada año 2.9 millones de recién nacidos a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

Las causas principales de muerte de acuerdo a la OMS en la etapa neonatal son: el nacimiento pretérmino o con bajo peso al nacer en primer lugar, seguido de las infecciones neonatales, la hipoxia y traumatismos durante el trabajo de parto en el tercer lugar. Tan sólo estos tres grupos de enfermedad ocupan más del 75% de las causas de muerte en el recién nacido.<sup>1-3</sup>

En México la tasa de mortalidad neonatal en el año de 1990 se reportaba en 16 de cada 1000 nacimientos. En 2012 esta cifra ha logrado una disminución notable del 60% de lo reportado hace 24 años y el último informe del Instituto

Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reporta una tasa de 7 por cada 1000 nacimientos.<sup>2,3</sup>

Estos logros se producen en un proceso de cambio demográfico, epidemiológico y socio cultural en nuestro país nunca antes visto, generándose grandes progresos condicionados por la buena organización y calidad de la atención perinatal y neonatal, así como del tratamiento médico y quirúrgico que requiere de alta tecnología, en donde la regionalización del cuidado intensivo neonatal ha sido la piedra angular.<sup>3-4,7-12</sup>

La alta calidad del cuidado en neonatología implica proveer un nivel apropiado de cuidado a todo recién nacido sano y proveer cuidado más especializado a algunos que lo necesiten, utilizando protocolos de calidad, contando con un entorno habilitante y midiendo los resultados neonatales a corto y mediano plazo, así como la satisfacción de los padres y de los proveedores del servicio.<sup>1-3,11-13</sup>

Es obligatorio y de gran utilidad en las Instituciones de tercer nivel de atención el conocer e identificar de manera oportuna los índices de morbilidad y mortalidad que prevalecen en su entorno, para que a partir de estadísticas

actualizadas, surjan constantemente nuevos paradigmas de prevención primaria, secundaria y rehabilitación que sean aplicables en sus comunidades.<sup>1-3,5,8</sup>

Es por esto que es necesario conocer la mortalidad y morbilidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, durante un periodo de 8 años comprendidos del año 2005 al 2012.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de los expedientes clínicos del archivo de todos los menores de 28 días de vida que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en el periodo comprendido entre los años 2005 y 2012. Se analizaron los diagnósticos de acuerdo a la clasificación CIE-10 de la OMS. Las variables estudiadas fueron: lugar de residencia de la madre, diagnóstico de ingreso, causa de defunción y la proporción de defunciones por enfermedad y otras enfermedades asociadas a la defunción.

Los resultados fueron evaluados con estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central y porcentajes en hojas electrónicas del programa Excel. Debe destacarse que nuestros pacientes nacieron fuera de nuestra institución y fueron trasladados e ingresados a nuestra UCINEX para su manejo especializado.

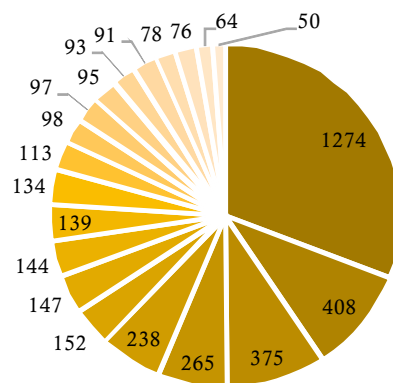
### Resultados

Durante el periodo de estudio hubo un total de 4131 ingresos de los cuales fallecieron 389 (9.4%) pacientes. Entre las primeras 10 causas o diagnósticos al ingreso registradas en los expedientes, en primer lugar fue la prematuridad con un 30.8% (n=1274) de los casos, seguido del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido en un 9.8% (n=408), otras patologías respiratorias del recién nacido no especificadas representaron el 6.4% (n=265) de los ingresos; la ictericia neonatal el 5.7% (n=238), neumonía neonatal en el 3.6% (n=152), tratamiento de retinopatía del prematuro 3.5% (n=147), otras anomalías congénitas no especificadas 3.4% (n=144), anomalías congénitas gastrointestinales 3.3% (n=139), anomalías congénitas cardiológicas 3.2% (n=134) y sepsis neonatal no especificada en un 2.7% (n=113) de los casos. El conjunto de estas 10 patologías representaron el 73% (n=3014) de todos los ingresos a la UCINEX. Pueden observarse el resto de las causas en la figura 1.

Las principales causas de muerte en los pacientes se clasificaron de acuerdo a la condición directa que provocó el deceso, siendo secundario siempre a una patología o condición específica de base, por lo que se enlistaron de la siguiente forma: la insuficiencia respiratoria ocupa el primer lugar con un 52% (n=202) de los casos, el choque séptico en 25% (n= 97), choque cardiogénico en un 11% (n=43), las afecciones relacionadas con la prematuridad y el peso bajo al nacer en un 8% (n=31) y por último la hipertensión pulmonar en el 4% (n=16). Figura 2

Al relacionar el motivo de hospitalización con los casos de

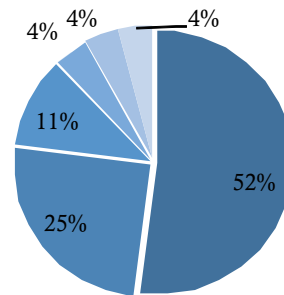
Perfil de morbilidad y mortalidad de la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde



- Recién nacido pretérmino
- Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido
- Otros
- Patología respiratoria del recién nacido
- Ictericia neonatal
- Neumonía neonatal
- Retinopatía del prematuro
- Otras alteraciones no especificadas
- Anomalías congénitas gastrointestinales
- Anomalías congénitas cardiológicas
- Sepsis en la etapa neonatal
- Taquipnea transitoria del recién nacido
- Patología materna asociada
- Anomalías congénitas del SNC
- Alteraciones metabólicas y choque
- Alteraciones nutricionales asociadas al peso
- Enfermedades hematológicas
- Patología gastrointestinal adquirida
- Otras anomalías congénitas
- Síndrome convulsivo y epilepsia

Figura 1. Se observa la proporción de los diagnósticos de ingreso de 4131 pacientes en la UCINEX entre los años 2005-2012.

mortalidad encontramos que el diagnóstico de ingreso que más se asoció a defunciones fue la prematuridad en un 41.6% (n=162) de las defunciones, en segundo lugar se encuentra el diagnóstico de anomalías cardíacas con un 15.4% (n=60), seguido de otras anomalías congénitas no especificadas en un



- Insuficiencia respiratoria
- Choque séptico
- Choque cardiogénico
- Hipertensión pulmonar
- Prematuridad
- Peso bajo al nacer

Figura 2. Causas de muerte en 389 neonatos, pacientes de la UCINEX durante el periodo comprendido entre 2005-2012.

Tabla 1. Relación de ingresos y mortalidad por proporción de defunciones

Patología de ingreso	Casos	Defunciones	% Defunciones
Enfermedad hemorrágica de SNC	6	3	50.00
Anomalías congénitas cardiológicas	134	60	44.78
Patología quirúrgica abdominal	46	20	43.48
Otras anomalías congénitas	64	24	37.50
Alteración del equilibrio ácido base	16	3	18.75
Anomalía de carácter genético	17	3	17.65
Complicaciones asociadas al embarazo	17	3	17.65
Infecciones localizadas de la piel y tejidos blandos	17	3	17.65
Patologías cardíacas funcionales y adquiridas	17	3	17.65
Anomalías congénitas vasculares, no cardiológicas	30	5	16.67
Tumores y neoplasias congénitas	6	1	16.67
Sepsis en la etapa neonatal	113	18	15.93
Recién nacido pretérmino	1274	162	12.72
Patología adquirida de SNC	48	6	12.50
Infecciones congénitas	8	1	12.50
Anomalías congénitas del SNC	95	9	9.47
Neumonía neonatal	152	13	8.55
Otras alteraciones no especificadas	144	12	8.33
Anomalías congénitas gastrointestinales	139	10	7.19
Alteraciones metabólicas y choque	93	6	6.45
Enfermedades hematológicas	78	5	6.41
Patología renal y de vías urinarias	36	2	5.56
Patología gastrointestinal adquirida	76	4	5.26
Infecciones diseminadas y alteraciones asociadas	30	1	3.33
Alteraciones nutricionales y asociadas al peso	91	2	2.20
Patología respiratoria del recién nacido	265	5	1.89
Patología materna asociada	97	1	1.03
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	408	4	0.98
Ictericia neonatal	238	0	0

Retinopatía del prematuro	147	0	0
Taquipnea Transitoria del Recién Nacido	98	0	0
Síndrome convulsivo y epilepsia	50	0	0
Patología traumática asociada al nacimiento	44	0	0
Patología oftalmológica no especificada	23	0	0
Enfermedades reumatológicas y articulares	8	0	0
Anomalía congénita renal y de vías urinarias	6	0	0

Continuación tabla 1.

6.1% (n=24) de las defunciones. Los niños que al ingreso tuvieron el diagnóstico de patología quirúrgica abdominal representaron un 5.1% (n=20) de la mortalidad de nuestro servicio; sepsis neonatal no especificada fue la condición de ingreso en el 4.6% (n=18) de las muertes, mientras que neumonía neonatal lo fue en el 3.3% (n=13) de estos niños.

Las patologías o diagnósticos de ingreso que presentaron mayor porcentaje de muertes de acuerdo a su frecuencia fueron: enfermedad hemorrágica del sistema nervioso central con un 50% de mortalidad; anomalías congénitas cardiológicas en un 45, lo cual coincide con los análisis mencionados previamente, mientras que la prematuridad ocupa la decimotercera posición con una mortalidad del 12.2%. El análisis de todas las patologías, sus defunciones y porcentajes se encuentran en la tabla 1.

En cuanto al lugar de residencia materna de los pacientes que fallecieron (389=100%), el 98% (n=381) era en el estado de Jalisco, el 64% (n=250) de la Zona Metropolitana de Guadalajara (conformada por los municipios de Guadalajara, Zapopan, Tlaquepaque, Tonalá y Tlajomulco); el 4% (n=16) de Puerto Vallarta, un 2% (n=8) de Arandas, mientras que en un 1% (n=4) eran residentes de Michoacán y Nayarit individualmente. En un 28% (n=103) de los casos no se documentó adecuadamente el municipio de residencia materna por ser de otros estados tales como, Aguascalientes, Michoacán, Colima y Nayarit principalmente.

## Discusión

A nivel nacional las condiciones de morbilidad en el periodo neonatal implican una variedad de causas que de manera directa se ven reflejadas en la mortalidad neonatal y en nuestra unidad; muestran un índice de mortalidad general del 9.5% en concordancia con reportes internacionales y nacionales.<sup>1-4,6-9,13-15</sup>

En lo que respecta a las causas de ingresos como está reportado a nivel nacional en otras unidades, la prematuridad y el síndrome de dificultad respiratoria son las patologías más frecuentes de ingreso. La mortalidad en los recién nacidos por la prematuridad es un aspecto fundamental en el ámbito de la Salud Pública contemporánea, en nuestros resultados se observó un 12.2% de mortalidad en este grupo siendo un dato positivo que refleja una buena calidad de atención.

En nuestro estudio se observa un gran número de recién

nacidos con malformaciones congénitas mayores incompatibles con la vida, las más severas fueron en el sistema nervioso central, cardiopulmonar y malformaciones del aparato gastrointestinal. Estas patologías también se reflejan en la mortalidad en donde la proporción de muerte por enfermedad ocupa los primeros 5 lugares en nuestra casuística de estos, los indicadores más negativos que alcanzan mortalidad cercana al 50% se suscitaron en el grupo de pacientes con afectación del sistema nervioso central y malformaciones cardíacas que ya habíamos descrito en otros trabajos de investigación.<sup>9,10</sup>

Por otro lado otros indicadores positivos del presente trabajo además del índice de 9.5% de mortalidad general, es la reducción en la mortalidad menor del 5% en las enfermedades infecciosas, crisis convulsivas por hipoxia, taquipnea transitoria del recién nacido, enterocolitis, malformaciones de vías urinarias entre muchas otras.

El lugar de residencia de las madres fue en su mayor parte de la Zona Metropolitana de Guadalajara en un 65% lo que refleja que no cursaron con un buen control prenatal en sus instituciones donde se presentó el nacimiento.

El personal médico adscrito, los residentes y las enfermeras, además de otras especialidades de la UCINEX han sido parte muy importante dentro del sistema estatal de salud, al acreditarse como el centro estatal de transportación neonatal para la atención de neonatos críticos y ser un referente nacional e internacional.<sup>15,20</sup>

Además hemos sido capaces de implementar programas de prevención de impacto nacional e internacional como es el tratamiento de retinopatía del prematuro y los hijos de madres adictas a sustancias ilegales.<sup>14,19</sup> De esta forma consideramos que cualquier patología que afecte a los recién nacidos más desprotegidos en la región centro-occidente de nuestro país, genera de manera directa un impacto negativo a nivel social, económico, cultural y más profundamente en lo familiar.<sup>15-17</sup>

## Conclusiones

Las principales causas de morbilidad observadas en nuestro estudio se asemejan a aquellas reportadas por otras instituciones y la misma OMS. Hemos observado la transición epidemiológica en la que anteriormente la mayor mortalidad era debido a patologías infecciosas y prematuridad, encontrando que las malformaciones congénitas ocupan

ahora los primeros casilleros en este rubro.

El conocer las principales patologías que aquejan a los bebés ingresados en la UCINEX permite visualizar de una manera específica y más precisa las enfermedades con mayor prevalencia durante el primer mes de vida, así como asociar cuales son las principales causas de mortalidad derivadas de dichas patologías. De este modo se pueden plantear estrategias en materia de capacitación de recursos humanos o adquisición de mejores y nuevas tecnologías para aplicarlas en beneficio de los niños que ingresan a nuestra unidad.

### Acciones para la prevención

Se requiere de un programa preventivo a nivel social educando a las mujeres en salud reproductiva, gestación segura y otros tópicos para disminuir el número de malformaciones congénitas, nacimientos prematuros, infecciones antes y durante la gestación.

El gran número de pacientes con malformaciones mayores incompatibles con la vida que son ingresados a nuestra unidad debieron haber sido valorados de manera más profunda previo a su ingreso con lo que se tendría un uso

eficiente y racional de más recursos para otros pacientes potencialmente recuperables.

En los pacientes con corrección quirúrgica de malformaciones mayores se deberá de aplicar un programa de atención que aumente la sobrevida y la calidad de vida en estos pacientes.

En el grupo de recién nacidos sobrevivientes en especial el de prematuros es una prioridad en nuestra unidad detectar neurodiscapacidad, a fin de prevenir o limitar daños en su vida futura.<sup>11-13</sup> Consideramos de gran trascendencia que el personal de salud que maneja los recién nacidos conozca estos resultados y aplique medidas de prevención en su ámbito profesional.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal de salud que labora en la UCINEX por su profesionalismo y gran calidad de atención que brindan a nuestros pacientes.

A la Fundación Hospitales Civiles de Guadalajara, por su valiosa ayuda en la atención de nuestros pacientes más desprotegidos.

### Referencias bibliográficas

- World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Child mortality levels 2013: Probability of dying per 1 000 live births. Data by country. Obtenido de <http://apps.who.int>
- World Health Organization. Global Health Observatory. Neonatal mortality. Situation and trends. Obtenido de <http://www.who.int>
- World Health Organization. Centro de prensa. Nota descriptiva No. 333. Reducción de la mortalidad en recién nacidos. Obtenido de <http://www.who.int>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI. La mortalidad infantil en México 2010. Estimación por entidad federativa y municipio.
- Lawn, J.E., Kinney, M.V., Black, R.E., Pitt, C., Cousens, S., Kerber, K., & Oestergaard, M.Z. (2012). Newborn survival: a multi-country analysis of a decade of change. *Health policy and planning*, 27(suppl 3), iii6-iii28.
- Callaghan-Koru, J. A., Seifu, A., Tholandí, M., de Graft-Johnson, J., Daniel, E., Rawlins, B. & Baqui, A. H. (2013). Newborn care practices at home and in health facilities in 4 regions of Ethiopia. *BMC pediatrics*, 13(1), 198.
- Cooper, P. A. (2014). The Challenge of Reducing Neonatal Mortality in Low-and Middle-Income Countries. *Pediatrics*, 133(1), 4-6.
- Bergström, A. (2012). Evidence and context: knowledge translation for newborn health in low-income settings. *Karolinska Institutet*. Disponible en: <https://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/41138?locale-attribute=en>
- Salinas-Torres, V, Gutiérrez-Padilla, JA, Aguirre-Jáuregui, OM, & Angulo-Castellanos, E. (2012). Malformaciones congénitas como causa de hospitalización en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Perinatología y reproducción humana*, 26(2), 83-89.
- Salinas-Torres, VM, Gutiérrez-Padilla, JA, Angulo-Castellanos, E, & Navarro-Ibarra, R. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en el estado de Jalisco. *Perinatol Reprod Hum* 26 (4), 135-136
- Gutiérrez-Padilla, José Alfonso, Martínez-Verónica, Ricardo, Angulo-Castellanos, Eusebio, López-Vargas, Laura, de la Torre-Gutiérrez, Martha, Aguilar-Villanueva, Martha, & Nolasco-Martínez, Horacio. (2012). Diagnóstico de neurodiscapacidad en el periodo neonatal en México, resultados de una encuesta realizada al personal de salud. *Perinatología y reproducción humana*, 26(1), 30-34.
- Fernández Cantón, Sonia B., Gutiérrez Trujillo, Gonzalo, & Viguri Uribe, Ricardo. (2012). Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 69(2), 144-148.
- Fernández Cantón, Sonia, Hernández Martínez, Ana María, & Viguri Uribe, Ricardo. (2013). Recent evolution of neonatal and postneonatal mortality in Mexico, 1990-2011. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70(3), 265-267.
- UCINEX. Hospital civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Sitio oficial. <http://ucinex-hcgfaa.blogspot.mx/>
- Martínez Verónica, R., López Gallo, L., Rodríguez Medina, D., Gutiérrez, T., Soto Mancilla, J. L., Márquez Amezcua, M. & Gutiérrez Padilla, J. A. (2011). Transporte neonatal seguro en la población abierta del estado de Jalisco: impacto del programa STABLE en la morbilidad y mortalidad. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(1), 34-39.
- Zepeda-Romero, L. C., Barrera-de-Leon, J. C., Camacho-Choza, C., Bernal, C. G., Camarena-García, E., Diaz-Alatorre, C. & Gilbert, C. (2011). Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *British Journal of Ophthalmology*, 95(11), 1502-1505.
- Gutiérrez-Padilla, J. A., González-Garrido, A. A., Gómez-Velázquez, F. R., Torre-Gutiérrez, M. D. L., Ávalos-Huizar, L. M., García-Hernández, H., ... & Martínez-Verónica, R. (2008). Hijos de madres adictas con síndrome de abstinencia en Terapia Intensiva Neonatal. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 65(4), 276-281.
- Ramírez-Ortiz, M. A., Lara-Molina, C., Villanueva-García, D., Villa-Guillén, M., Jasso-Gutiérrez, L., Padilla-Sierra, L. C. & Zepeda-Romero, L. C. (2013). Retinopatía del prematuro: controversias en el uso de antiangiogénicos intraoculares. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 70(5), 344-350.
- Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro Lineamiento Técnico Secretaría Salud . Gobierno de la Republica <http://saludmaternamedicos.blogspot.mx/2011/09/lineamiento-tecnico-manejo-de-la.html>
- American Academy of Pediatrics - Section on Transport Medicine PEDIATRIC/NEONATAL TRANSPORT TEAM DATABASE 2012 <http://www2.aap.org/sections/transmed/TransportTeamsDatabase.pdf>

## Factores de riesgo en la Retinopatía del Prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara

Zepeda-Romero Luz Consuelo, Padilla-Muñoz Horacio, Aguirre-Jáuregui Óscar Miguel, González-Sánchez Ricardo, Plascencia-Alonso Melissa, Vázquez-Arias Miguel Alejandro, Ávalos-Huizar Luis Manuel, García-Jiménez Emilio, García-Hernández Héctor, González-Cortés Luis Fernando, Quezada-Hernández Luis Alejandro, Hernández-López Ray Daniel y Angulo-Castellanos Eusebio.

### Autor para correspondencia

Luz Consuelo Zepeda-Romero; Clínica de retinopatía del prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Calle Hospital 278. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: drconsuelo@yahoo.com

**Palabras clave:** Retinopatía del prematuro, oxigenoterapia, ceguera infantil.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity, oxygen therapy, child blindness.



## Factores de riesgo en la Retinopatía del Prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara

Zepeda-Romero LC<sup>a,b</sup>, Padilla-Muñoz H<sup>i</sup>, Aguirre-Jáuregui OM<sup>b,c</sup>, González-Sánchez R<sup>i,k</sup>, Plascencia-Alonso M<sup>b,c</sup>, Vázquez-Arias MA<sup>i,k</sup>, Ávalos-Huizar LM<sup>i,k</sup>, García-Jiménez E<sup>i,k</sup>, García-Hernández H<sup>i,k</sup>, González-Cortés LF<sup>k</sup>, Quezada-Hernández LA<sup>i,k</sup>, Hernández-López RD<sup>k</sup>, Angulo-Castellanos E<sup>l</sup>

### Resumen

#### Introducción

La ceguera es la discapacidad con más afectación médico-social de los seres humanos, en los últimos tiempos la retinopatía del prematuro (ROP) emerge como una causa importante de discapacidad visual y ceguera en la República Mexicana. Los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación expuestos al uso excesivo de oxígeno u otras modalidades terapéuticas en la terapia intensiva desencadenan mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de esta enfermedad. Es muy importante conocer los factores de riesgo en cada unidad de cuidado intensivo neonatal. Nos dimos a la tarea de conocer estos factores de riesgo en la unidad de cuidados intensivos neonatales externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara.

#### Material y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles realizado en el periodo del 2011 al 2012, donde se agruparon los pacientes de acuerdo a características similares para poder establecer los factores de riesgo. Para análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney debido a la curva no simétrica de distribución de los datos. Se determinó asociación con razón de momios (OR) de los factores de riesgo asociados a retinopatía quirúrgica y no quirúrgica. Se determinó nivel de significancia estadística una p menor 0.05 y se utilizó una base de datos desarrollada en Excel (Microsoft Office).

#### Resultados

Las variables con significancia estadística en nuestro estudio fueron el uso inadecuado de oxígeno, las transfusiones y el uso de eritropoyetina.

#### Discusión

Se requiere de manera urgente establecer políticas correctivas para el uso adecuado del oxígeno, la prevención de sepsis, y el uso racional de sangre y hemoderivados, entre otras acciones. La prevención es la mejor medicina y en ROP es la piedra angular.

**Palabras clave:** Retinopatía del prematuro (ROP), oxigenoterapia, ceguera infantil.

a. Clínica de Retinopatía del Prematuro, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, MX.

c. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

d. Servicio de Oftalmología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

e. Servicio de Oftalmología. Hospital General Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, MX.

f. Programa Nacional de Servicio Social en Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

g. Programa de Servicio Social de Vinculación, Universidad de Guadalajara, MX.

h. Departamento de Enseñanza Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

i. Servicio de UCINEX. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

j. Jefe de la División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

k. Servicio de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

l. Servicio de UCIN. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia

Zepeda-Romero Luz Consuelo; Clínica de retinopatía del prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Calle Hospital 278, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, MX.

Correo electrónico: drconsuelo@yahoo.com



# Risk factors in retinopathy of prematurity in UCINEX in the Civil Hospital of Guadalajara

## Abstract

### Introduction.

Blindness is the handicap with most medic-social affectation in the human being, in these times retinopathy of prematurity (ROP) emerge as an important cause of visual handicap and blindness in the Mexican Republic. Premature newborns under the 32 weeks' gestation exposed to the excessive use of oxygen or other therapeutic methods in intensive therapy unchain physiological mechanisms for the development of the disease. It is important to be aware of the risk factors in each unit of neonatal intensive care. We undertook the task of familiarizing with these factors in the neonatal intensive care unit in the Civil Hospital of Guadalajara.

### Material y Methods.

We studied cases and controls performed during the period of 2011 to 2012, where the patients were grouped according to the similar characteristics to establish the risk factors. For the inferential analysis of quantitative variables we used the Mann-Whitney U test due to the asymmetric curve of data distribution. Association was determined with odds ratio (OR) of risk factors associated to surgical and non-surgical retinopathy. We determined  $p < 0.05$  for the level of statistical significance and a database using Excel (Microsoft Office).

### Results.

The variables with statistical significance in our study were: inadequate use of oxygen, transfusions and the use of erythropoietin.

### Discussion.

It is of utmost importance establishing correct policies for the adequate use of oxygen, sepsis prevention and the rational use of blood and blood products, among other actions. The prevention is the best medicine and in ROP is a cornerstone.

**Key Words:** Retinopathy of prematurity, oxygen therapy, child blindness.

## Introducción

En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Internacional para Prevención de Ceguera y varias organizaciones no gubernamentales desarrollaron el programa "Visión 2020, el derecho a la visión" para la eliminación de la ceguera prevenible.<sup>1,6</sup> La lucha contra la ceguera infantil es una prioridad dentro de este programa que ha trazado estrategias específicas para cada región de acuerdo a las causas de ceguera y características poblacionales de cada una.<sup>2-4</sup>

Se ha identificado la ROP como la principal causa de ceguera infantil en México, debido al incremento de la sobrevivencia de prematuros más extremos y las características del cuidado neonatal.<sup>1,5,16-18</sup>

La retinopatía del prematuro, es una enfermedad vasoproliferativa de origen multifactorial, que afecta principalmente al recién nacido pretérmino de muy bajo peso, provocando alteraciones oculares que resultan en ceguera irreversible o algún grado de discapacidad visual a muy temprana edad.<sup>7,8</sup>

Se conoce que la exposición no controlada al oxígeno es un factor de gran importancia,<sup>9</sup> destacando entre otros factores asociados el uso de eritropoyetina recombinante, nutrición parenteral, persistencia del conducto arterioso, sepsis y hemorragia intraventricular entre otras.

A pesar de los múltiples estudios realizados no existe uniformidad de criterios en cuanto a cuales son los factores

asociados para el desarrollo y severidad de la ROP, ya que son peculiaridades de los sistemas locales de salud.

La detección oportuna de ROP es muy importante ya que la ceguera es prevenible hasta el 90% de los casos. Por tanto es importante conocer los factores de riesgo en la población para establecer las medidas preventivas pertinentes, evitando así discapacidad visual la cual tiene un alto costo económico, social y familiar.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron en el estudio un total de 59 recién nacidos prematuros que cumplieron los criterios de inclusión. Correspondientes a los pacientes ingresados en enero de 2010 a diciembre de 2012 en la unidad de cuidados intensivos neonatales externos del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

### Criterios de inclusión

Recién nacidos prematuros que ingresaron a la UCINEX en la primer semana de vida extrauterina, peso al nacimiento igual o menor de 1750 gramos, edad gestacional igual o menor de 34 semanas, pacientes que presentaran al menos uno de los siguientes eventos neonatales: administración de eritropoyetina, transfusión sanguínea, oxígeno, ventilación mecánica, presencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV) e infecciones.

### Revisión de retinopatía

Se realizó oftalmoscopia indirecta por oftalmólogo neonatal experto a todos los RN prematuros incluidos en el estudio, con aplicación de colirios midriáticos y anestésicos. El primer examen se efectuó en la tercera semana de vida extrauterina, y los siguientes cada semana hasta que la retina completó su vascularización.

### Análisis estadístico

Para análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney debido a la curva no simétrica de distribución de los datos. Se determinó asociación con razón de momios de los factores de riesgo asociados a retinopatía quirúrgica y no quirúrgica. Se determinó nivel de significancia estadística una p menor 0.05. Se utilizó una base de datos desarrollada en Excel®.

### Resultados

Durante el periodo de estudio comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2012 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde un total de 3127 recién nacidos, prematuros 938 (30%), incluidos en el protocolo de ROP 156, encontrando una prevalencia global de retinopatía del prematuro tipo I del 10%.

Se incluyeron en el estudio un total de 59 recién nacidos prematuros con diagnóstico de Retinopatía del prematuro. Dividiendo nuestro estudio en 2 grupos; el Grupo A n=42 presentaron retinopatía que no fue tratada quirúrgicamente, solo ameritó vigilancia y Grupo B n=17 que presentó criterios quirúrgicos por lo que requirieron tratamiento con

**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes con ROP distribuidos por grupos de estudio

Característica	ROP NO QX n = 42	ROP QX n = 17	p
Sexo			
Masculino, n (%)	22 ( 52)	9 (53)	0.969
Femenino, n (%)	20 (48)	8 ( 47)	
Peso al nacimiento, med (rango)	1150 (630-2230)	1078 (675-1995)	
Semanas edad gestacional, med (Rango)	30 (25-35)	29 (25-34.5)	0.825
Edad gestacional al diagnóstico, med (rango)	36 (30-37)	35 (32-37)	0.003
Días de hospitalización, med (rango)	47 (5-122)	56 (11-141)	0.000
Días de oxígeno, med (rango)	14 (0-82)	26 (0-108)	0.000
Días de Ventilación mecánica, med (rango)	11 (0-54)	14(0-95)	0.000

ROP, retinopatía del prematuro; QX, quirúrgico.

**Tabla 2.** Características clínicas de prematuros con retinopatía de prematuro por grupos de estudio según tratamiento

Característica	ROP NO QX n = 42 (%)	ROP QX n = 17 (%)	p
Displasia broncopulmonar	8 (19)	8 (47)	0.028
Síndrome de dificultad resp	38 (90)	15 (88)	0.370
Hemorragia intraventricular	4 (17)	3 (18)	0.382
Sépsis neonatal	32 (76)	14 (82)	0.713
Fungemia	2 (4)	0 (0)	0.360
Transfusiones	22 (52)	14 (82)	0.033
Eritropoyetina humana	4 (9)	7 (41)	0.005
Persistencia conducto arterioso	4 (9)	2 (5)	0.796
Nutrición Parenteral Total	7 (17)	13 (76)	0.000

ROP, retinopatía del prematuro; QX, quirúrgico.

láser.

En cuanto a las características clínicas de los neonatos se observa ligero predominio del sexo masculino, aunque no significativo casi encontrando una relación de 1:1 con el sexo femenino. Encontramos diferencias en las semanas de edad gestacional, 30 semanas para el grupo no intervenido contra 29 semanas del intervenido así como diferencias en el peso al nacimiento; grupo A: 1150 gramos (rango 630 a 2230) comparado con, grupo B: 1078 gramos ( rango de 675 a 1995). Los días de estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de niños tratados comparado con los niños que no ameritaron cirugía (56 días con rango de 11 a 141 contra 47 días con rango de 5 a 122 días). Los días de oxígeno también mayores en el grupo quirúrgico (26 contra 14 días con sus respectivos rangos de mínimo y máximo), así como los días de intubación endotraqueal 14 contra 11 días.

En cuanto a las características clínicas sobresalientes de los pacientes prematuros con retinopatía se encontró displasia broncopulmonar en el 47% de los pacientes que ameritaron cirugía contra el 19% de los no quirúrgicos. Otros problemas estadísticamente significativos fueron las transfusiones de hemoderivados, 82% del total de pacientes quirúrgicos contra el 52% de quien no requirió cirugía, al igual el uso de la eritropoyetina humana con 41% comparado con 9% y Nutrición parenteral total 76 vs 17%.

Los parámetros que no tuvieron diferencia estadísticamente importante fue síndrome de dificultad respiratoria (88 vs 90%), hemorragia intraventricular (18 vs 17%), sepsis neonatal (82 vs 76%), fungemia (0 vs 4%) y persistencia de conducto arterioso (5 vs 9%).

Los factores de asociación fueron evaluados con razón de momios (OR) encontrando valores significativos como uso de eritropoyetina humana (6.65 IC 1.36-34.8), peso al nacimiento menor de 1000 gramos (OR 4.03 IC 1.06-15.74), y

**Tabla 3.** Nivel de asociación de situaciones clínicas con necesidad de manejo quirúrgico de retinopatía del prematuro

Condición	OR	IC 95%
Sexo masculino	1.02	0.29 – 3.65
Displasia broncopulmonar	3.78	0.95 – 15.48
Síndrome de dificultad respiratoria	0.79	0.11 – 7.02
Hemorragia intraventricular	2.04	0.31 – 12.91
Sepsis neonatal	1.31	0.26 – 7.25
Fungemia	0.00	0.00 – 10.69
Transfusiones de PG	4.24	0.93 – 21.92
Eritropoyetina humana	6.65	1.36 – 34.89
Persistencia de conducto arterioso	1.27	0.19 – 9.49
Nutrición parenteral	16.2	3.46 – 84.96
Prematurez < 30 semanas	1.18	0.33 – 4.30
Peso nacimiento <1000 g	4.03	1.06 – 15.74

OR, razón de momios; IC, intervalo de confianza; PG, paquete globular.

nutrición parenteral (OR 16.2 IC 3.46-84.96). Los datos no significativos fueron sexo masculino (OR 1.02 IC 0.29-3.65), transfusión de hemoderivados (OR 4.24, IC 0.93-21.92), displasia broncopulmonar (OR 3.78 IC 0.95-15.48), síndrome de dificultad respiratoria (OR 0.79 IC 0.11-7.02), hemorragia intraventricular (OR 2.04 IC 0.31-12.91), sepsis neonatal (OR 1.31 IC 0.26-7.25), fungemia (OR 0.00 IC 0.00-10.69), persistencia de conducto arterioso (OR 1.27 IC 0.19-9.49).

## Discusión

En este estudio se identificó la prematurez extrema, la displasia broncopulmonar y transfusiones de hemoderivados, así como el uso de nutrición parenteral y eritropoyetina, como factores de riesgo para el desarrollo de ROP; multiplicando las posibilidades de presentación de la enfermedad.<sup>1-5</sup>

Una tercera parte de los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso al protocolo de detección de ROP desarrollaron la enfermedad y de estos 28% necesitaron tratamiento quirúrgico.<sup>2,3</sup>

La frecuencia de ROP identificada en este estudio, realizado en un periodo de evaluación de dos años, fue encontrada dentro de lo reportado en diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>16-18</sup>

Los resultados obtenidos en cuanto a prevalencia de ROP quirúrgica no varían mucho de los estudios ya reportados en estudios realizados en países en vías de desarrollo como Brasil<sup>10</sup> y Colombia<sup>11</sup>.

Se resaltan los factores que tuvieron mayor peso estadístico y científico, para la causalidad de ROP los cuales son: el peso al nacimiento del producto, las semanas de edad gestacional,

los días de hospitalización, días de exposición del neonato al oxígeno, días de intubación, el uso de eritropoyetina y hemoderivados.<sup>2,4</sup>

En la razón de momios los factores que tuvieron mayor probabilidad de manejo quirúrgico fueron: el peso menor a 1000 gr al nacimiento, el uso de eritropoyetina y nutrición parenteral. Aunque no se encontró en este estudio significancia por las transfusiones, el síndrome de dificultad respiratoria y la displasia broncopulmonar son factores ya asociados debido a estudios previos.

El uso de NPT se asoció a un riesgo mayor para el desarrollo de ROP quirúrgica, el cual es un dato que refleja la gravedad del paciente; los pacientes con vía oral se benefician de leche humana con prolactina y otros factores como IGF-1 que se han descrito brindan cierto grado de protección para la enfermedad.<sup>19</sup> También aumentó el riesgo, el uso de EPO que produce un incremento de factores de crecimiento entre ellos el VEGF el cual influye en el desarrollo y presentación de ROP.<sup>12</sup>

La displasia broncopulmonar (DBP) y la retinopatía del prematuro son dos enfermedades prototipo de lesión hiperóxica en población pediátrica, asociando la exposición indiscriminada al oxígeno con un crecimiento anormal tanto de los alvéolos como de la vascularización pulmonar y de la retina, de ahí la relación entre estas patologías.<sup>13,14</sup>

En contraste con referencias de países desarrollados, la enfermedad se presenta con una frecuencia 3 veces mayor,<sup>15</sup> reflejando la necesidad de mejorar la calidad del cuidado neonatal. Lo cual involucra equipamiento, adiestramiento de recursos humanos, así como programas de mejora con constante supervisión y evaluación periódica.

Debido a los avances tecnológicos y cobertura en el sistema de salud, la sobrevida de los recién nacidos prematuros y de menor peso va en aumento. Si no se desarrolla una estrategia de prevención, detección y tratamiento de ROP sustentable, los casos de ceguera causada por ROP se incrementarán a medida que los índices de sobrevida para los bebés prematuros continúen mejorando.

El éxito al tratamiento con láser es muy elevado, por lo que existe una necesidad importante de desarrollar un modelo de detección más eficiente y específico que pueda ser aplicado a la población de riesgo, de acuerdo a sus características locales, incrementando así las posibilidades de tratamiento oportuno.

## Acciones para la prevención

En nuestros resultados el factor más importante en la génesis de la retinopatía del prematuro es el uso inadecuado del oxígeno por lo que es necesario implementar una política urgente para el uso de este medicamento en esta y otras unidades de cuidado intensivo neonatal. Además de establecer un programa de educación al personal de salud que interviene en la atención de los recién nacidos prematuros.

Aún más importe, al identificar la patología en pacientes hasta de >35 SEG con factores asociados al soporte ventilatorio, habla de la necesidad urgente de mejorar el cuidado perinatal: oportuna administración de esquemas de maduración pulmonar y oxigenoterapia con niveles seguros de saturación (90-95%). Lo anterior comprende la prevención primaria de ROP y ha demostrado reducir la aparición de

casos en más de un 70%,<sup>20</sup> así como su gravedad.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de UCINEX su valiosa ayuda y colaboración para la construcción de este trabajo de investigación, así como a la Fundación Hospitales Civiles de Guadalajara, y la Fundación Mi Gran Esperanza su importantísima ayuda y solidaridad para la atención de estos bebés.

### Referencias bibliográficas

- Blencowe, H., Lawn, J. E., Vazquez, T., Fielder, A., & Gilbert, C. (2013). Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatric research*, 74(S1), 35-49.
- Urruts-Zavalía, J. A., Crim, N., Knoll, E. G., Esposito, F. A., Collino, E., Urruts-Zavalía, M. E., ... & Gilbert, C. (2012). Impact of changing oxygenation policies on retinopathy of prematurity in a neonatal unit in Argentina. *British Journal of Ophthalmology*, 96(12), 1456-1461.
- Jordan, C. O. (2014). Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Clinics of North America*.
- Van der Merwe, S. K., Freeman, N., Bekker, A., Harvey, J., & Smith, J. (2013). Prevalence of and risk factors for retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants treated exclusively with non-invasive ventilation in the first week after birth. *SAMJ: South African Medical Journal*, 103(2), 96-100.
- Darlow, B. A. (2013). Setting Up and Improving Retinopathy of Prematurity Programs. *Clinics in perinatology*, 40(2).
- Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 – The Right to Sight. *Bull World Health Organ* (2001); 79 (3): 227-32
- Gilbert C, Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control, *Early Hum Dev*, Bol 84, No. 2, 2008, pp. 77-82
- Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):e518-25.
- Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la Prematuridad y la oxigenoterapia: una relación cambiante. *An Pediatr* 2005; 62 (1): 48-63
- Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* (2009) 23, 25-30
- Giraldo MM, Hurtado A, Donado JH. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en Medellín, 2003-2008. *IATREIA Vol 24(3)* septiembre 2011
- Figuera-Aloy, J.; Álvarez-Domínguez, E.; Morales-Ballus, M.; Salvia-Roiges, M.D.; Moretones-Suñol, G. Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:327-33. - vol. 73 núm 06
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 349: 959-967, 2003
- Anonymous: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I. primary outcomes. *Pediatrics* 105:295-310, 2000
- Karna P, Mutinini J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005, 5:18 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/18>
- Luz Consuelo Zepeda Romero, MID, et al. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: Need for effective programs. *Journal of AAPOS*, Volumen 12, number 3, June 2008
- Zepeda-Romero LC, Barrera-de Leon JC, Gonzalez-Bernal C, Marquez-Amezcuca M, Diaz-Arteaga V, Angulo-Castellanos E, Gutierrez-Padilla JA, Gallardo-Rincon H. The utility of non-opththalmologist examination of eyes at risk for serious retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011 Dec; 18(6):264-8
- Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC, Camacho-Choza C, Gonzalez Bernal C, Camarena-Garcia E, Diaz-Alatorre C, Gutierrez-Padilla JA, Gilbert C. Retinopathy of Prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in school for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov;95(11):1502-5. Epub 2011 Jun 7.
- Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001; 21(6):356-362.
- Lily C. Chow, Kenneth W. Wright, Augusto Sola, CSMC Oxygen Administration Study Group; Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003 February; 111(2): 339-345.

## **Prevención y tratamiento del dolor en los recién nacidos críticos: Experiencia en la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde**

Gutiérrez-Padilla José Alfonso, Padilla-Muñoz Horacio, Rodríguez-Aceves Gerardo, Castañeda-Castañeda Pablo, Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet, García-Hernández Héctor, López-Gallo Laura, Raygoza-Jurado Armida, Gómez-Reyes Manuela, Moreno-Torres Leticia, Díaz-Valdivia Jaime, Martínez-Verónica Ricardo, Gutiérrez-González Hugo, Ávalos-Huizar Luis Manuel, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel y Rosales-González Nidia

### **Autor para correspondencia**

José Alfonso Gutiérrez-Padilla, Jefatura de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX), Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Coronel Calderón 777 2do piso, Torre de Especialidades, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX. Teléfono: (33) 39424400 Ext. 49264 y 49169  
Contacto al correo electrónico: [j.alfonsogutierrez@gmail.com](mailto:j.alfonsogutierrez@gmail.com)

**Palabras clave:** Dolor, prematuro, neonato, analgesia.

**Keywords:** Pain, premature newborn, analgesia.



# Prevención y tratamiento del dolor en los recién nacidos críticos: Experiencia en la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Gutiérrez-Padilla JA<sup>a</sup>, Padilla-Muñoz H<sup>a</sup>, Rodríguez-Aceves G<sup>b</sup>, Castañeda-Castañeda P<sup>b</sup>, Ramírez-Ramírez FJ<sup>a</sup>, García-Hernández H<sup>a</sup>, López-Gallo L<sup>a</sup>, Raygoza-Jurado A<sup>a</sup>, Gómez-Reyes M<sup>a</sup>, Moreno-Torres L<sup>a</sup>, Díaz-Valdivia J<sup>a</sup>, Martínez-Verónica R<sup>a</sup>, Gutiérrez-González H<sup>a</sup>, Ávalos-Huizar LM<sup>a</sup>, Pérez Rulfo-Ibarra D<sup>a</sup>, Rosales-González N<sup>b</sup>

## Resumen

### Introducción

El dolor en los recién nacidos ha sido intensamente estudiado y se reconoce en los recién nacidos internados en las Unidades de Cuidados Intensivos como causante de alteraciones a diferentes niveles en estos pacientes. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" se cuenta con un programa multidisciplinario para la prevención, control y manejo del dolor en los recién nacidos que ingresan a esta unidad, utilizando intervenciones no farmacológicas y farmacológicas de acuerdo a protocolos internacionales. Por lo tanto se presenta este estudio con el objetivo de conocer los diagnósticos clínicos y procedimientos que más se relacionan con dolor, así como las prácticas clínicas y acciones terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas aplicadas en nuestra unidad.

### Material y Métodos

Se trata de un estudio prospectivo, analítico, donde se reclutó la totalidad de neonatos ingresados a la UCINEX durante el periodo comprendido del 1 de enero del 2012 al 31 de enero del 2014. De un total de 992 pacientes (100%) se aplicó la escala para medir el dolor de CRIES. El tratamiento farmacológico o no farmacológico fue establecido por el neonatólogo y/o anestesiólogo de la Clínica del Dolor. Las principales variables estudiadas fueron el número de punciones de talón, el número de catéteres usados para venoclisis o catéteres umbilicales, procedimientos de intubación endotraqueal o ventilación asistida, colocación de tubos de drenaje pleural y punciones lumbares. El análisis de los datos fue en programa *Epi info* y graficado en Excel.

### Resultados

Se documentaron 8670 punciones de talón, 3400 punciones para venoclisis y catéteres umbilicales, 420 pacientes con intubación endotraqueal, 55 tubos de drenaje pleural y 38 punciones lumbares. En 653 pacientes (66%) se utilizaron medidas no farmacológicas contra el dolor, mientras que en 339 (34%) se utilizaron diversos fármacos. Las intervenciones no farmacológicas incluyeron el plegamiento facilitado aplicándose en 90% (n=587), medición de oximetría de pulso para evitar punciones para gasometría 88% (n=575), disminución de la exposición a luz excesiva en el 84% (n=547), disminución de ruido 50% (n=326), se otorgó leche materna por succión 36% (n=236). En 209 pacientes (62%) se administró propofol y acetaminofén. El fentanil en el 85% (n=110), midazolam en el 72% (n=93), el tramadol 18.5% (n=24), rocuronio en 7% (n=9), vecuronio y morfina en el 6% (n=8), diazepam y buprenorfina en el 3.8% (n=5) de los casos.

### Conclusiones

La prevención y el manejo de dolor en nuestra UCINEX es similar al manejo en otras unidades hospitalarias del mundo. Es necesario re-educar al personal en el uso de la sacarosa debido al alto número de procedimientos que originan dolor y pueden ser evitados con este fármaco. Es conveniente difundir esta información en el personal de salud para prevenir y/o curar el dolor en los recién nacidos en estado crítico.

**Palabras clave:** Dolor, prematuro, neonato, analgesia.

a. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) División de Pediatría Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Clínica del Dolor, Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.

c. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, MX.

d. Cirugía Pediátrica, Clínica de Neonatología, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.

#### Autor para correspondencia

José Alfonso Gutiérrez Padilla, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX), Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Coronel Calderón 777 2do piso, Torre de Especialidades, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX. Teléfono: (33) 39424400 Ext. 49264 y 49169

Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

# Pain prevention and treatment in critical newborns. Experience in the External Neonatal Intensive Care Unit in Guadalajara

## Abstract

### Introduction.

The pain in newborns has been intensely studied and is identified in newborns identified in the ICU as a cause of alteration at different levels in the patients. In the ENICU in the Fray Antonio Alcalde Civil Hospital of Guadalajara there is a multidisciplinary program available for the prevention, control and handling of pain in the newborns admitted, using both non-pharmacological and pharmacological interventions in accord with international protocols. Hence, this article is presented with the objective of knowing the clinical results and procedures most related to pain, as well as clinical practices and non-pharmacological therapeutic actions applied in our unit.

### Material y Methods.

An analytical, prospective study recruiting the total of newborns admitted to the ENICU from January 1st 2012 to January 31st 2014. From a total of 992 patients who were assessed with CRIES. Whether it was pharmacological or non-pharmacological treatment was established by the neonatologist and/or anesthesiologist in the clinic of pain. The main variables studied were: The number of heel punctures, the number of catheters used for infusion or umbilical catheters, endotracheal intubation procedures or assisted ventilation, pleural effusion tubes and lumbar punctures. The data analysis was made in Epiinfo and graphs in Excel.

### Results.

8670 heel punctures, 3400 punctures for infusion and umbilical catheters, 420 patients with endotracheal intubation, 55 tubes of preural effusion and 38 lumbar punctures. In 653 patients (66%) non-pharmacological measures were taken, while in 339 (34%) some drugs were used. Non pharmacological measures including the facilitating folding applied on 90% (n=587), Pulse oximetry measuring to avoid punctures for blood gas sampling 88% (n=575), diminishing the excessive exposure to light in 84% (n=547), noise decreasing 50% (n=326), breast milk 36% (n=236). 209 patients (62%) were administered propofol and acetaminophen. Fentanyl in 85% (n=110), midazolam in 72% (n=93), tramadol 18.5% (24%), rocuronium in 7% (9%), vecuronium and morphine in 6% (n=8), diazepam and buprenorphine in 3.8% (n=5) of the cases.

### Discussion.

The prevention and handling of pain in our ICU is similar to the one in other hospital units in the world. It is necessary to re-educate the staff in the use of sucrose due to the high number of procedures that originate pain and could be avoided by this compound. It is convenient to promote information on the health staff in order to prevent and / or cause pain the critical condition newborns.

**Key Words:** Pain, premature newborn, analgesia.

## Introducción

El fenómeno del dolor en los recién nacidos ha sido intensamente estudiado desde 1987, cuando un grupo de investigadores del Hospital de Niños en Boston dirigidos por el Dr. Anand establecieron las bases y los mecanismos fisiopatológicos para el estudio y el abordaje médico, terapéutico y preventivo de esta entidad.<sup>1</sup>

Hoy se reconoce al dolor en los recién nacidos internados en las unidades de cuidados intensivos, como causante de alteraciones en la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión intracraneal, tensión arterial sistémica, saturación de oxígeno, náuseas, vómito, midriasis y disminución del flujo sanguíneo periférico.<sup>1,2</sup> Existe también aumento del catabolismo, del cortisol y de adrenalina, disminuyen los niveles de prolactina e insulina, además de las manifestaciones clínicas más conocidas como son llanto, insomnio y agitación.<sup>1,4</sup>

En la actualidad, existen las siguientes escalas para medir el dolor en los recién nacidos: NIPS (puntuación infantil neonatal del dolor), NFCS (sistema de código facial

neonatal), N-PASS (escala neonatal de dolor agitación y sedación), CRIES (llanto, requerimiento de oxígeno, signos vitales aumentados, expresión y somnolencia), COMFORT (movimiento, tranquilidad, tensión facial, estado de alerta, frecuencia respiratoria, tono muscular, frecuencia cardiaca, presión sanguínea) y PIPP (frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, gestos faciales) utilizada para evaluar el dolor en prematuros.<sup>5,9</sup>

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", desde su creación en 1994, se inició el programa multidisciplinario para la prevención, control y manejo del dolor en los recién nacidos que ingresan a esta unidad.<sup>6</sup> En este abordaje intervienen médicos especialistas de la Clínica del Dolor de nuestro Hospital, que trabajan en conjunto con nuestros neonatólogos y pediatras en formación. Para la prevención y tratamiento del dolor se realizan intervenciones no farmacológicas y farmacológicas de acuerdo a protocolos internacionales.<sup>7,8</sup>

Debido a la importancia de la prevención y tratamiento del

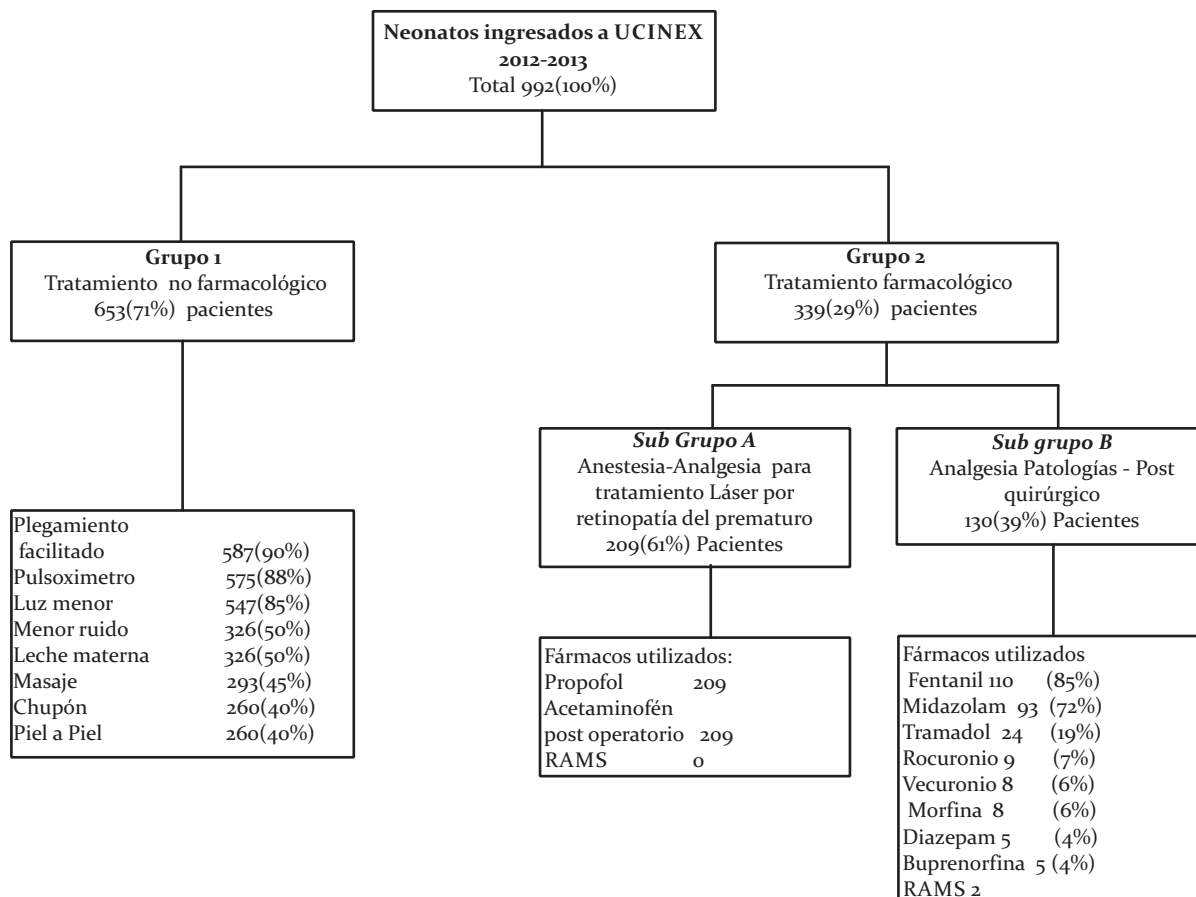


Figura 1. Selección de casos y curso clínico de los pacientes

dolor de los recién nacidos en estado crítico, investigamos cuáles son los diagnósticos clínicos y los procedimientos que más frecuentemente se relacionan con la generación de dolor, así como conocer las prácticas clínicas, acciones terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas aplicadas.

### Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, analítico, donde se reclutó la totalidad de neonatos ingresados a la UCINEX durante el periodo comprendido del 1 de enero del 2012 al 31 de enero del 2014.

Se reclutaron un total de 992 pacientes (Figura 1). En todos ellos se aplicó la escala para medir el dolor de CRIES. El tratamiento farmacológico o no farmacológico fue establecido por el neonatólogo y/o anestesiólogo de la Clínica del Dolor, basados en su enfermedad y tratamientos (ventilación mecánica, reconstrucción quirúrgica, edad gestacional y procedimientos dolorosos de acuerdo a lineamientos internacionales).<sup>1-5,9-14</sup>

Se documentaron en los expedientes clínicos y en un censo diario de procedimientos las acciones que originan dolor en los pacientes. Las principales variables estudiadas fueron el número de punciones de talón, el número de catéteres usados para venoclisís o catéteres umbilicales, procedimientos de intubación endotraqueal o ventilación asistida, colocación de tubos de drenaje pleural y punciones lumbares.

### Resultados

Durante el periodo comprendido para el estudio se documentaron 8670 punciones de talón, 3400 punciones para venoclisís y catéteres umbilicales, 420 pacientes con intubación endotraqueal, 55 tubos de drenaje pleural y 38 punciones lumbares.

Para efectos de este estudio se crearon dos grupos, el primero con medidas no farmacológicas para el control del dolor compuesto por 653 pacientes (66%), y el segundo con 339 (34%) que recibieron manejo farmacológico.

El grupo de intervenciones no farmacológicas mostró los siguientes resultados: el plegamiento facilitado se aplicó en un 90% de los niños (n=587), medición de oximetría de pulso para evitar punciones para gasometría en un 88% (n=575), se disminuyó la exposición a luz excesiva en el 84% (n=547), las prácticas para disminuir ruido se aplicaron en el 50% (n=326) de los pacientes, también en el 36% (n=236) se otorgó leche materna por succión para prevenir o disminuir el dolor en procedimientos. En ningún paciente se administró sacarosa para la prevención y manejo del dolor en los procedimientos.

En el segundo grupo (n=339) la administración de fármacos se basó en la escala CRIES para solicitar valoración por el médico subespecialista de la clínica de dolor, quienes en conjunto con el personal de la UCINEX a cargo del paciente valoraban e indicaban los fármacos de acuerdo a cada caso en



particular. Para efectos de este estudio se creó un subgrupo con 209 pacientes (62%) ingresados para ser tratados con láser para prevención de ceguera por retinopatía del prematuro. En todos estos neonatos se administró propofol y acetaminofén para realizar el procedimiento.

En el segundo subgrupo (38%, n=130) se conglomeraron otras patologías y procedimientos quirúrgicos donde diversos fármacos fueron administrados como intervenciones contra el dolor. El fármaco más utilizado fue el fentanil en el 85% (n=110) de los pacientes, seguido de midazolam en el 72% (n=93) de los casos, el tramadol se administró en el 18.5% (n=24), rocuronio en 7% (n=9), vecuronio y morfina en el 6% (n=8), diazepam y buprenorfina en el 3.8% (n=5) de los casos. Se reportaron dos eventos catastróficos posteriores a la infusión inadecuada de fentanil, mismos que fueron reportados al comité de reacciones adversas a medicamentos (RAMS).

## Discusión

Mejorar la evolución clínica de los neonatos en estado crítico evitando o tratando el dolor es una prioridad en la atención integral de las terapias intensivas neonatales.<sup>1-5,9-17</sup> Durante 20 años en nuestra terapia hemos tenido una excelente coordinación y apoyo por el servicio de Clínica del Dolor del Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”, en donde practican una política estandarizada en la individualización de cada caso con respecto al tipo de fármacos y tratamiento concomitante de cada paciente.<sup>6,7</sup>

En el grupo de pacientes con medidas no farmacológicas se encontró que se aplican métodos con buenos índices de aceptación como es plegamiento facilitado, abrazo, leche materna, pero deficientes para disminución del ruido, la luz ambiental. Un indicador negativo fue la no utilización de la sacarosa en esta unidad. La sacarosa es un fármaco seguro y efectivo para reducir el dolor de procedimiento de los eventos individuales. Una dosis óptima no ha podido ser identificada, sin embargo se recomienda en prematuros de 27-31 semanas 0.5 ml 3 veces al día, en prematuros de 32-36 semanas 1 ml 5 veces al día y en mayores de 37 semanas 2 ml 5 veces al día.<sup>12-16</sup>

Es muy lamentable que a pesar de contarse con los recursos para analgesia con sacarosa o leche materna en nuestra unidad no ha sido posible aplicar y utilizar correctamente este

método para el tratamiento y/o prevención del dolor en todos los pacientes. Como se observó existe un gran número de procedimientos de punciones de talón, procedimientos vasculares periféricos y punciones venosas en los cuales se pudo evitar o curar el dolor. Así mismo de acuerdo a nuestros resultados es muy importante reducir la frecuencia de procedimientos dolorosos evitables, y establecer un esquema o flujograma a manera de guía institucional que sea útil en los procedimientos de intubación no urgente, ventilación asistida, procedimientos postoperatorio, etc.<sup>16,17</sup>

En todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica y en cuidados postoperatorios se tuvo un adecuado manejo terapéutico aunque se ignora el criterio clínico para la retirada de estos fármacos, por lo que se requiere implementar estrategias para establecer una retirada eficaz y segura de estos medicamentos.<sup>8,12-16</sup>

## Conclusiones

La prevención y el manejo de dolor en nuestra UCINEX es similar al manejo en otras unidades hospitalarias en otros países. Es necesario reeducar al personal en el uso de la sacarosa debido al alto número de procedimientos que originan dolor y pueden ser evitados con este fármaco. Es conveniente difundir esta información en el personal de salud para prevenir y/o curar el dolor en los recién nacidos en estado crítico.

Las secuelas del dolor intenso en pacientes durante su estancia en terapias intensivas neonatales a largo plazo son muy variables, y emergen como una causa importante y de gran magnitud en el paradigma de la neurodiscapacidad en el periodo neonatal. Los problemas de áreas motoras y de pensamiento en estructuras neuronales por daño directo o por apoptosis neuronal cada vez son más documentados por varios investigadores en otras instituciones, por lo que la prevención y adecuado manejo del dolor es una prioridad en los esquemas terapéuticos de las unidades de cuidado intensivo neonatal en la República Mexicana.<sup>10-12,13-15,17</sup>

En nuestra unidad, se aplicó la misma escala para medir el dolor en todos los pacientes sin embargo se cuenta con una escala especial para prematuros que protege de manera más eficiente a este grupo poblacional por lo que se recomienda su utilización.<sup>18</sup>

## Referencias bibliográficas

- Anand KJ & Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*, 1987; 317(21): 1321-1329.
- Porte FL, Gruna RE, & Anand KJS. Long-term effects of pain in infants. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 1999; 20(4): 253-261.
- Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D & van Dijk M. Eight Years Later, Are We Still Hurting Newborn Infants. *Neonatology* 2014; 105(3): 218-226.
- Guedj R, Danan C, Daoud P, Zupan V, Renolleau S, Zana E & Carbajal R. Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ open* 2014; 4(2): e004086.
- Krishnan L. Pain Relief in Neonates. *Journal Of Neonatal Surgery* 2013; 2(2): 19.
- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, MX. <http://ucinex-hcgfaa2.blogspot.mx/2011/09/guia-farmacoterapeutica-neonatal.html>
- Whit-Hall R. Anesthesia and Analgesia in the NICU. *Clin Perinatol* 2012; 39(1): 239-254.
- Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C & Taddio A. The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): Initial Validation and Feasibility. *The Clinical Journal of Pain* 2014; 30(3): 238-43.
- Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KP, Poskitt KJ, Brant R & Grunau RE. Invasive Procedures in Preterm Children: Brain and Cognitive Development at School Age. *Pediatrics* 2014; 133(3): 412-421.
- Jain S, Cheng J, Alpern ER, Thurm C, Schroeder L, Black K & Clarke NMP. The american academy of pediatrics. *Pediatrics* 2014; 133(2).
- Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M & Faldella G. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Fentanyl for Pain Control in Preterm Newborns on Mechanical Ventilation. *The Journal of pediatrics* 2013; 163(3): 645-651.
- Stevens B, Yamada J & Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1..
- Allegaert K, Tibboel D & van den Anker J. Pharmacological treatment of neonatal pain: in search of a new equipoise. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18(1): 42-47
- McNair C, Campbell Yeo M, Johnston C & Taddio A. Nonpharmacological Management of Pain During Common Needle Puncture Procedures in Infants: Current Research Evidence and Practical Considerations. *Clinics in perinatology* 2013; 40(3): 493-508.
- Salinas-Torres VM, Gutiérrez-Padilla JA, Aguirre-Jáuregui OM & Angulo-Castellanos E. Malformaciones congénitas como causa de

- hospitalización en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Perinatología y reproducción humana* 2012; 26(2): 83-89. Fett N., Werth VP. Update on morphea II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 231-42.
16. Gutiérrez-Padilla JA, Martínez-Verónica R, Angulo-Castellanos E, López-Vargas L, de la Torre-Gutiérrez M, Aguilar-Villanueva M & Nolasco-Martínez H. Diagnóstico de neurodiscapacidad en el periodo neonatal en México, resultados de una encuesta realizada al personal de salud. *Perinatología y reproducción humana* 2012; 26(1): 30-34.
17. Elías LS, dos Santos AM & Guinsburg R. Perception of pain and distress in intubated and mechanically ventilated newborn infants by parents and health professionals. *BMC pediatrics* 2014; 14(1): 44.
18. Reavey DA, Haney BM, Atchison L, Anderson B, Sandritter T, Palloto EK. Improving Pain Assessment in the NICU. *Advances Neonatal Care* 2014; (14)3: 144-153.

## Manifestaciones oftalmológicas en sospecha de maltrato infantil. Urgencias Pediatría Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Romo-Conrique Verónica, Zepeda-Romero Consuelo, Avilés-Martínez Karla Isis, López-Enríquez Adriana y Aguirre-Jáuregui Óscar.

### Autor para correspondencia

Dra. Verónica Romo Conrique. Especialidad Pediatría Médica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: [vemor\\_whiz@hotmail.com](mailto:vemor_whiz@hotmail.com)

**Palabras clave:** Anormalidades oftalmológicas, maltrato infantil.

**Keywords:** Ophthalmological abnormalities, child abuse.



# Manifestaciones oftalmológicas en sospecha de maltrato infantil: Urgencias Pediatría Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Romo-Conrique V,<sup>a</sup> Zepeda-Romero C,<sup>b</sup> Avilés-Martínez KI,<sup>c</sup> López-Enríquez A,<sup>d</sup> Aguirre-Jáuregui O<sup>e</sup>

## Resumen

### Introducción

El maltrato infantil tiene signos y síntomas inespecíficos que dificultan el diagnóstico preciso y rápido. El 30% de los niños víctimas de trauma no accidental presentan manifestaciones oftalmológicas, de éstas 77-85% corresponden a hemorragias retinianas; otras manifestaciones oftalmológicas en maltrato infantil pueden asociarse a desnutrición (xerosis conjuntival, manchas de Bitot, xerosis corneal, queratomalacia y endoftalmitis), anemia (retinopatía anémica), hemorragias retinianas y exudados algodonosos.

### Material y Métodos

Estudio descriptivo, transversal con muestreo probabilístico aleatorio simple; n=100 niños, ambos géneros de 1 a 48 meses de edad ingresados a urgencias pediatría del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de junio a noviembre de 2012. Se realiza un instrumento dividido en cuatro partes: a) ficha clínica, diagnóstico de ingreso, signos vitales e ingresos previos; b) interrogatorio dirigido, exploración física completa y búsqueda clínica de signos que potencialmente amenazan la vida; c) escala de validación Child Abuse Potential Inventori realizada a los padres; d) evaluación oftalmológica.

### Resultados

Del total 38% fue género femenino, 62% masculino. El 3% presentó hemorragias en fondo de ojo. La tasa de prevalencia de hallazgos oftalmológicos con sospecha de maltrato infantil fue 12 niños por cada 10,000; la tasa de prevalencia de anomalías oftalmológicas fue 3 en cada 100 niños. Los criterios clínicos positivos para sospecha de maltrato infantil agrupados en signos digestivos (f=32%), respiratorios (f=69%) y neurológicos (f=62%), tuvieron especificidad de 100%, r=75%. La encuesta Child Abuse Potential Inventori mostró correlación baja, r=1.78%, sensibilidad 48%, especificidad 57%.

### Discusión

El diagnóstico de maltrato infantil requiere alto índice de sospecha, exploración física detallada, anamnesis completa y en más de una ocasión; uno de los mejores indicadores de maltrato es la revisión sistemática del fondo del ojo en todos los pacientes en búsqueda de anomalías que delaten esta patología.

**Palabras clave:** Anormalidades oftalmológicas, maltrato infantil.

a Especialidad Pediatría Médica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b Servicio de Oftalmología Pediátrica, División de Cirugía Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Maestría.

c Servicio de Urgencias Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara. Adiestramiento en Cuidados Intensivos Pediátricos, Doctorado en Investigación Clínica en curso.

d Urgencias Pediatría del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

e Cirugía Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Responsable del Comité de Maltrato Infantil del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

#### Autor para correspondencia

Dra. Verónica Romo Conrique. Médico Residente de tercer año de la Especialidad Pediatría Médica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: vemor\_whiz@hotmail.com

# Ophthalmological manifestations under suspicion of child abuse

## Abstract

### Introduction.

Child abuse has unspecific signs and symptoms complicating a precise and quick diagnostic. 30% of the victims of accidental trauma present ophthalmological manifestations, from that, 77-88% correspond to retinal hemorrhages; other manifestations in child abuse can be associated with malnutrition (Conjunctival and corneal xerosis, Bitot's spots, keratomalacia, endophthalmitis), anemia (anemic retinopathy), retinal hemorrhages and cotton-wool exudates.

### Material y Methods.

Descriptive transversal study. Simple random statistical sampling,  $n=100$  children, both genders ranging from 1 to 48 months old admitted to the pediatrics emergency in the Fray Antonio Alcalde Civil Hospital from June to November 2012. A tool was designed for the study and divided into four parts as follows: A) Clinical data, admittance diagnostic, vital signs and previous admittances; B) Directed interrogatory; C) Child Abuse Potential Inventory (CAPI) evaluating the parents; D) Ophthalmologic evaluation.

### Results.

38% were female, 62% males. 3% presented hemorrhages in fundus of eye. The rate of prevalence of ophthalmological findings with suspicion of child abuse was 12 per 10,000; the prevalence of ophthalmological abnormalities was 3 per 100 children. The positive clinical criteria for suspicion of child abuse was grouped on digestive signs ( $f=32\%$ ), respiratory signs ( $f=69\%$ ) and neurological signs (62%), 100% specificity,  $r=75\%$ . The CAP inventory showed a low correlation with  $r=1.78\%$ , 48% sensitivity, 57% specificity.

### Discussion.

The diagnosis of child abuse requires a high level of suspicion, detailed physical exploration and a complete anamnesis more than once. One of the best indicators of abuse is the systematic check-up in the fundus of eye in all patients in search for abnormalities hinting the pathology.

**Key Words:** Ophthalmological abnormalities, child abuse.

## Introducción

El maltrato infantil (MI) tiene signos y síntomas inespecíficos que dificultan el diagnóstico preciso y rápido; su definición se ha modificado y enriquecido a partir de la primera emitida por Kempe en 1962. Se han reportado indicadores con poder predictivo para identificar señales de maltrato (signos clínicos que amenazan la vida) y características de los maltratadores (escala de validación *Child Abuse Potential Inventory* (CAPI)).<sup>1-4</sup>

Los daños asociados a trauma de cráneo en México se encuentran entre las primeras causas de hospitalización y muerte.<sup>5</sup> El trauma no accidental (TNA) es un problema por su impacto médico y social. El 30% de los TNA presentan alteraciones oculares, de estas 77-85% son hemorragias retinianas. La severidad de las anomalías en el fondo del ojo es paralela al grado de daño cerebral.<sup>6-8</sup>

### Fisiopatología

La rotación y tracción entre el humor vítreo y la retina debido a las fuerzas de aceleración y desaceleración que provoca el balanceo de la cabeza sobre el eje del cuello, resulta en cizallamiento de los vasos de la retina, los cuales se dilatan como resultado del incremento de la presión venosa intracraneal secundaria a elevación de la presión intratorácica. La retinosquiasis y los pliegues retinianos son hallazgos característicos pero no invariables en TNA,

resultado de la separación mecánica de las capas retinianas, lo cual no puede ocurrir sin una repetida tracción entre la retina y el humor vítreo.<sup>9</sup>

Otras manifestaciones oftalmológicas en MI pueden asociarse a desnutrición (xerosis conjuntival, manchas de Bitot, xerosis corneal, queratomalacia y endoftalmitis), anemia (retinopatía anémica, hemorragias retinianas y exudados algodonosos).<sup>10</sup>

### Detección de posibles maltratadores

La escala de validación CAPI fue creada por Milner y Williams en 1978 para detectar casos de posibles maltratadores; constaba de 160 reactivos a los cuales el encuestado debía contestar de acuerdo/en desacuerdo. Permite evaluar: a) escala de falseamiento: donde la población elige la opción socialmente deseable; b) escala de aleatoriedad; c) escala de inconsistencia; d) escala de maltrato.

La primera propuesta de CAPI, adaptada a la población mexicana se realizó en el año 2005 por Moral de la Rubia la cual sólo consta de 31 preguntas que se asocian en 6 grupos:

1. Elementos 1-13 se asocian a soledad, depresión y frustración.
2. Elementos 14-19 expresan infelicidad y problemas interpersonales
3. Elementos 20-23 se refieren a rigidez, disciplina, orden y

limpieza.

4. Elementos 24-26 se refieren a carencia de sentimientos de enamoramiento, mal ajuste sexual y sensación de inutilidad.

5. Elementos 27-29 expresan sufrimiento o depresión por tener un niño con problemas especiales, de conducta o hiperactivo.

6. Elementos 30-31 expresan desconfianza interpersonal.

Dicha escala fue publicada con una sensibilidad y especificidad de 80%.<sup>15</sup> El objetivo de este estudio fue encontrar indicadores de MI y las manifestaciones oftalmológicas que se derivan.

## Material y métodos

Este es un estudio descriptivo, prospectivo y transversal, con riesgo mínimo, en el cual se emplearon encuestas aplicadas a padres o cuidadores y exploración física realizada en 100 niños de ambos géneros entre 1 a 48 meses de edad que ingresaron a UP del HCFAA durante los meses de junio a noviembre de 2012; empleamos muestreo probabilístico por números aleatorios mediante programa Excel Office® 2010, Windows® 7.

Se excluyeron pacientes menores de un mes de edad por riesgo de trauma obstétrico (variable confusa); trauma palpebral que impedía apertura ocular. A los padres de los niños seleccionados se les solicitó llenar el cuestionario CAPI;<sup>4</sup> en la hoja de captura de datos se registró la ficha clínica, categorización inicial del estado fisiopatológico al ingreso del niño a UP, signos vitales, signos externos de trauma, diagnóstico de ingreso. Realizamos exploración física e interrogatorio dirigido en búsqueda de signos y síntomas clínicos que amenazan la vida (digestivos, respiratorios, neurológicos y asociados con desnutrición). Buscamos en la base de datos si el paciente tuvo hospitalizaciones previas en nuestro servicio. Se revisó en fondo de ojo mediante oftalmoscopio simple; en los pacientes que se encontraron anomalías o variantes de la normalidad fueron revisados en un segundo tiempo por el servicio de oftalmología pediatría de nuestro hospital quien realizó el diagnóstico definitivo. En los casos positivos de anomalía en la fundoscopia se documentaron las lesiones mediante fotografías y descripción en el expediente clínico. Finalmente, se contrastó el interrogatorio de los padres con los hallazgos en búsqueda de coincidencias y discordancias.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa electrónico IBM SPSS Statistics® 20. Empleamos estadística descriptiva e inferencial para las variables cuantitativas con medidas de tendencia central: moda, media aritmética, mediana, media; medidas de variabilidad: rango, desviación estándar (s) y varianza (s<sup>2</sup>); medidas de correlación (r de Pearson) y coeficiente de correlación (r<sup>2</sup>) y como medida de inferencia  $\chi^2$  (prueba no paramétrica). Estimamos la sensibilidad y especificidad del instrumento empleado.

## Resultados

La población de estudio estuvo constituida por 100 niños seleccionados mediante aleatorización simple ingresados en el servicio de UP del HCFAA, ambos géneros. Los pacientes incluidos tuvieron edades de 1 a 48 meses, con una media de

12.02 meses, (s=13.25 meses, s<sup>2</sup>=175.55, curtosis=0.349, asimetría=1.25).

Buscamos indicadores para establecer la sospecha o confirmación de maltrato infantil y la presencia de manifestaciones oftalmológicas. Del total de niños revisados encontramos tres pacientes con hemorragia retiniana, cuyo motivo de ingreso fue disfunción primaria de sistema nervioso central y anomalía en los signos vitales sin evidencia externa de trauma. En todos se confirmó MI por la Procuraduría General de Jalisco. Los hallazgos se muestran en las imágenes.<sup>1,6</sup>

La tasa de prevalencia de hallazgos oftalmológicos en los niños de nuestro hospital con sospecha de MI fue de 12 pacientes por cada 10,000; la tasa de prevalencia de anomalías oftalmológicas fue de 3 niños por cada 100, con una mortalidad de 2%.

Las patologías que constituyeron el motivo de consulta se les denominó criterios clínicos positivos para sospecha de MI y se agruparon en signos digestivos (f=32%), respiratorios (f=69%) y neurológicos (f=62%). Dos de los tres pacientes con anomalías en el fondo del ojo ingresaron con apnea e incremento de secreciones y el tercero con crisis convulsivas.

A cada respuesta positiva del cuestionario CAPI se le adjudicó un valor de 3.2%, mediana= de 35.2, moda=25.6, s<sup>2</sup>=192.15, coeficiente de asimetría=0.671, curtosis=0.109, rango=70.4, valor mínimo de respuestas 9.6 y máximo 80 (Figura 1).

La correlación entre el cuestionario CAPI con las respuestas de riesgo fue escasa y correspondió a r=2.64%; en tanto, encontramos r=1.78% de respuestas al cuestionario CAPI con los criterios clínicos positivos para MI. Finalmente, la correlación de CAPI con lesiones oftalmológicas fue r=1.78%.

El cuestionario CAPI mostró sólo 2.9% de posibilidades de predecir niños con riesgo de MI (p=0.60, sensibilidad 48% y

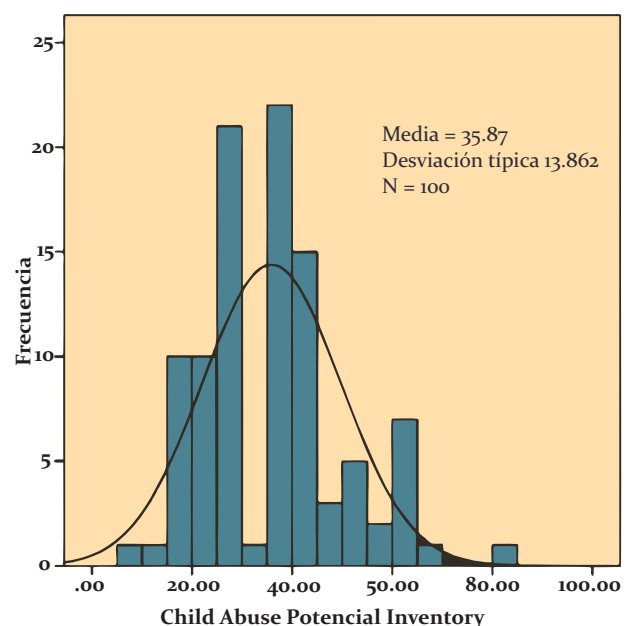
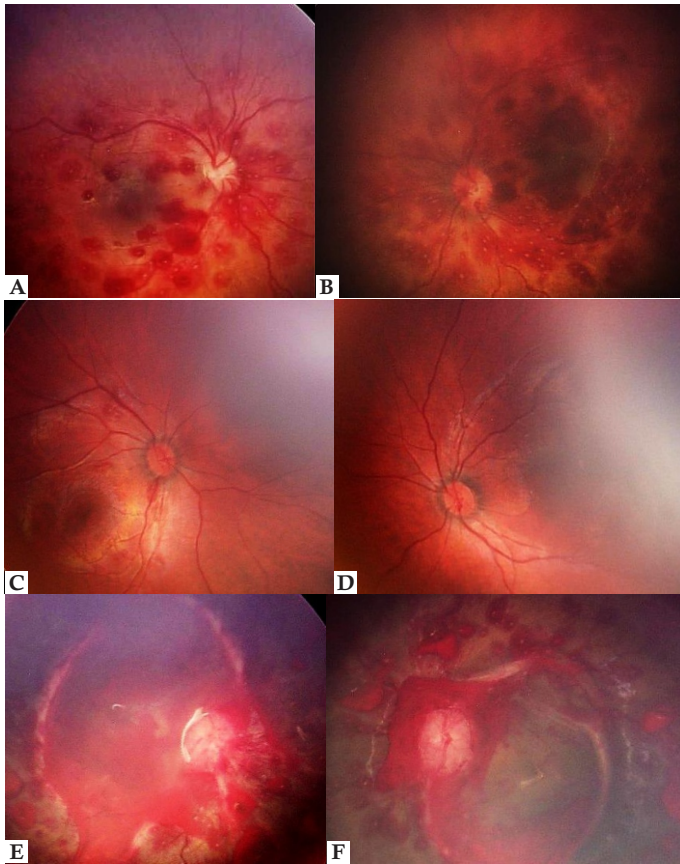


Figura 1. Histograma, distribución de frecuencias de respuestas positivas a cuestionario CAPI



**Figura 1.** A. Ojo derecho paciente 1 con MI. Hemorragias pre e intrarretinianas; B. Ojo derecho paciente 1 con MI. Hemorragias pre e intrarretinianas; C. Paciente 2 con MI. Ojo derecho. Múltiples hemorragias intrarretinianas en proceso de reabsorción; D. Paciente 2 con MI. Ojo izquierdo sin hallazgos patológicos; E. Paciente 3. Ojo derecho avulsión del nervio óptico, hemorragias prerretinianas e intrarretinianas en cavidad vítrea y retinosquiasis perimacular; F. Paciente 3. Ojo izquierdo hemorragia prerretiniana rodeando el nervio óptico, múltiples puntos de sangrado en superficie y espesor de la retina y retinosquiasis perimacular.

especificidad 57%). En tanto las anomalías clínicas respiratorias, neurológicas y en fondo de ojo, mostraron correlación positiva de 75%.

## Discusión

Las anomalías que resultan de trauma no accidental en el fondo de ojo (hemorragias, retinosquiasis perimacular y sangrado en cavidad vítrea) son equiparables a las que se presentaron en un paciente con trauma craneoencefálico severo de alta cinemática (colisión con eyección a 5 metros del automóvil a 80 km/hora). Las manifestaciones oftalmológicas son el hallazgo más importante en el

diagnóstico de TNA encefálico.

Las hemorragias encontradas en el fondo de ojo en nuestro estudio, aunado a un alto índice de sospecha, resultaron la vertiente principal para dilucidar la presencia de MI. Lo anterior corresponde a lo reportado en la literatura mundial.<sup>1,5,9,10</sup>

El MI es una de las principales formas de TNA en nuestro país; constituye un poderoso enemigo con características epidémicas. Aún no ha sido posible encontrar un instrumento que identifique con certeza absoluta a los posibles maltratadores. Se han generado cuestionarios como el CAPI, sin embargo en nuestro estudio, el poder predictivo fue apenas del 2.9% y con sensibilidad y especificidad menores a lo señalado en el estudio de Moral y cols, en el 2005, donde se reporta una sensibilidad del 80%.<sup>4</sup>

Sin embargo, en los servicios de UP se debe buscar intencionalmente signos clínicos positivos para sospecha de MI, entre ellos los reportados por Altman y cols: digestivos (diarrea, vómito, cólico, anorexia, falla de medro), neurológicos (convulsiones, fontanela plena, letargia, disminución de conciencia, retrasos psicomotor, espasmo del sollozo), respiratorios (tos, aumento de secreciones, dificultad respiratoria, apneas), generales (irritabilidad, distermia, traumatismo);<sup>3</sup> estas manifestaciones tuvieron un alto poder predictivo de MI en nuestra investigación, desafortunadamente dos de los tres pacientes con anomalías oftalmológicas descritos, fallecieron con diagnóstico de muerte cerebral secundario a Síndrome de niño zarandeado; el niño que sobrevivió tuvo secuelas neurológicas graves.

## Conclusiones

La principal forma de evitar MI es prevenirlo mediante información y sensibilización a los padres y cuidadores de los menores. Al ocurrir MI, el diagnóstico es mediante un alto índice de sospecha, pues no siempre existen lesiones externas de trauma, exploración física detallada, anamnesis completa y en más de una ocasión, uno de los mejores indicadores de maltrato es la revisión sistemática del fondo de ojo en todos los pacientes en búsqueda de anomalías que delaten esta patología. Se requieren nuevos estudios controlados para generar un instrumento fiable para predecir a los posibles maltratadores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. WHO. Organización Mundial de la Salud. [www.who.int/bulletin/volumes/87/5/09-030509/es/](http://www.who.int/bulletin/volumes/87/5/09-030509/es/) (2012, accessed 15 may 2012)
2. Rosalinda ST. El maltrato infantil: un problema mundial. *Salud Pública Mex* 1998;40(1):58-65
3. Altman RL1, Brand DA, Forman S, Kutscher ML, et al. Abusive Head Injury as a cause of Apparent Life-Threatening Events in infancy *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Oct;157(10):1011-5.
4. Moral-De la Rubia J. Validación del Child Abuse Potential Inventory in Mexico. *Psicothema* 2005; 17: 128-133
5. Diaz-Olavarrieta C. Abusive head trauma at a tertiary care children's hospital in Mexico. *Child Abuse & Neglect* 2011;35:915-923
6. Raman S, Doran R. A new cause for retinal hemorrhage and disc o edema in child abuse. *Eye* 2004; 18
7. Neglect AAoPCoCAa. Shaken baby syndrome: rotational cranial injures-technical report. *Pediatrics* 2001; 108:206-210
8. Watts P, Obi E. Retinal signs in non-accidental head injury. *Eye* 2008;22:1514-1516
9. Parulekar MV, Elston JS. The evidence base for retinal hemorrhages in shaken baby syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2008;50(10):793-799
10. Bengoa-alvaro JA. Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades sistémicas. Atlas Urgencias Oftalmología. Editorial Glosa. 2002. Barcelona, España.
11. Trenchs-Sainz de la Maza V. Traumatismo craneal por caída accidental en niños menores de dos años de edad. Mecanismos de producción, consecuencias y diagnóstico diferencial con las lesiones causadas por maltrato infantil. Tesis doctoral. Barcelona, España, 2007.

## Endocarditis infecciosa en pediatría, un cambio en las tendencias epidemiológicas

Mercado-Uribe Mónica Cecilia, Martínez-Arce Pedro Antonio, Guerrero-Becerra Martín, Luévanos-Velázquez Antonio, Candelas-Delgado Edith, Hernández-Flores María Santos y Plasencia-Hernández Arturo.

### Autor para correspondencia

Mónica Cecilia Mercado Uribe, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Torre de especialidades, piso 10, oficina de médicos adscritos. Calle Coronel Calderón 777 Col. Alcalde Barranquitas. Guadalajara, Jal. MX. C.P. 44280 Tel/Fax 33 36580990.

Contacto al correo electrónico: monicauribe\_99@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** Endocarditis infecciosa, catéter central, *Enterococcus*.

**Keywords:** Infectious endocarditis, central catheter, *Enterococcus*.





## Endocarditis infecciosa en pediatría, un cambio en las tendencias epidemiológicas

Mercado-Uribe MC<sup>a,b</sup>, Martínez-Arce PA<sup>b,c</sup>, Guerrero-Becerra M<sup>b,c</sup>, Luévanos-Velázquez A<sup>a,b</sup>, Candelas-Delgado E<sup>b,c</sup>, Hernández-Flores MS<sup>b,d</sup>, Plasencia-Hernández A<sup>b,c</sup>

### Resumen

#### Introducción

La endocarditis infecciosa es una infección del endotelio cardiaco, donde los patógenos se envuelven en fibrina y plaquetas para formar vegetaciones, las cuales son proyecciones de las válvulas cardíacas, superficiales endocárdicas de los músculos papilares.

#### Objetivo

Reportar la epidemiología, comportamiento clínico y evolución de la endocarditis infecciosa en pacientes pediátricos.

#### Material y Métodos

Se trata de una cohorte retrospectiva con muestra consecutiva no aleatorizada de episodios de endocarditis infecciosa en niños <14 años en el periodo de enero del 2006 a junio del 2013. Se registró edad, sexo, factores de riesgo para endocarditis infecciosa comunitaria y nosocomial. La evolución final fue medida con base a intervenciones quirúrgicas cardíacas, endocarditis infecciosa recurrente y complicaciones como: insuficiencia cardíaca y renal, eventos neurológicos, embólicos y mortalidad.

#### Resultados

Registramos 34 episodios en 33 niños, 100% de endocarditis infecciosa definidas usando criterios de Duke modificados. Los agentes aislados fueron de origen nosocomial en 96%. *Staphylococcus* (33%), bacilos Gram negativos (23%), *Candida* y *Enterococcus* (17%). El grupo de edad más frecuente fue menores de un año. Un caso tuvo recurrencia temprana y falleció. Registramos mortalidad tardía en 6 casos (17.6%) media 96.8 días. *Enterococcus faecium* estuvo asociado con mayor mortalidad o necesidad de resección de vegetación (RR 3 I.C. 95% 0.85–10.6), el riesgo de eventos neurológicos fue mayor en la infección por *Candida albicans* (RR 8.7; 1.91-39.65). La tasa de incidencia de endocarditis infecciosa en nuestro hospital, incrementó en los últimos 2 años de 0.34 a 1.07 x 1000 egresos.

#### Discusión

El microorganismo involucrado es predictor de mortalidad o necesidad de cirugía, más que de endocarditis infecciosa recurrente.

**Palabras clave:** *Endocarditis infecciosa, catéter central, Enterococcus.*

a. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, MX.

b. Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

c. Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

d. Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia

Mónica Cecilia Mercado Uribe, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Torre de especialidades, piso 10, oficina de médicos adscritos. Calle Coronel Calderón 777 Col. Alcalde barranquitas. Guadalajara, Jal. C.P. 44280 Tel/Fax 33 36580990.

Contacto al correo electrónico: monicauribe\_99@yahoo.com.mx

# Infectious endocarditis in pediatrics, a change on epidemiologic trends

## Abstract

### Introduction.

*Infectious endocarditis (IE) is an infection in the heart's endocardial surface, indicating the presence of microorganisms in the lesion.*

### Material y Methods.

*Retrospective cohort. Consecutive non-random sample in episodes of IE in children <14 years of age, Jan 2006 – Jun 2013. We registered age, sex, risk factors for the community and nosocomial IE. The final evolution was measured based on heart surgical interventions, recurring IE and complications: heart and kidney failure, neurological events, embolic and mortality.*

### Results.

*We registered 34 episodes in 33 children, 100% defined IE using modified Duke Criteria. The isolated agents were from nosocomial origin in 96%, Staphylococcus (33%), gram negative bacilli (23%), Candida and Enterococcus (17%). The age group with higher frequency was minors aging under 1 year old. One case (2.9%) had an early IE recurrence and perished. We registered late mortality in 6 case (17.6%) with a mean of 96.8 days. Enterococcus faecium was associated to higher mortality or the need of resection of vegetation (RR 3 I.C. 95% 0.85 – 10.6) the risk of neurological events was higher when infected by Candida albicans (RR 8.7; 1.91-39.65). The incidence rate in IE in our hospital increased in the past 2 years from 0.34 to 1.07 x 1000 admittances.*

### Discussion.

*The microorganism involved is predictor of mortality or need of surgery, more than recurring IE.*

**Key Words:** *Infectious endocarditis, central catheter, Enterococcus.*

## Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección del endotelio cardiaco, donde los patógenos se envuelven en fibrina y plaquetas para formar vegetaciones, las cuales son proyecciones de las válvulas cardiacas, superficies endocárdicas o de los músculos papilares.

La mayoría de los episodios de EI, comienzan en el endocardio alterado por defectos congénitos, enfermedad previa o trauma.<sup>1-3</sup> Pero el factor más importante para EI es la dirección del flujo sanguíneo de un área de alta presión a una de baja presión; un flujo turbulento causa erosión del endotelio facilitando que se depositen plaquetas, fibrina y trombos en una válvula anormal o en la superficie mural, como ocurre con las lesiones cardiacas congénitas más comúnmente asociadas a endocarditis: Tetralogía de Fallot y defecto septal ventricular.<sup>4</sup> Alternativamente un catéter intravascular u otro dispositivo, puede directamente lesionar el endocardio.

De forma alarmante en la última década, el origen nosocomial de EI ha incrementado, en algunos casos hasta comprender el 30% del total relacionada con la presencia de *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos y enterococos con una mortalidad superior.<sup>5-7</sup>

Hasta antes de 1950, la fiebre reumática, fue la principal condición predisponente de EI, pero ha disminuido, gracias al uso de la penicilina. En el estado de Jalisco, hasta 2012, fueron reportados por la Secretaría de Salud Jalisco, 13 casos

acumulados.<sup>8</sup>

La incidencia de EI varía entre los países, pero estas discrepancias parecen corresponder más a los métodos diagnósticos y de reporte. Se ha observado un incremento en la edad de presentación entre la población adulta<sup>9</sup> y disminución entre la pediátrica, especialmente cuando el paciente tiene bacteremia asociada a catéter. La incidencia de EI en niños con bacteriemia asociada a catéter es de 2.7 % en Europa<sup>6</sup>, en Chile de 1 a 3 casos/100 000 habitantes/año en 2003.<sup>10</sup> Durante el periodo de 1993-94 en la ciudad de México, el Hospital Nacional Siglo XXI, tuvo una incidencia de EI de un caso en cada 1000 egresos y 3 por cada 1000 en 1995, con predominio de edad en lactantes (44%).<sup>11</sup>

Antes de 1950 esta enfermedad era rara en neonatos. La endocarditis en neonatos frecuentemente ocurre en la válvula tricúspide cuando se asocia a uso de catéter venoso central y bacteremia, cardiopatía compleja o defecto septal ventricular, secundaria a *S. aureus* que tiene niveles más elevados en suero de moléculas de adhesión.<sup>7,12</sup>

En niños mayores, la bacteremia transitoria que acompaña a los procedimientos dentales tales como drenajes de abscesos, cirugía gingival y extracción dental es una causa de EI. Los procedimientos que inciden en la vía aérea superior como broncoscopia e intubación así como manipulación del tracto genitourinario (cateterización uretral, endoscopia, cistoscopia) también se asocian a EI, en ellos la participación de bacilos Gram negativos y el grupo de agentes

denominados HACEK, (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), tienen tasas de 4.8%.<sup>13</sup> Con menor frecuencia (menos del 2%) agentes Gram negativos pueden ser causantes de esta patología.<sup>14,15</sup>

En años recientes, *S. aureus* ha sido el agente más relevante y con mayor incidencia de complicaciones neurológicas (39%) además de prevalecer sobre otros patógenos en cuanto a la necesidad de tratamiento quirúrgico ( $p = 0.01$ ).<sup>7,14,12,16-18</sup>

Aunque es rara, la endocarditis fúngica parece tener una mayor mortalidad (67%). En niños debe ser sospechada en ciertos escenarios clínicos, por ejemplo; después de cirugía cardíaca y raramente en válvulas nativas, también es más común en neonatos tratados en unidades de cuidado intensivo que en niños mayores. Otros factores predisponentes incluyen uso prolongado de antibióticos, inmunodeficiencias intrínsecas (malignidad, desnutrición) o extrínsecas (corticosteroides, drogas citotóxicas), cirugía intestinal, abuso de drogas intravenosas, endocarditis bacteriana preexistente o concomitante.<sup>15,17,19,20</sup>

La presentación clínica de endocarditis ha sido categorizada como aguda o subaguda basada en la progresión de una enfermedad no tratada.

o *Sub aguda*: Ocurre en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o con cirugía cardíaca previa y se caracteriza por tener un curso indolente (de 6 semanas hasta meses) con grados bajos de fiebre, síntomas constitucionales vagos y varios fenómenos embólicos. El agente causal más frecuente es estreptococo del grupo viridans.<sup>21</sup>

o *Aguda*: Generalmente tiene un curso fulminante, con pródromo corto y una presentación tipo sepsis con fiebre alta, toxicidad sistémica y muerte en pocos días hasta 6 semanas. Los agentes etiológicos principales son *S. aureus*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. Frecuentemente estos pacientes no tienen una condición cardíaca. Los síntomas comunes en niños son mal estado general, fiebre y deterioro de la función cardíaca.<sup>21</sup>

Es preferible la clasificación basada en el agente específico etiológico, ya que tiene implicaciones en cuanto al curso clínico, factores predisponentes y manejo quirúrgico y médico.

Antes del surgimiento de los antibióticos la mortalidad era prácticamente del 100%. Hoy en día, si bien sigue tratándose de una enfermedad de alta mortalidad ésta ha descendido hasta cifras del orden de 10-30%.<sup>7,17,22</sup>

El objetivo de este estudio es describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes pediátricos atendidos en la división de pediatría del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" (HCGFAA) con diagnóstico de EI.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de cohorte retrospectiva con muestra consecutiva de todos los casos de EI, en un hospital universitario de tercer nivel, que atiende a población sin seguridad social de la ciudad de Guadalajara, Jalisco y su área metropolitana.

### Diagnóstico de endocarditis

Incluimos pacientes menores de 14 años, 11 meses de edad,

durante el periodo del 1 de Enero de 2006 hasta el 30 de Junio de 2013, que contaran con sospecha clínica de endocarditis, evidencia de afectación endocárdica (vegetación) por medio de ecocardiograma y como lo mencionan los criterios de Duke modificados para diagnóstico de EI: A. criterios mayores, hemocultivos positivos para organismos típicos causantes de EI de 2 sitios distintos con 12 hrs entre ellos, evidencia ecocardiográfica de vegetaciones, o un cultivo positivo para *Coxiella burnetii*. B. criterios menores, una condición predisponente cardíaca o uso de drogas intravenosas, fiebre > 38° C, fenómenos vasculares: embolias arteriales mayores, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide, evidencia microbiológica: hemocultivo positivo pero que no cumplen con criterios mayores, evidencia serológica de infección activa con organismo consistente con EI. El diagnóstico se logra con la presencia de dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o cinco criterios menores.<sup>32</sup> Para su detección, se llevó a cabo una historia clínica completa, exploración física, muestras de sangre para exámenes generales y urianálisis; cultivos de secreción, orina, catéteres centrales a su retiro por método de rodamiento y hemocultivos de sitios periféricos y de catéter central. Seguimiento de función renal, hepática y eventos neurológicos, pulmonares o renales.

### Detección de agente

Las muestras sanguíneas fueron enviadas al laboratorio local para ser cultivados, en medio líquido marca Versa TREK REDOX 1 EZ Draw 40ml.TREK DIAGNOSTIC SYSTEMS Cleveland OH, USA. Los crecimientos bacterianos fueron sometidos a identificación y sensibilidad procesada en sistema automatizado Sensititre Aritek.

### Ecocardiografía

En todos los casos se realizó, ecocardiograma con transductor cardiológico pediátrico SONOSITE modelo M Turbo, evaluación realizada por médico cardiólogo certificado, para detección, y de una a tres revisiones posteriores para dar seguimiento a la desaparición de la vegetación.

Excluimos pacientes egresados voluntariamente o trasladados a otro hospital. La evolución final fue medida con base a las intervenciones quirúrgicas cardíacas, EI recurrente temprana < 60 días o tardía > 60 días. Complicaciones tempranas < 30 días insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, eventos neurológicos, embólicos y mortalidad.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan en medias, frecuencias, porcentajes, tasas de incidencia y mortalidad. T de student no pareado en variables continuas; Chi2 en datos categóricos. RR e I.C. al 95% para cada factor. Los predictores de mortalidad, fueron evaluados usando regresión logística. Correlación de Spearman para evolución final. El análisis estadístico fue realizado usando SPSS v. 10 software.

El estudio se ajustó a las normas nacionales e internacionales en investigación con seres humanos y se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores de los pacientes.

### Resultados

Registramos 47 613 egresos pediátricos desde el 1 de enero de 2006 hasta el 30 de junio de 2013, de los cuales 48 pacientes tuvieron diagnóstico de egreso de EI. Excluimos 15 casos, debido a información incompleta en los expedientes y aquellos que fueron trasladados a otra unidad hospitalaria. Fueron analizados 33 pacientes con 34 episodios de EI.

La mortalidad en el grupo fue de 21% con una tasa de incidencia en el periodo de estudio de 0.71 episodios/1000 egresos pediátricos-año (Figura 1).

Fueron consideradas como EI Agudas, 19 (57.6%), en ningún caso fue aislado *S. viridans*.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares e infecciosas muestran significativas diferencias entre hombres y mujeres, la EI es mas frecuente entre el sexo masculino como en nuestro grupo de estudio 3:1; parece haberse encontrado un factor protector en el sexo femenino que podría corresponder a factores hormonales, al menos en mujeres adultas. Sin embargo cuando se ha buscado la relación de mortalidad y sexo femenino en EI encontramos al menos dos estudios en los que la mortalidad fue significativamente mayor entre las mujeres adultas entre quienes se describieron peores condiciones epidemiológicas de riesgo.<sup>2,3</sup> En nuestro grupo la mortalidad masculino/femenino fue 1.3:1, 27% entre las mujeres y 16.6% entre hombres El RR para muerte por sexo femenino fue de 1.8 con (I.C. 95% ±0.49-6.62) aunque no hubo diferencia significativa, las pacientes femeninas tampoco tuvieron condiciones epidemiológicas diferentes a los varones.

El grupo de menores de un año, tuvo la mayor prevalencia de EI (54.5%) 18 pacientes, 8 fueron recién nacidos (Figura 2).

También, en contraste con lo reportado por otros autores, el factor de riesgo de mayor peso para EI no fue la presencia de cardiopatía reumática, sino las infecciones asociadas a los cuidados hospitalarios 7,24 30 episodios (88.2%), con mayor impacto las bacteriemias asociadas a catéter central, especialmente en el grupo neonatal con una tasa de 0.59 casos por cada 100 días/catéter, que comparativamente con otros estudios aunque también significativo fue menor la tasa.<sup>25</sup> En un paciente se contó con el antecedente de material protésico (tubo de Rastelli), en él se aisló *S. aureus* meticilino resistente (MRSA).

Aunque la condición de cardiopatía congénita no estuvo presente en 20 episodios de EI, los tipos de cardiopatía

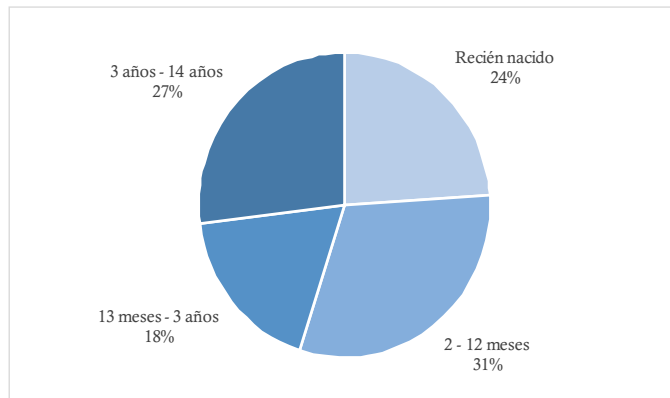


Figura 2. Edad de presentación de endocarditis infecciosa por grupos de edad pediátrica Ene 2006-Jun 2013.

congénita más comunes fueron: foramen oval, persistencia del conducto arterioso y cardiopatías complejas.

Los episodios de origen comunitario, tuvieron como causa desencadenante procesos infecciosos, y sólo uno de ellos fue portador de una transposición de grandes vasos con aislamiento de MRSA en sangre, ninguno había sido sometido a procesos de riesgo para EI.<sup>17</sup>

En los casos de adquisición nosocomial (29/ 85.3%) una proporción superior a otros estudios reportados fue encontrada, 25 documentamos 79.4% de los casos de EI relacionados a catéter, con una tasa de 5.8 casos/100 días catéter. Los sitios de inserción de catéter más frecuente fueron subclavio 48%, yugular 33%, umbilical 14% y 5% en la vena basilíca. La mitad de los pacientes recibieron nutrición parenteral y cateterización urinaria.

El promedio de antibióticos utilizados previos al diagnóstico de EI fue de 5 (1-11 antibióticos). Ningún paciente afectado, tuvo válvula protésica pero contaron con antecedente de cirugía cardiaca previa, 8 casos (23.5%).

Los pacientes mayores de un mes de edad, que ingresaron al hospital por otros motivos y en quienes se corroboró EI, incluyeron: origen infeccioso 53% (fiebre de origen desconocido, neumonía comunitaria, neumonía nosocomial, endocarditis infecciosa, meningitis, infección urinaria, artritis séptica, neuroinfección asociada a válvula de derivación ventricular peritoneal, encefalitis post varicela y sepsis bacteriana).

#### Manifestaciones clínicas.

Fueron principalmente fiebre 86%, soplo 52%, fenómenos inmunológicos 28%, de los cuales, el más común fue glomerulonefritis en 7 pacientes, de los fenómenos vasculares se presentaron infartos pulmonares dos casos y hemorragia cerebral en 16%, la totalidad de los casos tuvieron vegetación intracardiaca.

Las diferencias significativas entre los hallazgos clínico -laboratoriales de importancia en EI nosocomial vs comunitaria resalta una estancia intrahospitalaria promedio mayor para los casos de origen nosocomial 27 vs. 58.3 días, t 25.886 (p=0.001) IC 95% ± -14.02 - -48.44 (Tabla 1).

#### Agentes etiológicos

Fueron positivos un total de 32 hemocultivos de los 34

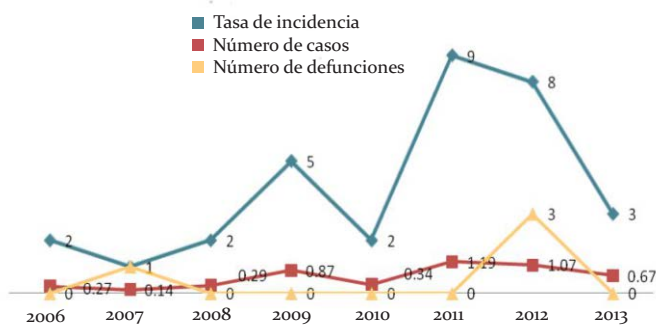


Figura 1. Incidencia x 1000 egresos de EI en pacientes pediátricos durante el periodo 2006 - 2013 en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

**Tabla 1.** Comparación de medias para hallazgos clínicos y laboratoriales de endocarditis infecciosa en 34 episodios.

	Comunitaria	Nosocomial	T	p	95% IC
<b>Características laboratoriales</b>					
Largo vegetación (mm)	8	11.6	-0.712	0.545	-23.85 - 16.56
Ancho vegetación (mm)	3	7.9	-4.751	0.000	-7.14 - -2.73
PCR	1.1	4.5	-0.560	0.591	-17.175 - 10.463
VSG	52	41.8	0.239	0.820	-99.10 - 119.43
Procalcitonina	2.67	3.14	-0.320	0.754	-3.68 - 2.73
Hemoglobina	10.9	11.55	-0.577	0.616	-4.65 - 3.42
Neutrófilos	5110	3693	0.344	0.763	-15877 - -18711
<b>Características clínicas</b>					
Antibióticos previos	2	5.4	-2.083	0.004	-5.29 - -1.53
Duración tratamiento (días)	21	29	-1.794	0.174	-22.37 - 6.45
Estancia hospitalaria (días)	27	58.3	-3.730	0.001	-48.44 - -14.02
Tiempo cede la fiebre (días)	19	9.2	0.874	0.535	-113.40 - 132.94
Aclaramiento hemocultivo (días)	4.5	7	-0.605	0.609	-20.99 - 15.99
Tiempo en desaparecer vegetación (días)	14	11.4	0.349	0.774	-50.11 - 55.39

Prueba T de Student para muestras independientes. IC, intervalo de confianza; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

episodios de EI, incluyó a dos pacientes en quienes crecieron dos y tres agentes asociados a catéter (*S. epidermidis*, *Escherichia coli* y *Candida* spp. El segundo con *S. epidermidis* y *Pseudomona aeruginosa*). Sin crecimiento bacteriano en sangre en cuatro casos, probablemente debido al uso previo de antibióticos.<sup>24</sup> El primer lugar en aislamientos lo ocuparon cocos Gram positivos (46%), al igual que ha venido ocurriendo en estudios en población adulta con EI asociada a cuidados intrahospitalarios.<sup>22</sup> Una amplia participación de agentes Gram negativos (18%), entre ellos *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente, tratado con colistimetato y meropenem. El tercer lugar lo ocupan las fungemias (*Candida* sp, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*) y un caso por *Bacillus* sp (Figura 3).

**Hallazgos ecocardiográficos**

El área cardiaca más frecuentemente afectada fue aurícula derecha (66%), seguida de la válvula tricuspídea (10%) y en

tercer lugar se encuentra la afección del ventrículo derecho y la vena cava superior (7%).

El reporte de los ecocardiogramas transtorácicos

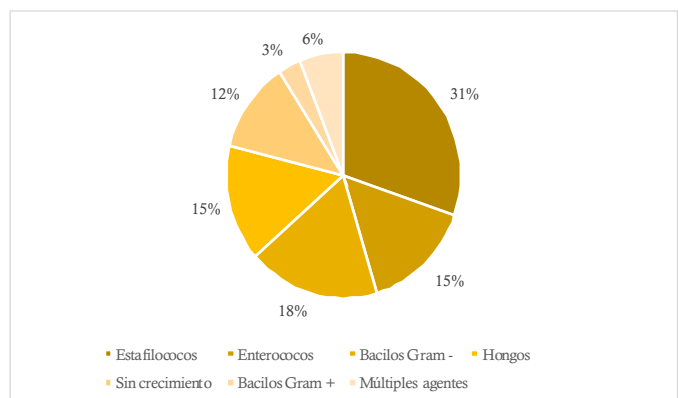


Figura 3. Aislamientos en sangre de pacientes pediátricos con EI. Ene 2006 - Jun 2013.

Tabla 2. Factores de riesgo para muerte, necesidad de cirugía y complicaciones en niños con EI

Agente relacionado EI	RR	IC 95%	Chi <sup>2</sup>	Correlación Spearman
<b>Muerte</b>				
<i>C. albicans</i>	0.96	6.41 - 0.15		
<i>S. epidermidis</i>	2.32	8.84 - 0.81		
MRSA	1.25	7.89 - 0.2	47.08 N.S.	-0.131 N.S.
<i>E. faecium</i>	3	10.63 - 0.85		
<b>Cirugía</b>				
Cardiociugía previa	4.87	1.82 - 13.07		
Prematurez	1	3.2 - 0.33		
MRSA	0.8	4.96 - 0.14	12.83 N.S.	0.100 N.S.
<i>E. faecium</i>	3.22	7.6 - 1.36		
<b>Muerte transquirúrgica</b>				
MRSA	0			
<i>E. faecium</i>	10.3	49.23 - 2.17	21.40 N.S.	-0.023 N.S.
<i>Candida</i>	1.25	7.89 - 0.2		
<b>Eventos neurológicos</b>				
<i>Candida</i>	8.7	39.65 - 1.91	22.75 N.S.	-0.187 N.S.
<b>Trombocitopenia</b>				
<i>Candida</i>	1	6.89 - 0.17		
Bact. Gram pos.	2.09	6.54 - 0.64	32.31 N.S.	-0.015 N.S.
Bact. Gram neg.	3.48	10.19 - 1.19		

EI, endocarditis infecciosa; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; MRSA, *Staphylococcus aureus* metilino resistente; Bact, bacteria; pos, positivo; neg, negativo; N.S., no significancia.

realizados, confirman que en mayor medida las vegetaciones fueron mayores de 10 mm (36%), entre 5 a 10 mm (32%), de 3 a 5 mm (19%) y <3 mm (13%). El número total de vegetaciones fue de 32 debido a que tres pacientes tuvieron dos vegetaciones al mismo tiempo, uno de ellos con hemocultivo con crecimiento de MRSA y otro sin crecimiento.

La terapia, inicialmente empírica, fue modificada y dirigida por sensibilidad de los aislamientos en hemocultivo; para bacilos Gram negativos incluyó, en su mayoría meropenem y/o antibióticos con efecto para cocos Gram positivos (cefalotina, vancomicina o linezolid).<sup>15,26,27</sup> Fue mayormente utilizada anfotericina B, pero también caspofungina y fluconazol en una minoría de casos de endocarditis fúngica,

sólo una defunción correspondió a *C. tropicalis*, que recibió tratamiento con anfotericina B liposomal.<sup>15,20</sup>

De los 33 pacientes con diagnóstico de EI, 10 (29.4%) requirieron intervención quirúrgica para reseca la vegetación, debido a que en tres pacientes las vegetaciones eran aproximadamente de 20 mm y el resto por hemocultivo persistentemente positivos, asociado a fenómenos embólicos secundarios o debido a endocarditis trombótica con agentes multirresistentes (enterococos, *A. baumannii*), ninguno de ellos asociado a hongos.

Dentro de las complicaciones que presentaron los pacientes fueron: infecciones de vías urinarias, neumonía asociada a ventilador y bacteremia asociada a catéter.

El *Enterococcus faecium* se asoció con mayor mortalidad o

necesidad de resección de vegetación (RR 3 I.C. 95% 0.85–10.6), el riesgo de eventos neurológicos fue mayor en la infección por *C. albicans* (RR 8.7; 1.91-39.65) hallazgo contrapuesto a otros estudios donde el riesgo de embolismo es mayor para las EI relacionadas a *S. aureus* y al tamaño de la vegetación (RR: 2.64)<sup>28</sup> (Tabla 2).

Por último, encontramos que en la mayoría de los pacientes (84%) desapareció la vegetación, en 35% de los casos en la segunda semana de tratamiento antibiótico. Sólo un paciente tuvo recaída (3%) y defunción temprana, registramos mortalidad tardía en 6 casos (17.6%) media 96.8 días.

### Limitaciones

Aunque el HCG FAA es un hospital de tercer nivel que atiende a la población sin seguridad social del Occidente de México, los resultados obtenidos de este estudio no pueden generalizarse a la población pediátrica, debido a que no es un estudio multicéntrico, por lo tanto el número de pacientes podría ser menor que el necesario para contar con diferencias estadísticamente significativas entre las EI de origen comunitario vs. relacionadas a los cuidados hospitalarios. Con respecto a algunos agentes que deben investigarse con otra metodología como herramientas de biología molecular o serologías, podrán ocasionar un sesgo al no contar con ellas en nuestra unidad.

### Discusión

Como en la mayoría de los estudios de EI donde los

catéteres son encontrados con factor de riesgo de mayor importancia, en nuestro estudio, las EI producidas por estafilococos coagulasa negativos, también fueron los agentes más frecuentemente aislados,<sup>5,6,29</sup> sin embargo, las EI relacionadas a enterococos tuvieron mayor riesgo de mortalidad y necesidad de cirugía, a diferencia de las EI producidas por estafilococos coagulasa negativos o por *Candida*,<sup>12,19</sup> que en nuestro estudio tuvieron curación en 80% y sólo uno falleció en el evento quirúrgico.

Muchas condiciones aparte de las enfermedades estructurales del corazón predisponen a EI, las más importantes son las bacteriemias asociadas a catéter venoso central, especialmente en pacientes que están seriamente enfermos o inmunocomprometidos.

Minoritariamente las EI registradas en nuestro estudio tuvieron un origen comunitario, lo que habla de una alerta roja en el manejo intrahospitalario del paciente y para lo que se requieren intervenciones preventivas.<sup>30,31</sup>

El microorganismo involucrado es predictor de mortalidad o necesidad de cirugía, más que de EI recurrente.

### Declaración de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses y agradecen al Dr. J. Jesús Rodríguez Chagollán, Jefe del Laboratorio de Microbiología del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” por su apoyo en el procesamiento de agentes microbiológicos.

### Referencias bibliográficas

- Levasseur S, Saiman L. Endocarditis and other intravascular infections. En Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. Long S, Pickering L K, Prober C, (Eds.) Elsevier Saunders. 4th Edición, Philadelphia, PA. EUA. 2012 p.p. 256-265
- Fowler V, Scheld W M, Bayer A. Endocarditis and intravascular infections. En Principles and Practices of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett J E, Dolin R, (Eds.) Churchill Livingstone Elsevier. 7th Edición, Philadelphia, PA. EUA. 2010 p.p. 1067-1112
- Overtuf G. Endocarditis. En. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington J, Klein J, Wilson C, Baker C, (Eds.) Elsevier Saunders. 6th Edición, Philadelphia, PA. EUA. 2006 p.p. 363-364
- Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Europ Heart J*. 2009; 30, 2369-2413
- Mc Donald J. Acute Infective Endocarditis. *Infect Dis Clin N Am*. 2009; 23: 643–664
- Bouza E, Burillo A, Munoz P. Empiric Therapy for Intravenous Central Line Infections and Nosocomially-Acquired Acute Bacterial Endocarditis. *Crit Care Clin*. 2008; 24: 293–312
- Morayta-Ramírez A, González-Arenas E, Gómez-Altamirano C. Endocarditis Infecciosa en Pediatría: un viejo problema, un reto actual. *Rev Enf Infect Ped*. 2007; 27:11-15
- Boletín Epidemiológico. Sistema Único para la Información y Vigilancia SUIVE 1-2007
- Baluta M, Benea E, Stanescu CM, Vintila MM. Endocarditis in the 21st Century. *Maedica*. 2011; 6: 290-297
- Stockins B, Neira V, Paredes A, Castillo C, Troncoso A. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con endocarditis infecciosa, periodo 2003-2010 en el hospital de Temuco, Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1304-1311.
- Peña P, López J, Huerta G, Solórzano F. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con endocarditis infecciosa atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Enf Inf Microbiol*. 2007; 27: 11-15
- Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr*. 1993; 122:847-853
- Krcmery V, Gogová M, Ondrusová A, Buckova E, Doczeova A, Mrazova M. *et al.* Etiology and risk factors of 339 cases of infective endocarditis: report from a 10-year national prospective survey in the Slovak Republic. *J Chemother*. 2003;15:579-83
- Fernández-Hidalgo N, Altamirano B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2012; 30:394–406
- Fariñas M C, Llinares P, Almirante B, Barberán J, Colmenero JD, Garaufj, *et al.* New trends in infective endocarditis. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011;29:22-35
- Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) *Europ Heart J*. 2009; 30, 2369-2413
- Wilson W, Taubert K, Gewitz M, Lockhart P B, Baddour LR. Guidelines from the American Heart Association. From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular, Disease in the young and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736-1754
- Ashrafi R, McKay E, Ebden L, Jones J, Davis GK, Burgess M. Endocarditis in a large district general hospital: A study of the microbiological spectrum between 2000 and 2011 *Exp Clin Cardiol* 2012; 17: 175–178
- Sharma J, Nagraj A, Allapathi D, Rajegowda B, Leggiadro R. Fungal endocarditis in a premature infant complicated by a right atrial mycetoma and inferior vena cava thrombosis. *Images Paediatr Cardiol*. 2009; 11: 6–11
- Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, Grossi P, Minoli L, Ravasio V, *et al.* Italian Study on Endocarditis *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:160-8
- Jorin-Román F, De la Cruz-Avilés L, Valladares-Carvajal F. Guía de la práctica clínica para el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. *MediSur*. 2009; 7: 42-54
- Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-LeCompte T, Lacassin F *et al.* In-hospital mortality of infective endocarditis prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39:849-857
- Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Gómez I y Cols. Influence of Sex on Left-Sided Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:1497-500
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, *et al.* Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009) Versión corregida 03/10/2013. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:1465.e1-.e54
- Hinojos L, Altamirano C, Orozco I, González S, Cisneros M. Asociación de catéter central como factor de riesgo para el desarrollo de endocarditis en pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado

- de Chihuahua. *Rev Enf Infec Ped.* 2008; 83: 75-84
26. Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with Linezolid. *J Infect.* 2006; 52:300-4
27. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52: 1-38
28. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, *et al.* Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-95
29. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J.* 1995; 16:588-602
30. Giannitsioti E, Skiodas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, *et al.* Nosocomial vs. Community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13: 763-769
31. Everett ED, Hirshmann JU. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: A review. *Medicine (Baltimore).* 1977; 56:61-77
32. Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633.



## Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de empiema en niños

Mercado-Uribe Mónica Cecilia, Luévanos-Velázquez Antonio, Echaniz-Aviles Irma Gabriela, Martínez-Arce Pedro Antonio y Guerrero-Becerra Martín.

### Autor para correspondencia

Mónica Cecilia Mercado-Uribe. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara y Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Torre de especialidades, piso 10. Calle Coronel Calderón 777 Col. Alcalde Barranquitas. C.P.44950 Guadalajara, Jal. Tel/Fax: (33) 3658 0990.

Contacto al correo electrónico [monicauribe\\_99@yahoo.com.mx](mailto:monicauribe_99@yahoo.com.mx).

**Palabras clave:** Empiema, vacunas, *Streptococcus pneumoniae*.

**Keywords:** Empyema, vaccines, *Streptococcus pneumoniae*.



## Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de empiema en niños

Mercado-Uribe MC<sup>a,b</sup>, Luévanos-Velázquez A<sup>a,b</sup>, Echaniz-Aviles IG<sup>c</sup>, Martínez-Arce PA<sup>a,b</sup>, Guerrero-Becerra M<sup>b</sup>

### Resumen

#### Introducción

El neumococo es responsable de casi el 50% de las neumonías en los niños de los países en desarrollo. La etiología de los empiemas de origen comunitarios en la época anterior a la penicilina se asocian hasta en un 70% a esta bacteria. En el año 2004 la vacuna conjugada 7 valente contra neumococo fue introducida en México y posteriormente la 13 valente.

#### Objetivo

Analizar la etiología de empiemas en niños durante la vacunación masiva con PCV7 y PCV13.

#### Material y Métodos

Estudio epidemiológico. La muestra estuvo constituida por todos los casos de empiema pediátrico registrados en el periodo de 2010-2012, evaluamos presentación clínica, exposición a PCV, aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Determinamos frecuencias y proporciones de variables cuantitativas. Tasas de incidencia en expuestos y no expuestos a PCV7 o PCV13 RR con I.C. al 95%.  $\chi^2$  para variables no paramétricas.

#### Resultados

Incluimos 32 casos con edad promedio 45.6 meses. En el 65.6% no identificamos agente etiológico. Neumococo fue relacionado en 25 % de los casos. Las tasas de incidencia de empiema por neumococo durante los periodos de 2001-2002 y 2010-2012 fueron comparadas. 53.8 x 100 casos contra 11.1 x 100 casos ( $\chi^2$  0.001)

#### Discusión

Los niños expuestos a PCV7 o PCV13, tuvieron tasas de empiema menores que los no vacunados. Neumococo, es el agente prevalente en empiemas en este estudio.

**Palabras clave:** *Empiema, vacunas, Streptococcus pneumoniae.*

a. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

b. Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Guadalajara, Jal.

c. Departamento de Evaluación de Vacunas. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos.

#### Autor para correspondencia

Mercado Uribe Mónica Cecilia. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. y Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Torre de especialidades, piso 10. Calle Coronel Calderón 777 Col. Alcalde Barranquitas. C.P.44950 Guadalajara, Jal. Tel/Fax: (33) 3658 0990  
Contacto al correo electrónico: monicauribe\_99@yahoo.com.mx.

# Impact of pneumococcal vaccination in the children's empyema etiology

## Abstract

### Objective

To analyze the etiology of empyema in pediatric population, during the massive immunization age with PCV7 and PCV13.

### Material y Methods.

Epidemiologic study. The sample was constituted by all pediatric empyema cases registered during 2010- 2012. We evaluated clinical presentation, PVC exposition, bacteria isolated and antimicrobial sensitivity. Frequencies and proportions in quantitative variables were determinate. Empyema incidence rates in exposed and non exposed children to PCV7 or PCV13, RR, I.C. 95%.

### Results.

32 patients were diagnosed with empyema, average 45.6 months of age. 65.6% had not identified any etiologic agent. *Streptococcus pneumoniae* was identified in 25 %. Pneumococcal empyema incidence rate 11.1 x 100 cases during 2010- 2012 was significantly low than during 2001- 2002 period 53.8 x 100 cases.  $\chi^2$  0.000

### Discussion.

Children exposed to PCV7 or PCV13 had lower empyema rates than non immunized children. *S. pneumoniae* is the prevalent agent related to empyema in this study.

**Key Words:** Empyema, vaccines, *Streptococcus pneumoniae*.

## Introducción

En el año 2000 fue introducida al mercado estadounidense la vacuna conjugada 7 valente (PCV7 por sus siglas en inglés) para *Streptococcus pneumoniae* o neumococo que cuenta con los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, responsables del 80% de los casos de enfermedad invasiva. Con su inclusión en el esquema de vacunación en los Estados Unidos (EU), la tasa de enfermedad invasiva disminuyó de 93.6 a 41 por cada 100,000.<sup>1</sup> A partir del año 2012, se realizó el cambio de la PCV7 a la PCV13 que añade 6 serotipos más que son: 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.

El neumococo es responsable de casi el 50% de las neumonías en los niños de los países en desarrollo. En el año 2004 la PCV7 fue introducida en 14 municipios de México como un programa piloto; durante el periodo comprendido entre 2006 a 2011 la cobertura se amplió al resto del país. Actualmente la PCV7 se aplica en el esquema nacional de vacunación con dos dosis y un refuerzo en los menores de dos años.<sup>2,3</sup> En el año 2010, se notificó en el estado de Jalisco una cobertura de niños vacunados menor del 48%.<sup>4</sup>

Se ha reportado que el empleo de PCV7 logró disminuir las tasas de neumonía y enfermedad invasiva neumocócica, sin embargo, existe controversia respecto a un posible aumento en la tasa de empiema en niños vacunados, probablemente por algunas cepas emergentes como los serotipos 1, 3 y 19A.<sup>5-7</sup>

En el año 2011 la vigilancia de aislamientos de *S. pneumoniae* de México, reportó que en los niños menores de 5 años con derrame pleural presentan como etiología al *S. pneumoniae* serotipo 19A (35%), seguida de los serotipos 19F, 6A y 6B. Se reportó sensibilidad a penicilinas en un 50%,

intermedio en un 30% y resistencia en un 20%; no se reportó resistencia a ceftriaxona. Otros agentes aislados en derrames pleurales son *Neisseria meningitidis*, con predominio de serogrupo C, la resistencia a penicilina del 75%; así como *Haemophilus influenzae*, serotipo b y no tipificable, donde el 30% mostró ser productor de beta lactamasa, con sensibilidad a ceftriaxona en 100%.<sup>8-10</sup>

Durante los últimos 16 años en el departamento de Infectología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" (HCGFAA), hemos dado seguimiento al comportamiento clínico y etiológico de los empiemas. En 2003, 27 pacientes pediátricos con empiema fueron evaluados entre enero 2001 y diciembre 2002, en los cuales fue aislado *S. pneumoniae* en 57% y 29% *S. aureus* en líquido pleural.<sup>11,12</sup>

Fundamento de emergencia de serotipos de neumococo no incluidos en las vacunas aplicadas.

La etiología de los empiemas de origen comunitarios en la época anterior a la penicilina se encontró en 70% asociada a *S. pneumoniae*, en la actualidad la tasa de aislamiento no suele ser mayor al 15%, probablemente debido al uso de antibióticos beta lactámicos que con frecuencia se utilizan antes de realizar los cultivos. En algunos estudios en población adulta en el Reino Unido y los Estados Unidos, los aislamientos de *Streptococcus* del grupo *milleri* son frecuentes.<sup>13</sup>

El serotipo 1 de neumococo es responsable de solo 4 a 7% de neumonías bacterianas, pero es el agente más común en empiema (24 – 50%), este serotipo no está incluido en la PCV7. En Utah ha incrementado la incidencia de empiema

atribuible a los serotipos 1, 3 y 19A.<sup>14</sup>

El objetivo del presente estudio es analizar los cambios en la etiología de los empiemas en niños que fueron atendidos en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, en la era actual de la vacunación masiva contra el neumococo.

## Material y Métodos

Se trata de un estudio epidemiológico realizado en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde en la ciudad de Guadalajara Jalisco, México, en el periodo comprendido de febrero de 2010 a diciembre de 2012. Se incluyeron y analizaron los casos de empiema en menores de 14 años (evidencia clínica y radiológica de líquido pleural, evidencia de que este contenga material purulento, células inflamatorias o bacterias).

Las variables recolectadas incluyeron edad, sexo, factores de riesgo para infección por neumococo resistente a penicilina (asistencia a guardería, inmunosupresión, contacto con portadores de neumococo resistente a penicilina, uso previo de antibiótico beta lactámicos, hospitalización o neumonía en los 6 meses previos al diagnóstico), anormalidades cromosómicas, anatómicas o funcionales y estado de vacunación (obtenido por interrogatorio y confirmado por registro en la cartilla nacional de vacunación).

Las muestras de sangre y líquido pleural, fueron enviados al laboratorio local para ser cultivados, el primero en medio líquido marca Versa TREK REDOX 1 EZ Draw 40ml. TREK DIAGNOSTIC SYSTEMS Cleveland OH, USA. El líquido pleural, además de este medio se sembró en agar sangre y agar chocolate. Se practicó tinción de Gram a líquido pleural. Si se detectó crecimiento de algún espécimen, este fue resembrado en métodos convencionales, las colonias de *S. pneumoniae* fueron identificadas inicialmente por el método de susceptibilidad a optoquina y prueba de solubilidad en bilis y posteriormente por método de Sensititre Arix2X, método automatizado para identificación y sensibilidad bacteriana. Dos de las cepas fueron enviadas al Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos, donde la tipificación se realizó por medio de reacción de Quellung con antiseros de grupo, tipo y factor empleando sueros producidos por el Statens Seruminstitut de Dinamarca.

En el líquido pleural se realizó detección de antígenos capsulares para *H. influenzae*, *E. coli*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, todos ellos realizados en laboratorios externos y cubierto el costo por el familiar.

La identificación de agentes virales, fue realizada por medio de inmunofluorescencia directa para identificación de 7 virus: Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3, Metaneumovirus, Virus Sincitial Respiratorio y Adenovirus. Se realizó lavado nasofaríngeo obtenido de forma estéril, por medio de sonda de alimentación número 5 french, tan pronto como ingresó el paciente al hospital. Los especímenes fueron transportados de forma inmediata para su procesamiento en el servicio de Infectología pediátrica dentro de la primera hora siguiente a su colección. Las muestras nasofaríngeas fueron colocadas para procesamiento de las células epiteliales en porta objetos y teñidas con anticuerpos monoclonales, Millipore Billerica, MA. USA. Las muestras fueron examinadas por medio de microscopía fluorescente para identificación de virus

respiratorios.

Las variables descriptivas fueron empleadas en todos los análisis, no se requirió cálculo de muestra, debido a que este estudio capturó a todos los casos de empiema en el periodo de febrero de 2010 a diciembre de 2012.

## Análisis estadístico

Frecuencias y proporciones de variables cuantitativas, Tasas de incidencia en expuestos y no expuestos a PCV, RR con IC al 95%. Las variables continuas fueron comparadas por medio de T de student para muestras independientes. Las variables categóricas fueron analizadas por medio de Chi cuadrada o Test exacto de Fisher con  $p < 0.05$ .

## Resultados

Durante el periodo comprendido de febrero de 2010 a diciembre de 2012 se registraron 189 pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana, de los cuales el 16.9% (n=32) presentaron empiema paraneumónico. La edad promedio de los pacientes fue de 45.6 meses con una edad máxima de 170 meses y mínima de 10. Se encontró una incidencia de empiema de 2 casos por cada 100 (Figura 1).

En el 65.6% (n=21) de los pacientes no fue posible identificar el agente etiológico en sangre, líquido pleural o por antígenos capsulares. En el 25% (n=8) fue posible identificar *S. pneumoniae* en cultivos; de los cuales 5 fueron por medio de antígenos capsulares en líquido pleural, dos en hemocultivo y uno en cultivo de líquido pleural. Los aislamientos restantes correspondieron a *Streptococcus imititis*, *S. aureus* y *N. meningitidis* (3.3%, n=1, cada uno). El primero en sangre, resistente a penicilina y ampicilina, el segundo en líquido pleural, oxacilina resistente y sensible a trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina y linezolid. El tercer agente fue identificado por medio de antígenos capsulares en líquido pleural.

Respecto a los neumococos aislados la cepa de líquido pleural fue sensible a penicilina, identificada con el serotipo 19A. Obtenida de sangre, otra cepa 19A, fue resistente a penicilina, y vancomicina. Neumococo fue el agente más frecuentemente asociado a empiema,  $\chi^2 18.813$  ( $p=0.000$ ) Las tasas de enfermedad en pacientes expuestos a vacunación con PCV7 podemos encontrarlas en la tabla 1.

El 97% de los pacientes que fueron ingresados con

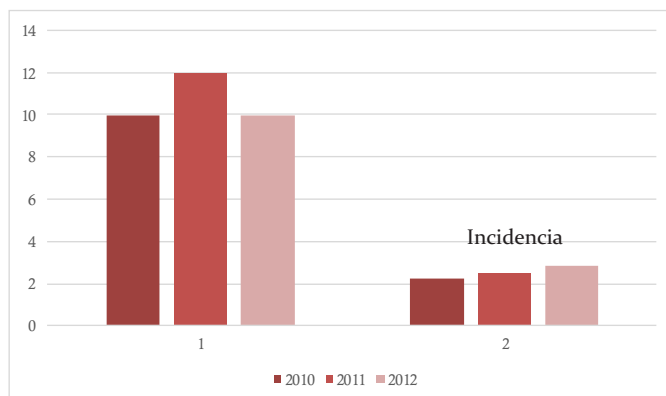


Figura 1. Tasas de Incidencia de empiema en población pediátrica del HCGFAA durante el periodo 2010-2012.

**Tabla 1.** Tasa de empiema por neumococo en niños expuestos a vacuna PCV

Año	Sin vacuna PCV7	Con vacuna PCV7	RR	p	IC 95%
2010	11.11 x 100	16.67 x 100	0.66	N.S.	0.07- 6.11
2011	20 x 100	100 x 100	0.2	0.007	0.06- 0.69
2012	28.6 x 100	0		N.S.	

PCV7, vacuna polivalente contra neumococo de 7 serotipos; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; NS, no significativo.

diagnóstico de neumonía en nuestro estudio fueron manejados con antibióticos beta lactámicos y cefalosporinas.

De los pacientes con empiema por neumococo el 43% (n=3) presentaron factores de riesgo para presentar microorganismos resistentes a penicilina.

Solo un caso tuvo reporte positivo por medio de inmunofluorescencia directa para virus Para influenza 1 y 2. La coinfección por virus de varicela fue observada en dos casos, aunque en ninguno de ellos se aisló agente bacteriano en sangre. En tres niños, registramos patología de base. Una metabolopatía, una malformación pulmonar abscedada y un caso de linfoma que reingresó en tres ocasiones y en el que no se aisló ningún agente bacteriano.

En el 78% de los casos registramos al menos una complicación; las más frecuentes: neumonía necrotizante y neumotórax (40.6%), sangrado y bulas (25%), infección nosocomial (18.7%). Se calculó la letalidad de empiema 3 por 100 casos.

## Discusión

Cuando comparamos la frecuencia de empiema por neumococo, tomada de nuestros registros del periodo 2001-2002 (15 de 27 casos de empiema) cuando aún no se había instalado de forma masiva la vacunación con PCV7 en la población infantil del Estado de Jalisco, que correspondió a una tasa de enfermedad por neumococo de 53.8 por cada 100

casos, y la frecuencia del periodo de 2010 a 2012 (8 de 32 casos de empiema) con una tasa global de 11.1 por cada 100 casos, encontramos una diferencia significativa entre ambos periodos por medio de  $\chi^2$  13.66 (p=0.001) RR 0.2 IC 95% 0.079- 0.5

## Conclusiones

La población pediátrica que carece de seguridad social y que acude al HCGFAA por empiema, es el grupo de menores a cinco años de edad.

La vacunación completa contra neumococo en este grupo de edad, es menor al 5% en los últimos tres años en los pacientes que acuden al HCGFAA con diagnóstico de neumonía.

A pesar de la introducción de la vacuna PCV7, en el esquema de vacunación nacional, el neumococo sigue siendo el agente bacteriano más frecuentemente relacionado a empiema; como ha sido reportado por otros autores,<sup>6,7</sup> con una evidente disminución de la frecuencia de presentación de esta patología en nuestro hospital. La PCV7 ha sido sustituida por la PCV13 para mejorar la cobertura contra otras cepas de neumococo, entre ellas las que corresponden al serotipo 19A.

La morbilidad y complicaciones asociadas a empiema son severas, pero su tasa de aislamiento puede estar sub registrada debido al uso amplio, y a veces inapropiado de antibióticos.

Deberá incentivarse a las autoridades de salud para mejorar la disposición de biológicos y a la población, para adherirse a recibirlos, con el fin de disminuir los casos severos de neumonía y sus complicaciones.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en el orden de aparición en la publicación. Agradecen su participación en la recolección de datos y muestras biológicas a los médicos residentes de Infectología pediátrica del HCG FAA y al Jefe de servicio Dr. Arturo Plasencia Hernández, por su apoyo incondicional. A la QFB. Guadalupe Atilano y Dr. J. Jesús Rodríguez Chagollán, Jefe del laboratorio de Microbiología del HCG FAA, por su ayuda en el procesamiento, identificación y resguardo de las cepas bacterianas.

## Referencias bibliográficas

- Messina A, Katz-Gaynor K, Barton K. Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Ped Infect Dis J.* 2007;26: 461-467.
- 2012 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 2010; 59 (No. RR-11)
- Crisinel P A, Chevalier I, Rallu F, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of a reduced three-dose pneumococcal conjugate vaccine program: a pediatric tertiary care center experience. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1311-1315
- 2010 los Resultados de la encuesta nacional de coberturas rápida 2008/INSP por la COFEPRIS (Mural 18/02/2012)
- Strachan R, Cornelius A, Gilbert G L, et al. Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007-2009 *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1839 - 1845
- Su-Ting T. Li and Daniel J. Tancredi. Conjugate vaccine empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal. *Pediatrics* 2010; 125; 26-33
- Espinola-Docio B, Casado-Flores J, et al. Derrame pleural en niños con neumonía. Estudio de 63 casos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69(3):210-4
- Macías-Felipe J, Quintana-Quintana M. Causas y prevalencia del derrame pleural en el Hospital General Naval de Alta Especialidad. *Med Int Mex* 2012; 28(3):240-243
- Foster S, Maskell N. Bacteriology of complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:319-323.
- Echániz-Avilés G. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2011
- Mercado-Uribe M., Guerrero-Becerra M, et al. Características clínicas de empiemas en pacientes pediátricos en el Hospital Civil de Guadalajara. Memorias del XXI Congreso anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. *Enf Infecc y Microbiol* 1996; Nov:13-16
- Mercado-Uribe M, Rivera-Venegas S, et al. Complicaciones encontradas en pacientes con empiemas en el servicio de Infectología pediátrica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Memorias del XXIX Congreso anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. *Enf Infecc y Microbiol* 2003; 23: 69
- Foster S, Maskell N. Bacteriology of complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*; 2007, 13:319-323

## **Evolución clínica de neonatos alimentados con fórmula lista para ingerirse vs fórmula en polvo en una unidad de cuidados intensivos**

Gutiérrez-Padilla José Alfonso, Padilla-Muñoz Horacio, Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet, López-Sandoval Joana, Gutiérrez-González Hugo, Galván-García Verónica Fátima, Martínez-Verónica Ricardo, Ortega-Gómez Laura, Gutiérrez-González Iván, Gutiérrez-Hermosillo Fátima Mariela, Rejón-Estrada Luis Guillermo, Gómez-Reyes Manuela, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel y Angulo-Castellanos Eusebio.

### **Autor para correspondencia**

José Alfonso Gutiérrez-Padilla, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX), Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Coronel Calderón 777 2do piso, Torre de Especialidades, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX. Teléfono: (33) 39424400 Ext. 49264 y 49169  
Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

**Palabras clave:** Fórmulas lácteas en polvo, fórmulas lácteas listas, unidad de cuidados intensivos neonatales.  
**Keywords:** Powdered infant formula, infant formula lists, neonatal intensive care unit.



# Evolución clínica de neonatos alimentados con fórmula lista para ingerirse vs fórmula en polvo en una unidad de cuidados intensivos

Gutiérrez-Padilla JA<sup>a</sup>, Padilla-Muñoz H<sup>b</sup>, Ramírez-Ramírez FJ<sup>b</sup>, López-Sandoval J<sup>c</sup>, Gutiérrez-González H<sup>c</sup>, Galván-García VF, Martínez-Verónica R<sup>b</sup>, Ortega-Gómez L<sup>c</sup>, Gutiérrez-González I<sup>c</sup>, Gutiérrez-Hermosillo FM<sup>c</sup>, Rejón-Estrada LG, Gómez-Reyes M<sup>d</sup>, Pérez Rulfo-Ibarra D<sup>d</sup>, Angulo-Castellanos E<sup>e</sup>

## Resumen

### Introducción

El soporte nutricional neonatal es el punto de mayor importancia de la sobrevida en la unidad de cuidados intensivos. La leche de la propia madre es la piedra angular en este proceso sin embargo en ocasiones esto no es posible. En la década de los 90s apareció el recurso de fórmulas listas para usarse como recurso adicional.

### Objetivo

Comparar los beneficios de las fórmulas lácteas listas para el consumo con las fórmulas lácteas en polvo en el soporte nutricional neonatal.

### Material y Métodos

Estudio descriptivo longitudinal, donde se incluyeron 2893 recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos durante 7 años; la muestra se dividió en dos grupos: antes del año 2005 recién nacidos alimentados con fórmulas lácteas en polvo y después del año 2005 recién nacidos alimentados con fórmulas lácteas listas para consumo y la presencia de complicaciones gastrointestinales. Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 18.

### Resultados

Se incluyeron 2893 recién nacidos de los cuales el 69% fue del género masculino y el 31% femenino; el 67.5% fueron nacidos pretérmino. No se encontró una diferencia significativa en la presencia de complicaciones gastrointestinales entre los dos tipos de fórmulas lácteas aunque no se estableció el riesgo de presentar complicaciones entre grupos. Se creó un subgrupo para el análisis estableciendo los recién nacidos a término y pretérmino; encontrándose una correlación positiva en el grupo de los recién nacidos a término.

### Discusión

No están claros aún los beneficios de las fórmulas lácteas listas para consumo sobre las fórmulas en polvo en la evolución médico nutricional del recién nacido en la unidad de cuidados intensivos, aunque se encontraron diferencias significativas; por lo que se sigue continuando con esta línea para esclarecer dichas ventajas.

**Palabras clave:** Fórmulas lácteas en polvo, fórmulas lácteas listas, unidad de cuidados intensivos neonatales.

- a. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) División de Pediatría Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.
- b. Pediatría Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.
- c. Universidad de Guadalajara, Jalisco, MX.
- d. División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.
- e. Neonatología, División de de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, MX.

#### Autor para correspondencia

José Alfonso Gutiérrez Padilla, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX), Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Coronel Calderón 777 2do piso, Torre de Especialidades, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX. Teléfono: (33) 39424400 Ext. 49264 y 49169  
Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

# Clinical evolution on newborns fed with ready-to-use vs powdered milk formulas in the intensive care unit

## Abstract

### Introduction.

Neonatal nutritional support is the most important issue related to survival in the intensive care unit. The milk of the infant's own mother is the cornerstone in this process; nevertheless, there are situations when it is not available. In the 90's, ready-to-use formulas were introduced in order to be used as an additional resource.

### Material y Methods.

Descriptive longitudinal study including 2893 neonates (NNs) of the intensive care unit over a 7 year period. The sample was divided into two groups: prior to 2005, NNs fed with powdered milk formula and after 2005, NNs fed with ready-to-use milk formulas and assessing the existence of gastrointestinal complications. The statistical analysis was conducted using the SPSS 18 program.

### Results.

2893 NNs were included, of which 69% were male and 31% female; 67.5% of all the NNs had a preterm birth. No significant difference was found with regards to the existence of gastrointestinal complications when comparing the use of the two different types of milk formulas, although the risk of complications among such groups was not determined. A sub-group was established to compare and analyze NNs born pre-term and at full term; a positive correlation was found in the group of NNs born at full term.

### Discussion.

The benefits of ready-to-use formulas over powdered formulas used in the nutritional medical course of NNs in the intensive care unit are not clear yet although significant differences were observed. Therefore, it is recommended that more studies are conducted in order to determine such advantages.

**Key Words:** Powdered infant formula, infant formula lists, neonatal intensive care unit.

## Introducción

El soporte nutricional neonatal es el punto de mayor importancia en la sobrevida y limitación del daño en los recién nacidos que requieren de cuidado intensivo neonatal (UCIN).<sup>1,7,9</sup> La alimentación ideal de todo neonato debe ser la lactancia materna como piedra angular que no siempre está disponible por lo que lo más recomendable es utilizar leche humana de banco; cuando estos preceptos no están disponibles, uno de los métodos sugeridos es el uso de la alimentación neonatal centralizado en la UCIN por medio de fórmulas listas para usarse.<sup>2,4</sup>

En la década de los años 90s apareció el recurso de fórmulas listas para usarse en estas terapias como un recurso adicional a la lactancia materna y a la alimentación parenteral, sin embargo en las instituciones públicas de México, se pudo contar con este recurso hasta el año del 2006.<sup>3,5</sup>

Los neonatólogos tienen que tomar las precauciones necesarias para evitar la exposición del recién nacido a agentes patógenos y a su vez, cubrir las necesidades tanto biológicas, nutricionales y emocionales.<sup>6,7</sup>

Por esta razón se realizó este estudio con el interés de comparar la evolución clínica y la incidencia de complicaciones en los neonatos que reciben fórmulas infantiles listas para el consumo contra las fórmulas lácteas en polvo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

## Material y métodos

Estudio descriptivo longitudinal, prospectivo, donde se incluyeron 2893 recién nacidos (RN) de la unidad de cuidados intensivos durante 7 años; la muestra se dividió en dos grupos: antes del año 2005, recién nacidos (RN) alimentados con fórmulas lácteas en polvo (NAN1, pre-NAN) y después del año 2006-2010 RN alimentados con fórmulas líquidas listas para ingesta (GOODSTART 1, GOODSTART prematuros), disponibles en nuestra institución y que fueron adquiridas de acuerdo a la reglamentación en nuestra unidad hospitalaria. En ambos grupos se observó la presencia de complicaciones gastrointestinales, al igual que otros factores que podrían afectar la evolución clínica y la morbilidad en los neonatos. Para el análisis estadístico se realizó una regresión logística binaria multivariante para identificar variables con un impacto significativo sobre la evolución clínica, las complicaciones y la sintomatología relacionada con la nutrición, metodología utilizada por otros investigadores.<sup>5,8,11</sup> Se realizó la prueba de Levene para la homogeneidad de varianzas y al obtener varianzas iguales se realizó la prueba T grupo contra grupo para el análisis inferencial de variables categóricas. Se estableció una significancia estadística con el valor de  $p < 0.05$ . Todas las pruebas se calcularon utilizando el programa SPSS versión 18.0.



## Resultados

Se incluyeron 2893 recién nacidos de los cuales el 69% fue del género masculino y el 31% femenino; el 67.5% fueron nacidos pretérmino. Para el análisis de resultados se dividió la muestra estudiada en 2 subgrupos establecidos de acuerdo al año y al tipo de fórmula láctea utilizada, siendo el primer grupo los recién nacidos previo al 2005 con fórmula láctea en polvo y los recién nacidos del 2006 al 2010 alimentados con fórmula lista para ingerirse.

En el cuadro 1 se presentan las frecuencias observadas de las variables estudiadas en ambos grupos que fueron: RN término, RN pretérmino, femenino, masculino, con complicaciones gastrointestinales y sin complicaciones gastrointestinales.

No se encontró una diferencia significativa en la presencia de complicaciones gastrointestinales ( $p=0.222$ ) entre los dos grupos de fórmulas lácteas (Tabla 2) aunque no se estableció el riesgo de presentar complicaciones entre grupos. Se creó un subgrupo para el análisis estableciendo los RN a término y pretérmino; encontrándose una correlación positiva en el grupo de los RN a término.

En la gráfica 1 se muestra el grupo poblacional de acuerdo a la edad gestacional donde encontramos una diferencia no significativa entre el porcentaje de nacidos pretérmino nacidos antes del 2005 al igual que en la variable de sexo representado en la gráfica 2.

La gráfica 3 muestra las frecuencias observadas en las complicaciones relacionadas con el tipo de fórmula en los recién nacidos del grupo de estudio donde no encontramos diferencias significativas en la presencia de complicaciones gastrointestinales.

## Discusión

Con nuestros resultados se aprecia que no existió mayor número de complicaciones en los recién nacidos independientemente del tipo de alimentación recibida. La lactancia materna es el método de elección en la alimentación del neonato de término y prematuro en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Por su composición la leche materna contiene todos los elementos necesarios y la medida justa de nutrientes para el óptimo desarrollo y crecimiento del

Tabla 2. Complicaciones relacionadas al tipo de fórmula

	Fórmula en polvo (antes 2005)	Fórmula lista para usarse (2006-2010)	p
Con complicaciones gastrointestinales	23	121	0.222
Sin complicaciones gastrointestinales	520	2229	

neonato, así como también brinda los anticuerpos para la protección inmunológica; sin embargo hay situaciones en que la lactancia materna es contraindicada o imposible de realizar, como es en algunos casos de los pacientes internados en las unidades de cuidado intensivo neonatal.<sup>2-4</sup> La recomendación entonces sería utilizar fórmulas líquidas, estériles y envasadas en lugar de las fórmulas lácteas en polvo en las unidades de cuidado intensivos neonatales como prevención de complicaciones gastrointestinales asociadas a la mala técnica en la preparación y distribución de las fórmulas.<sup>6-11</sup>

La incapacidad de succionar por el neonato prematuro o con malformaciones de la cavidad bucal y otras patologías son causas que impiden o contraindican la lactancia materna, por lo que en estos casos hay que recurrir a la lactancia artificial con fórmula. Por sus características biológicas la leche tanto humana como de fórmula, es un medio de cultivo ideal para que las bacterias puedan reproducirse y multiplicarse en grandes cantidades en muy poco tiempo.<sup>5,8-10</sup>

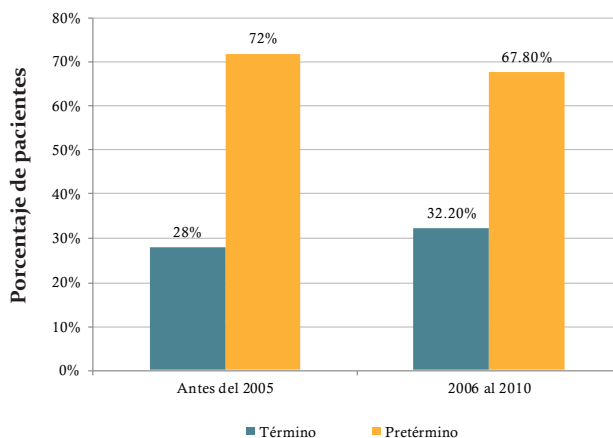
Los gérmenes más temidos como contaminantes de las fórmulas líquidas y en polvo son la *Salmonella*, otras enterobacterias y el *Enterobacter sakazakii* por lo que la vigilancia epidemiológica y las medidas de prevención relacionadas con la alimentación de los recién nacidos críticos en las unidades de cuidado intensivo neonatal, son de máxima prioridad en la atención y el tratamiento de estos pacientes.<sup>9,11</sup>

En caso de presentarse complicaciones con el uso de las fórmulas en la terapia intensiva se deben establecer todos los

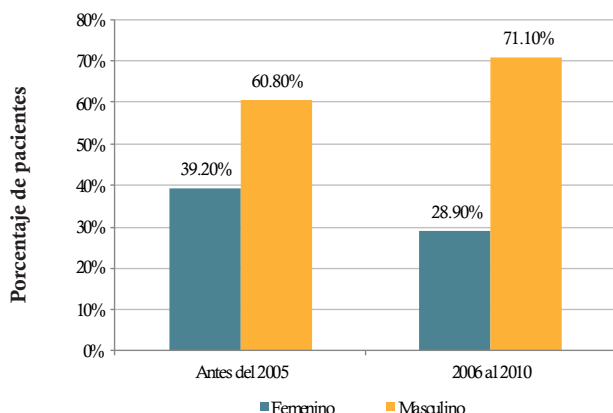
Tabla 1. Características generales de las variables estudiadas por grupo

	Antes del 2005	2006 al 2010
RN término	152 (28%)	780 (32.2%)
RN pretérmino	391 (72%)	1570 (67.8%)
Femenino	213 (39.2%)	680 (28.9%)
Masculino	330 (60.8%)	1670 (71.1%)
Con complicaciones gastrointestinales	23 (4.2%)	121 (5.1%)
Sin complicaciones gastrointestinales	519 (95.6%)	2229 (94.9%)

Gráfica 1. Grupo poblacional de acuerdo a la edad gestacional



Gráfica 2. Grupo poblacional de acuerdo al sexo



operativos para evitar la diseminación entre los pacientes incluyendo: desinfección de manos y del área física, supervisión de la sala de preparación de biberones así como del personal, transporte y conservación de las fórmulas.

La capacitación y la vigilancia deben ser de manera permanente y con más énfasis en el personal nuevo que se integra a la unidad de cuidado intensivo.

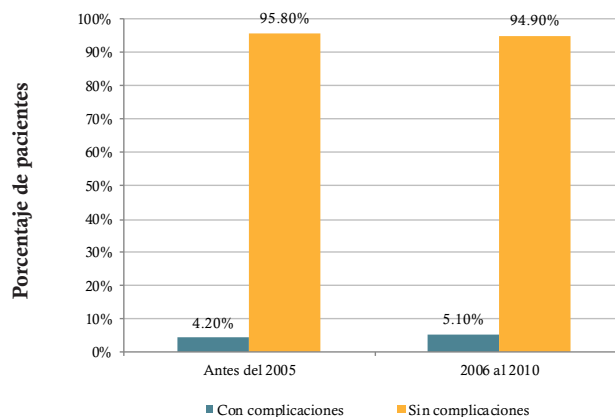
### Conclusiones y acciones para la prevención

De acuerdo a los lineamientos internacionales de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud se recomienda a la lactancia materna exclusiva como el método ideal de alimentación del recién nacido. Sin embargo en los casos que no se pueda brindar esta opción, existe la posibilidad de utilizar fórmulas infantiles líquidas, que son estériles y están listas para utilizar.

La sala de preparación de biberones de nuestra institución fue recientemente remodelada y con la adquisición de tecnología de punta para la preparación de fórmulas lo que se refleja en el bajo número de complicaciones de estos pacientes.

Los resultados del siguiente trabajo revelan que en nuestra unidad en nivel de preparación de las fórmulas en polvo

Gráfica 3. Complicaciones relacionadas con el tipo de fórmula



alcanza el grado de pureza y calidad de las fórmulas líquidas, puesto que no encontramos mayores complicaciones con el uso de la fórmula en polvo.<sup>9</sup>

Para garantizar en medida de lo posible que las fórmulas infantiles que se preparan y se consumen en un hospital sean seguras para la alimentación de los lactantes, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales, se debe de contar con el personal capacitado siguiendo los lineamientos y normativas recomendadas por diversos organismos internacionales.<sup>5,8-11</sup>

La inversión con el uso de fórmulas listas para usarse en las unidades de cuidado intensivo neonatal en otros países se reporta un menor número de infecciones, menor tiempo de estancia hospitalaria con disminución de los costos de la hospitalización de los pacientes por lo que se deberán realizar más estudios en el ámbito nacional para valorar estos beneficios en la población mexicana.

Es necesario que todo el personal de salud que prescribe y administra fórmulas en las unidades de cuidado intensivo neonatal conozca y practique las buenas técnicas en la alimentación de los recién nacidos.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de enfermería de UCINEX y neonatología y al banco de fórmula del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

### Referencias bibliográficas

- Hunter PR. Application of Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) to the handling of expressed breast milk on a neonatal unit. *J Hosp Infect* 1991; 17: 139-146.
- Steele C, Short R. Centralized Infant Formula Preparation Room in the Neonatal Intensive Care Unit Reduces Incidence of Microbial Contamination. Research and Professional Briefs. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1700-1703.
- Becker DS. Interdisciplinary HACCP in acute care. Management in Food and Nutrition Systems. 2004;4.
- Henry BW, et al. Implementing a HACCP plan with pediatric formula preparation. *PNG Post*. 200; Fall:4-5.
- Vargas-Leguás H, et al. Guía para la elaboración de fórmulas infantiles en polvo en el medio hospitalario. Sistema de análisis de peligros y puntos de control crítico. *Anales de Pediatría* 2009; 70(6): 586-593.
- Cardoso I, et al. Introducción Precoz de Sustitutos de Lactancia Materna e Incidencia de Lactancia Materna Exclusiva al Mes de Vida. *Rev. chil. pediatr.* 2010; 81(4): 326-332.
- Turck D, Van Goudoever JBH. Neonatal and Infant Nutrition, Breastfeeding. Nutrition and Growth: Yearbook 2014. *World Rev Nutr Diet. Basel, Karger* 2014; 109: 23-35.
- Walker TC, et al. Early feeding factors associated with exclusive versus partial human milk feeding in neonates receiving intensive care. *J Perinatol*. 2014 Apr 17. doi: 10.1038/jp.2014.63.
- Borschel MW, et al. Growth of Healthy Term Infants Fed Ready-to-Feed and Powdered Forms of an Extensively Hydrolyzed Casein-Based Infant Formula. A Randomized, Blinded, Controlled Trial. *Clinical Pediatrics* 2014; 53(6): 585-592.
- Ijumba P, et al. Social circumstances that drive early introduction of formula milk: an exploratory qualitative study in a peri-urban South African community. *Matern Child Nutr.* 2014; 10(1): 102-11.
- Chantray CJ, et al. In-Hospital Formula Use Increases Early Breastfeeding Cessation Among First-Time Mothers Intending to Exclusively Breastfeed. *The Journal of Pediatrics* 2014; 164(6): 1339-1345.

## Relación entre el soporte nutricio enteral, parenteral o mixto y la evolución nutricional de neonatos prematuros en la unidad de cuidados intensivos

Jiménez-Uribe Ana Graciela, López-Sandoval Joana Jazmín, González-Gutiérrez Marisela, Pérez-De la Torre Luz María, Sánchez-Vergara Analí, Aréchiga-Andrade Michelle Cecilia y Alcalá-Padilla Ma Guadalupe.

### Autor para correspondencia

Joana Jazmín López-Sandoval, Servicio Nutriología Clínica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: [lopez.joanna@gmail.com](mailto:lopez.joanna@gmail.com)

**Palabras clave:** Recién nacidos prematuros, nutrición enteral, nutrición parenteral, edad gestacional, velocidad de crecimiento.

**Keywords:** Premature newborns, enteral nutrition, parenteral nutrition, gestational age, growth speed.



# Relación entre el soporte nutricio enteral, parenteral o mixto y la evolución nutricional de neonatos prematuros en la unidad de cuidados intensivos

Jiménez-Uribe AG<sup>a</sup>, López-Sandoval JJ<sup>a</sup>, González-Gutiérrez M<sup>a</sup>, Pérez-De la Torre LM<sup>a</sup>, Sánchez-Vergara A<sup>a</sup>, Aréchiga-Andrade MC<sup>b</sup>, Alcalá-Padilla MG<sup>b</sup>

## Resumen

### Introducción

La nutrición temprana del neonato prematuro como el aporte parenteral, alimentación enteral ó alimentación mixta (enteral + parenteral), logra cubrir sus necesidades nutricionales y conseguir el objetivo final de un óptimo crecimiento y desarrollo durante la hospitalización repercutiendo en su calidad de vida.

### Objetivo

Describir la relación entre el tipo de alimentación enteral, parenteral o mixta y la evolución nutricional de neonatos prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en Guadalajara, Jalisco. En un periodo de Agosto 2013 a Enero 2014.

### Material y Métodos

El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Se incluyeron 58 recién nacidos prematuros que ingresaron en dicha unidad recibieron nutrición enteral, parenteral o mixta (enteral + parenteral). Se analizaron las variables sexo, edad gestacional, peso al ingreso y egreso, talla al ingreso y velocidad de crecimiento. Se elaboró una base de datos en SPSS 14. Las variables fueron analizadas mediante el método porcentual. Se consideraron criterios de exclusión el fallecimiento o prematuros en los que no se logró completar el instrumento de medición.

### Resultados

Predominó el sexo masculino (51.7%), su vía de nacimiento por cesárea (58.6%), la frecuencia de pacientes que recibieron nutrición enteral fue de 37.9% y el 53.5% recibió soporte nutricional mixto, la diferencia del peso al nacer grandes para la edad gestacional disminuyó 3.4% en peso al egreso, el recién nacido con peso adecuado para la edad gestacional aumentó 0.9% peso al egreso, mientras los pequeños para la edad gestacional aumentaron 2.5% en peso al egreso, el motivo de egreso fue por mejoría en el 75.9%.

**Palabras clave:** *Recién nacidos prematuros, nutrición enteral, nutrición parenteral, edad gestacional, velocidad de crecimiento.*

a. Nutriología Clínica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Servicio de Pediatría. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia

Joana Jazmín López Sandoval, Servicio Nutriología Clínica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: lopez.joanna@gmail.com

# Relation between enteral, parenteral or mixed nutrition support and the nutritional evolution in premature newborns in the intensive care unit

## Abstract

### Introduction.

Premature newborn's early nutrition such as parenteral, enteral or mixed nutrition (enteral + parenteral), manages to cover the nutritional need and obtain the final objective of optimal growth and development during the hospitalization having an effect on their quality of life.

### Objective.

To find out the relation between the type of enteral, parenteral or mixed nutrition and premature newborn's nutritional evolution in the Civil Hospital of Guadalajara Fray Antonio Alcalde Intensive Care Unit. From August 2013 to January 2014.

### Material y Methods.

The study was done in the unit of neonatal intensive care unit in the Civil Hospital of Guadalajara. 58 premature newborns that were admitted in said unit received enteral, parenteral or mixed (enteral + parenteral) nutrition. The variables considered were: gender, gestational age, weight at admittance and discharge, size at admittance and growth speed. A database in SPSS 14 was done. The variables were analyzed through percentage method. As exclusion methods, were considered the decease or prematures without completing the measuring tool.

### Results.

Predominantly males (51.7%), and born by c-section (58.6%), the frequency of patients receiving enteral nutrition was 37.9% and 53.5% received mixed nutritional support, the difference between birth weight with GEG decreased 3.4% at discharge weight, AEG increased in 0.9% at discharge, PEG increased 2.5% at discharge, the reason of discharge was improvement in 75.9%.

**Key Words:** Premature newborns, enteral nutrition, parenteral nutrition, gestational age, growth speed.

## Introducción

La prematuridad representa la primera causa de mortalidad perinatal y la primera causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Representa, aproximadamente, el 12% de todos los nacimientos.<sup>1</sup>

Entre las principales causas de la mortalidad neonatal en pacientes prematuros destacan la presencia de defectos estructurales congénitos al nacimiento e inmadurez multiorgánica, las causas más frecuentes de mortalidad en el periodo post neonatal temprano, son las enfermedades respiratorias, infecciosas intestinales, anomalías congénitas como malformaciones del corazón y el sistema nervioso; deficiencias de la nutrición, (ejemplo: desnutrición calórica, déficit en el incremento de peso y su velocidad de crecimiento) entre otras.<sup>2</sup>

El reconocimiento de las necesidades nutricionales, el adecuado apego a las guías clínicas utilizadas en la nutrición del neonato prematuro, aumenta la sobrevida de los recién nacidos prematuros.<sup>3</sup>

En la actualidad, es ampliamente aceptado que un porcentaje importante de los pacientes que ingresan a las UCIN, desarrollan algún grado de desnutrición como consecuencia de sus enfermedades y de sus requerimientos energéticos elevados. Por esta razón, la evaluación, planeación y administración de una alimentación adecuada es esencial como parte del manejo del neonato prematuro en estado crítico.<sup>4</sup>

Varios estudios han sugerido que existe un periodo de

transición que se extiende desde el nacimiento hasta el inicio de la ganancia de peso. Pasado este periodo, de no existir un crecimiento recuperador postnatal, las repercusiones del prematuro no se confinan sólo al periodo neonatal inmediato o al mediano plazo, sino que el retardo en el crecimiento y desarrollo puede continuar hasta la edad adulta, e incluso manifestarse sobre su descendencia.<sup>5-7</sup>

La nutrición en las etapas iniciales de la vida se reconoce no solo por su papel en mejorar la sobrevida neonatal, potenciar el crecimiento y desarrollo mental durante la infancia, sino también como un factor condicionante de la salud del individuo a lo largo de su vida. Desafortunadamente, el obtener un crecimiento apropiado no es una tarea fácil debido a las necesidades especiales de los prematuros condicionadas por la inmadurez del tracto gastrointestinal, las dificultades en su adaptación metabólica.<sup>8</sup>

## Material y métodos

Estudio trasversal y descriptivo, fueron evaluados todos los recién nacidos prematuros que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde de Agosto 2013 a Enero 2014. Se recolectaron los datos mediante el instrumento de medición (historia clínica) que incluirá todas las variables de estudio como las mediciones antropométricas (longitud, peso); se evaluó el estado nutricional de acuerdo a las tablas de Lubchenco y las tablas de la CDC 2000 de peso para la edad y talla para la edad.<sup>9</sup>

Tabla 1. Peso al nacer y al egreso de acuerdo a nutrición ofrecida

	Peso nacer	Peso egreso	r
Ayuno	1635+869.7	2250	NS
Enteral	2024.5+642.5	2098.3+547.7	0.893
Parenteral	1423.3+1136.4	1688.3+1089.2	NS
Mixta	2064+770.2	2270+646.7	0.831

NS, no significativo.

## Resultados

Se evaluaron un total de 58 recién nacidos pretérmino en la UCIN del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara de los cuales el 48.3% fueron del género masculino y 51.7% del género femenino. El 41.4% de la muestra estudiada su vía de nacimiento fue parto y el 58.6% por cesárea. Los datos obtenidos se dividieron en variables antropométricas, clínicas y nutricionales; las mediciones antropométricas obtenidas fueron el peso al nacer, con una media de 2001.1 g  $\pm$  740 g, talla al nacer, con una media de 43.3 cm  $\pm$  5.15 cm, y el peso al egreso 2172.8 g  $\pm$  631.7 g; días de estancia hospitalaria (DEH) con una media de 26.8  $\pm$  0.1 días; la media de SEG fue de 32.9  $\pm$  3.36 semanas y de la EG corregida de 34.3 + 3.66 semanas.

Se estableció el diagnóstico nutricional con el indicador de peso para la talla al nacimiento del neonato y a su egreso, arriba del 55% de la muestra estudiada presentó diagnóstico nutricional de adecuado para edad gestacional (AEG) al ingreso y egreso del recién nacido prematuro y el 37.9% fueron pequeños para edad gestacional (PEG) y el 6.9% grandes para edad gestacional (GEG) en la primera valoración, y al egreso 40.4% y 3.5% respectivamente.

Fueron estudiadas las diferencias significativas de la evolución nutricional y la vía de alimentación en los neonatos incluidos en esta investigación. La frecuencia de pacientes que recibieron nutrición enteral fue de 37.9%, 5.2% nutrición parenteral, el 3.4% estuvo en ayuno y el 53.4% recibió soporte nutricional mixto. La correlación de Pearson fue positiva, estadísticamente significativa entre el incremento de peso de los neonatos en la nutrición enteral ( $r=0.893$ ) y los que utilizaron nutrición mixta ( $r=0.831$ ). El motivo de egreso el 75.9% fue por mejoría el 24.1% fue trasladado a otro servicio (Tabla 1).

## Discusión

En el neonato críticamente enfermo o dentro de unidad de cuidados intensivos neonatales los periodos de ayuno, la demanda acelerada por el daño orgánico y las necesidades

metabólicas incrementadas por crecimiento y desarrollo contribuyen al incremento en los casos de desnutrición con disminución de la resistencia orgánica, incremento del riesgo de infecciones, pobre cicatrización y notable aumento de la morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup>

La decisión del tipo de soporte nutricional o la vía de alimentación que se debe de utilizar depende del estado clínico del neonato favoreciendo la evolución nutricional en alguno de los casos, como se encontró en el presente estudio donde más del 70% fue egresado de la terapia por mejoría.

En general, existen dos tendencias para iniciar el soporte nutricional y dependen de la experiencia de cada servicio. Por un lado, está la que promueve la utilización de la vía enteral lo más temprano posible con el riesgo de padecer enterocolitis necrosante en el recién nacido mal nutrido y en el de muy bajo peso al nacer y, por otro lado, está la que considera mantener la nutrición parenteral total de forma prolongada sin utilizar alimentación enteral.<sup>9</sup> Lo más correcto resulta de sumar el aporte enteral mínimo con la nutrición parenteral, balanceando uno y otro con el fin de lograr el aporte adecuado para cada paciente, de manera similar fue manejada la muestra estudiada ya que más del 50% contaba con nutrición mixta (enteral + parenteral) y solo el 3% estuvo en periodo de ayuno prolongado.

Con los resultados presentados podemos concluir que el nacimiento prematuro es un problema que aumenta considerablemente los riesgos para la salud, como se puede observar en el estado nutricional, con todas las repercusiones que, a su vez, éste produce, por lo que la línea de investigación de evolución clínica nutricional del neonato en la unidad de cuidados intensivos debe de ser de suma importancia ya que un adecuado manejo en los primeros días de vida puede disminuir la morbimortalidad y la presencia de problemas de salud futuros.

## Conclusiones

Este estudio demuestra que la evolución nutricional de los neonatos en la unidad de cuidados intensivos está condicionada al estado clínico y metabólico del recién nacido que en muchas de las ocasiones impide brindar un aporte calórico y proteico idóneo para favorecer crecimiento y desarrollo, cubrir las demandas metabólicas y con esto lograr alcanzar el peso y la talla para el egreso de la terapia neonatal; ya que el 31% perdió peso en lugar de ganar esto justificado por el ayuno forzado en alguno de los casos y por las demandas aumentadas por el diagnóstico médico.

Además se comprueba que la mejor estrategia para la ganancia de peso del recién nacido prematuro es utilizar el soporte nutricional mixto prescrito por un equipo multidisciplinario.

## Referencias bibliográficas

- Hubner G. M *et al*; "Estrategias Para Mejorar La Sobrevida Del Prematuro Extremo"; *Rev Chil Pediatr*; 2009(80)6; 2011: 551-9.
- Perdigón, G; Villaseñor, S; Fernández C; La mortalidad neonatal y post neonatal en México, 1980-2005. Dirección de Planeación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F, México.
- Mezquita M; *et al*. Estado nutricional en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: influye sobre la morbi-mortalidad?; *Pediatr. (Asunción)*; 2008 (35)2; 2010: 88-94
- Joa, M. T; *et al*; "Influence of the type of nutrition in the clinical course of the newborn operated due to digestive malformations"; *MEDISAN* 2010(14)6; 2011:781-788
- Velázquez, Q. N; *et al*; Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro; *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*; 2004 (61)1; 2010: 73-86.
- Udaeta, ME; *et al*. Alimentación enteral en el recién nacido pretérmino y de término con bajo peso: estado actual en México" *Gac Méd Méx*; 2005(141)4; 2011:283-290.
- González H. A; Pupo P. L; Estado de la calidad de los cuidados nutricionales en una unidad de terapia intensiva neonatal; *Rev. Cubana Aliment Nutr*; Cuba; 2008; (18)1; 2010:53-71
- Ariztia, A; *et al*. "Alimentación del prematuro"; *Rev. Chil. Pediatr*; 2004;(75)2; 2011:305-311.
- Estándares clínicos longitudinales para velocidad de crecimiento para altura y peso para los niños norteamericanos. *J Pediatr* 1985; 107:317-29.

## Revisión de trauma de cráneo severo en niños

De la Torre-Gómez Rosa Elena, Rodríguez-Rodríguez Irma Carmela, López-León Alejandra, Carranza-Barrera Laura Georgina, Brancaccio-Orozco Jorge, Guzmán-Rodríguez Inés y Aviz-Vinaya Lizeth Dimelza.

### Autor para correspondencia

Rosa Elena De la Torre-Gómez. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.  
Contacto al correo electrónico: [rosidelatorre@yahoo.com.mx](mailto:rosidelatorre@yahoo.com.mx)

**Palabras clave:** Trauma severo, cráneo, discapacidad, presión intracraneal.

**Keywords:** Severe trauma, cranium, handicap, intracranial pressure.



## Revisión de trauma de cráneo severo en niños

De la Torre-Gómez RE, Rodríguez-Rodríguez IC, López-León A, Carranza-Barrera LG, Brancaccio-Orozco J, Guzmán-Rodríguez I, Aviz-Vinaya LD

### Resumen

La siguiente es una revisión de los aspectos más importantes desde el punto de vista de clasificación, fisiopatología, diagnóstico y manejo del traumatismo craneoencefálico en la edad pediátrica. Esta patología es la principal causa de discapacidad en niños y adolescentes y la primera causa de muerte en adultos jóvenes. Desde el punto de vista de la fisiopatología se abordará el daño estructural en el traumatismo craneoencefálico, la clasificación por su gravedad, se revisarán las variables hemodinámicas más importantes como presión intracraneal, presión de perfusión cerebral, autorregulación. El manejo se iniciará desde el servicio de urgencias con una agresiva resucitación que evite la hipoxia e hipotensión y el manejo se continuará en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se enfatiza las recomendaciones en el manejo del cráneo hipertensivo, a través de guías con el manejo actual desde las medidas iniciales o de primera línea hasta las de segunda línea.

**Palabras clave:** Trauma severo, cráneo, discapacidad, presión intracraneal.

## Severe cranial trauma revision in children

### Abstract

*The following revision of the most important aspects from the point of view of classification, physiopathology, diagnostic and handling of cranioencephalic trauma (CET) in pediatrics. This pathology is the main cause of handicap in children and adolescents and the first cause of death in young adults. From the physiopathological point of view, the following aspects are approached: structural damage in CET, classification by severity, the most important hemodynamic variable such as intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, self-regulation. The handling will begin from the emergency services with an aggressive resuscitation that avoids hypoxia and hypotension and the handling will continue in the pediatric intensive care unit. We emphasize recommendations on the handling of hypertense cranium, through guides on the current handling of initial measures or first line to the second line.*

**Key words:** Severe trauma, cranium, handicap, intracranial pressure.

---

Unidad de Cuidados Intensivos  
Pediátricos. Hospital Civil de Guadalajara  
Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

---

**Autor para correspondencia**  
Rosa Elena de la Torre. Unidad de  
Cuidados Intensivos Pediátricos.  
Hospital Civil de Guadalajara Fray  
Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.  
Contacto al correo electrónico:  
rosidelatorre@yahoo.com.mx



## Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define como un intercambio brusco de energía mecánica causado por una fuerza externa que tiene como resultado una alteración a nivel anatómico y/o funcional (motora, sensorial y/o cognitiva) del encéfalo y sus envolturas, en forma precoz o tardía, permanente o transitoria.<sup>1</sup>

## Epidemiología

Cada 15 segundos sucede un trauma de cráneo en los Estados Unidos. Se estima que de esta población, aproximadamente un 2% de este país vive con una discapacidad. Esta enfermedad es la primera causa de muerte en la población adulta joven.<sup>2</sup>

En la población pediátrica es la primera causa de morbi-mortalidad en la Unión Americana.<sup>3</sup> Ocurren 150,000 traumas de cráneo severo en este grupo etario, con un total de 7,000 muertes y con un porcentaje más alto de discapacidad.

## Clasificación

La Escala de Coma de Glasgow (ECG) se basa en evaluar el compromiso neurológico. Esta escala tiene 3 componentes: el área motora, el área verbal y la respuesta a la apertura ocular. Con un puntaje mínimo de 3 y máximo de 15. Existe

**Cuadro 1.** Escala de coma de Glasgow

### Respuesta con apertura ocular (1-4 puntos)

4. Espontánea
3. A la voz
2. Al estímulo doloroso
1. Sin respuesta

### Respuesta verbal (1-5 puntos)

5. Orientada
4. Confusa
3. Palabras inapropiadas
2. Sonidos incomprensibles
1. Sin respuesta

### Respuesta Motora (1-6 puntos)

6. Espontánea, normal
5. Localiza al tacto
4. Localiza al dolor
3. Decorticación
2. Descerebración
1. Sin respuesta

### Modificación para lactantes

#### Respuesta con apertura ocular (1-4 puntos)

4. Espontánea
3. Con estímulo verbal
2. Con estímulo doloroso
1. Sin respuesta

#### Respuesta verbal (1-5 puntos)

5. Balbuceo y/o sonríe
4. Llanto continuo e irritable
3. Llanto con estímulo doloroso
2. Quejido con estímulo doloroso
1. Sin respuesta

#### Respuesta Motora (1-6 puntos)

6. Movimientos espontáneos intencionados
5. Movimientos de retirada al estímulo táctil
4. Movimiento de retirada al estímulo
3. Flexión anormal (rigidez de decorticación)
2. Extensión anormal (rigidez de descerebración)
1. Sin respuesta

una escala modificada para lactantes, que se aplica a menores de 3 años (Cuadro 1).

De acuerdo al puntaje evaluado en el paciente, puede clasificarse como:

- a) TCE leve con un Glasgow inicial de 13-15 puntos
- b) TCE moderado con un Glasgow es de 9 a 12 puntos
- c) TCE severo con un Glasgow igual o menor a 8 puntos

La clasificación de Marshall se propuso como un sistema basado en imágenes tomográficas de cráneo, dándose un valor predictivo en los pacientes con esta patología (Tabla 1).<sup>4</sup>

## Fisiopatología

### Biomecánica del daño cerebral

Independientemente del trauma directo, el daño cerebral inicial puede ser ocasionado por un proceso de aceleración, desaceleración o fuerzas rotacionales. Esta cascada de eventos dirige la fuerza de la inercia al tejido cerebral y las células. En las teorías de la biomecánica se han descrito históricamente dos fenómenos de inercia: la aceleración lineal y movimiento cefálico rotacional. Se piensa que las fuerzas de aceleración lineal producen lesiones superficiales y los movimientos rotacionales explíquen lesiones cerebrales más profundas.<sup>5</sup>

La distensión en el tejido cerebral inducida por la fuerza lineal y rotacional crea un gradiente espacio-temporal.<sup>6</sup> La sustancia gris que cubre a la superficie del cerebro es más susceptible a las fuerzas lineales, lo que ocasiona contusiones y hemorragias corticales.<sup>7</sup>

A mayor profundidad de la materia blanca los axones pueden resultar fisiológica y mecánicamente lesionados por las fuerzas rotacionales. Esta disrupción de la materia blanca profunda se le llama lesión axonal difusa.

Aunque las teorías de aceleración lineal y rotacional se han considerado incompletas e inadecuadas para explicar el daño a estructuras corticales más profundas en ausencia de daño estructural superficial. Se ha propuesto la teoría estéreo-táctil, la que considera la cavidad intracraneal como esférica, en el escenario de que las vibraciones generadas al cráneo se

**Tabla 1.** Clasificación de escala de Marshall

Categoría	Definición
Lesión difusa I	Sin evidencia de patología en la TC
Lesión difusa II	Cisternas visibles, con desplazamiento de la línea media de 0-5 mm y/o lesiones densas presentes Lesión hiperdensa o mixta < 25 ml Fragmentos óseos o cuerpo extraño presente
Lesión difusa III	Cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0-5 mm, lesiones isodensas o mixtas en un volumen de < 25 ml
Lesión IV	Desplazamiento de la línea media mayor a 5 mm sin evidencia franca de lesiones en un volumen de > 25 ml

Tomado y modificado de: Marshall L, et al. Neurosurg 1991; 75: 14-20

propagan como ondas de presión. La naturaleza esférica de estas ondas a partir de un gradiente de presión, dirige y propaga la energía a estructuras cerebrales más profundas.<sup>8,9</sup>

### Mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral

#### Calcio y glutamato

Una característica del daño focal en el trauma de cráneo severo al momento del impacto es que la energía secuencial se transmite al tejido cerebral, ocasionando despolarización de las células nerviosas lo que ocasiona una liberación excesiva e incontrolada de neurotransmisores excitatorios. El neurotransmisor excitatorio más importante involucrado es el glutamato. Éste se libera de las vesículas presinápticas después de la despolarización así como también de las membranas de las células dañadas; se ha encontrado hasta 50 veces más por arriba del valor normal en contusiones cerebrales.<sup>10,11</sup>

Con el exceso de glutamato extracelular inicia un flujo masivo de calcio y sodio al interior de las neuronas y células gliales. El glutamato se liga a los receptores N-metil-D-aspartato y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), y se produce una sobre activación de los canales iónicos responsables del influjo de sodio y calcio.<sup>13</sup> El movimiento pasivo de agua como consecuencia del influjo de Na/Ca produce edema en la neurona. Por otro lado las altas concentraciones citosólicas de calcio alteran la fosforilación de la construcción de los microtúbulos de las proteínas y la formación de las proteasas ocasionando pérdida en la función neuronal. Además las enzimas dependientes de calcio son activadas especialmente calpaina-1 y calpaina-2 que ocasionan destrucción de las proteínas y las enzimas.

La generación de óxido nítrico sintetasa (NOS) es parcialmente dependiente de calcio (isoformas: neuronal NOS [nNOS] y endotelial NOS [eNOS]).<sup>14,15</sup>

El óxido nítrico además de tener una función como molécula de señalización, puede actuar como radical libre cuando reacciona con moléculas de oxígeno y formar peroxinitrito obteniéndose una peroxidación, y como consecuencia lisis de las membranas y fragmentación del DNA.<sup>16,17</sup>

#### Mitocondria

El incremento de calcio en la mitocondria impide el proceso de la fosforilación oxidativa, lo que ocasiona la despolarización de la membrana,<sup>18</sup> permitiendo un incremento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial con la formación y apertura de poros transicionales<sup>19,22</sup> y como consecuencia una entrada pasiva de agua con un edema osmótico y eventualmente la pérdida de la función de esta.<sup>23</sup>

Con el aumento en la permeabilidad de la membrana, la producción de radicales de oxígeno (especies reactivas de oxígeno [ERO]) como un producto regular del proceso de la fosforilación oxidativa y el proceso pro-apoptótico y protéico del citocromo C localizado entre la membrana interna y externa, estos radicales son liberados al citoplasma.<sup>24,26</sup>

Con la liberación dentro de la mitocondria de las ERO hay un daño en las proteínas y los lípidos como en la cardiolipina que es un fosfolípido específico de la mitocondria. Y la

peroxidación de ésta, que es un proceso propagado por el citocromo C,<sup>27,28</sup> se ha encontrado después de un trauma severo.

#### Caspasa y calpaínas

Las caspasas y calpaínas son proteínas que pertenecen a familia de las proteasas de la cistina y son enzimas reguladoras en el proceso de la apoptosis y necrosis.<sup>29</sup>

La activación de la calpaína es asociada con una disrupción lisosomal permitiendo la liberación de enzimas hidrolíticas como catepsina que ocasionará daño al citoplasma y ocasionará necrosis celular.<sup>30,31</sup>

#### Necrosis versus apoptosis

Necrosis y apoptosis ocurren simultáneamente en el TCE.<sup>32,33</sup> En la necrosis las células del cerebro son dependientes de energía y la apoptosis ocurre solo en presencia de ATP. De esta manera en los tejidos con destrucción extensa mitocondrial y depleción de energía se ha encontrado en mayor proporción zonas de necrosis.

En la apoptosis también llamado como muerte programada, no hay un daño a las membranas y no hay una respuesta inflamatoria. Al ser expuestas las neuronas a altas concentraciones de glutamato, una gran proporción de estas claudica a través del proceso de necrosis celular.<sup>34</sup> Concentraciones de calcio intracelular relativamente bajas pueden favorecer a la apoptosis, mientras que concentraciones altas intracelulares pueden promover la necrosis.

## Hemodinamia cerebral

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es controlado por la tasa metabólica de oxígeno cerebral (CMRO<sub>2</sub>), la autorregulación de la resistencia vascular cerebral (RVS) y por la presión de perfusión cerebral (PPC).

La autorregulación cerebral se mantiene relativamente constante a pesar de que haya presiones de perfusión cerebral variables. La PPC es alcanzada a través de un estricto control de la resistencia vascular cerebral y depende de que la barrera hematoencefálica esté íntegra. Cuando la PPC cae por debajo de 50 mmHg condiciona a isquemia cerebral y fallo en la autorregulación. Cuando este fenómeno se presenta en el cerebro se hace dependiente de la presión arterial media para mantener la perfusión cerebral. Aunque el cerebro puede compensar esta disminución del FSC incrementando la extracción de oxígeno, esta compensación tiene límites finitos.<sup>35</sup>

La PPC se define como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana.<sup>36</sup>

La presión de perfusión cerebral se define como la presión con la que se perfunde el tejido nervioso, requiere de valores mínimos para asegurar un adecuado funcionamiento cerebral. Se ha determinado que una PPC <40 mmHg se asocia de manera consistente a una mortalidad elevada, independientemente de la edad.<sup>37</sup>

La PIC varía con la edad, la posición corporal y condición clínica. En niños la PIC normal oscila entre 3 y 7 mmHg y en recién nacidos y lactantes entre 1.5 y 6 mmHg. Se habla de hipertensión intracraneana (HIC) cuando los valores normales de la PIC superan los valores normales para la edad,

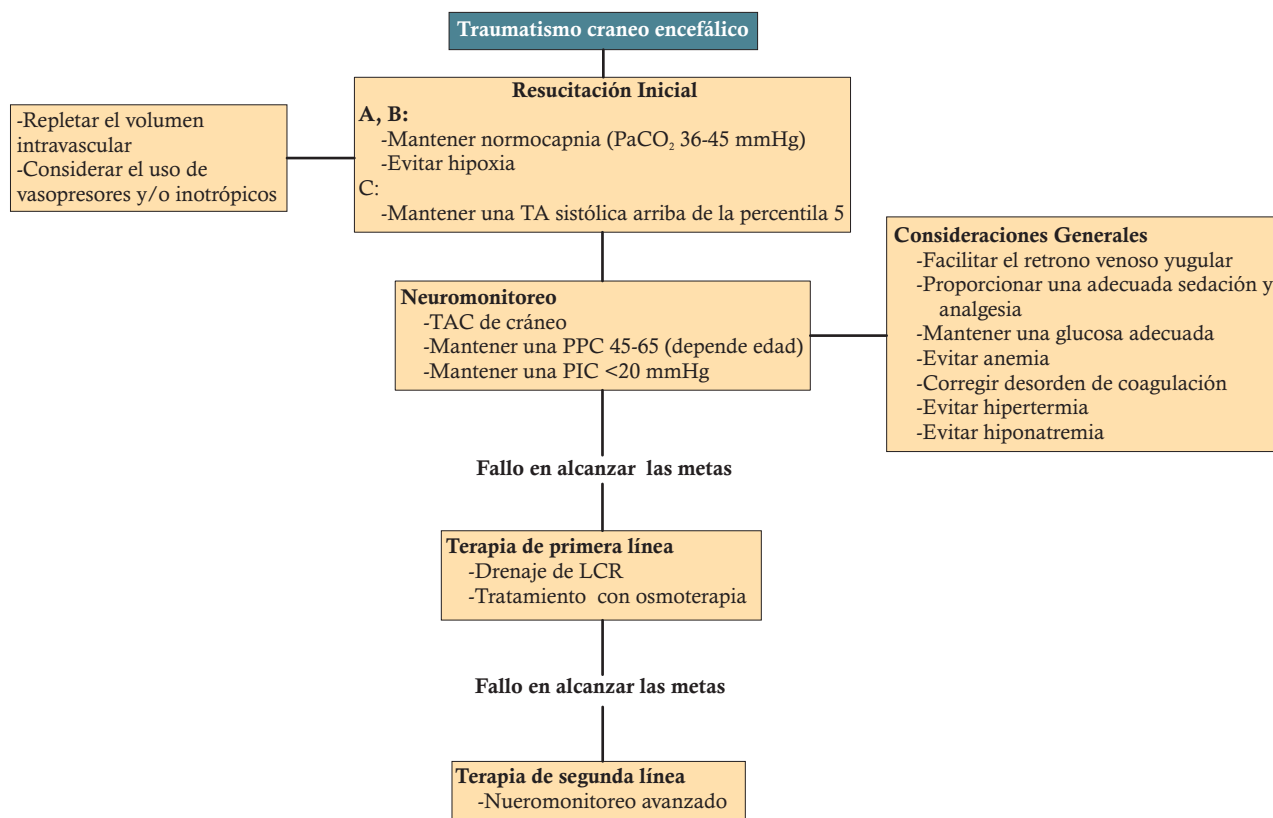


Figura 1. Algoritmo de manejo con TCE severo

aunque la recomendación general es iniciar el tratamiento con PIC >20 mmHg, hay autores que recomiendan utilizar umbrales menores en niños, es decir con 15 mmHg en lactantes, 18 mmHg en menores de 8 años y 20 mmHg en niños mayores.<sup>38,39</sup>

La relación de la presión intracraneal y volumen intracraneal tiene un comportamiento sigmoideo, lo que implica que por sobre los valores considerados como normales, leves aumentos del volumen intracraneal provocará grandes cambios de la PIC, esto será más significativo dependiendo de la cronicidad del aumento de volumen intracraneal.

La autorregulación cerebral es un proceso de homeostasis; en donde las arteriolas se dilatan o se constriñen para mantener un flujo sanguíneo cerebral constante a pesar de haber variabilidad de la presión arterial. En adultos sanos los cambios en la PAM con cifras entre 60 mm Hg y 160 mm Hg o PPC entre 50 mm Hg y 150 mmHg producen mínimos cambios sobre el FSC.<sup>40,41</sup>

### Tratamiento

La educación es fundamental en el proceso de la prevención en el TCE severo. Las recomendaciones deberán ser orientadas a usar de manera rutinaria las siguientes medidas:

- 1) Utilizar de manera apropiada las sillas para transportar a los niños en auto así como el uso de asientos elevados y apropiados para la edad y el peso del niño.
- 2) La posición correcta de las sillas de carro para bebés en el

asiento trasero orientados de espaldas hacia el conductor.

3) El uso de cascos al montar la bicicleta, patineta, patines y otras actividades deportivas con un riesgo significativo de trauma de cráneo incluyendo deportes de contacto.

4) Tomar medidas con respecto al uso de alcohol y drogas durante el manejo de actividades recreativas como nadar y esquiar.

El manejo pre hospitalario es fundamental para el pronóstico de estos pacientes. La importancia de asegurar y mantener una vía aérea, tener una adecuada oxigenación y presión arterial es imprescindible.

El daño secundario comienza y continúa desde el momento del impacto y se perpetúa segundo a segundo cuando el paciente presenta hipoxemia e hipotensión. Los pacientes con TCE severo son incapaces de mantener una vía aérea y tener una adecuada oxigenación, por lo que la indicación de la intubación orotraqueal temprana es necesaria.

Como cualquier urgencia médica o quirúrgica las prioridades iniciales son mantener una vía aérea adecuada, una ventilación y circulación óptimas. La hipoxia además de ser dañina por si misma, puede ocasionar vasodilatación cerebral, incrementando el volumen intracraneal y por ende la presión intracraneal. La hipercapnia ocasionará edema cerebral por vasodilatación e incremento en la PIC.<sup>42</sup>

Es importante recordar que una proporción significativa de los pacientes con TCE severo pueden tener lesión de columna cervical por lo que es importante estabilizar la columna y realizar la intubación orotraqueal asumiendo que puede

cursar con una lesión.<sup>43</sup>

Existe evidencia de que la hipotensión se relaciona con un pronóstico neurológico pobre.<sup>44-46</sup> Una vez que se estabiliza la vía aérea y la ventilación, deben mantenerse una adecuada circulación y presión arterial media para asegurar una perfusión cerebral y un flujo sanguíneo cerebral adecuado. Es necesario ser agresivo en la resucitación inicial con líquidos intravenosos sobre todo si hay datos de hipotensión o inadecuada perfusión. Es preferible mantener una presión arterial en la percentila de media a alta para el rango normal de su edad. Una presión arterial normal no garantiza del todo una perfusión suficiente.<sup>47</sup>

El manejo en general de estos pacientes es orientado a limitar la extensión del daño y esto se logra a través de protocolos de manejo para alcanzar algunas metas (Figura 1).<sup>48-50</sup>

Estas recomendaciones generales para el manejo de estos pacientes se mencionan en el algoritmo, sin embargo es muy importante entender que cada paciente responde de manera diferente. Por lo que el manejo deberá de individualizarse.

El algoritmo de manejo comienza con una evaluación primaria. Un niño con sospecha de TCE, se realiza esta evaluación al ingresar a un servicio de urgencias, en donde se evalúa la vía aérea, se evalúa la parte hemodinámica y neurológica. Después de esta evaluación y tomando las medidas necesarias para asegurarse que el paciente está estable, se lleva a la tomografía de cráneo y se realizan las imágenes por segmentos si se sospecha de otras lesiones.

Los pacientes que presentan lesiones con efecto de masa (hematomas epidurales o subdurales) requerirán de descompresión quirúrgica. Aquellos que no presentan lesiones ocupativas pero una ECG menor de 9 deben ingresar a UTIP y se deberán monitorear con PIC.

### Neuromonitoreo

En la práctica diaria la mayoría de los centros hospitalarios utilizan la monitorización de la presión intracraneal en niños con Glasgow de 9 o menos.

Esto se basa en un contexto general aunque no comprobado, que los niños con TCE severo se benefician de un monitoreo continuo, al manipular la presión de perfusión cerebral y la presión intracraneal.

No existe evidencia de tipo I en la literatura pediátrica que sugiera, como en los adultos que el manejo con PIC en TCE

**Cuadro 2.** Metas en pacientes con TCE severo

<b>PIC</b>
Mantener <15 lactantes
Mantener <18 menores de 8 años
Mantener <20 niños mayores
<b>PPC</b>
Mantener <45 a 63 depende de edad
<b>PA</b>
Corregir hipovolemia e hipotensión
<b>PaCO<sub>2</sub></b>
PaCO <sub>2</sub> evitar la hipoventilación (PaCO <sub>2</sub> <35 mmHg)
<b>Temperatura</b>
Evitar hipertermia

TCE, traumatismo craneoencefálico; PIC, presión intracraneal; PPC, presión de perfusión cerebral; PA, presión arterial; PaCO<sub>2</sub>, presión arterial de CO<sub>2</sub>;

**Cuadro 3.** Intervenciones para disminuir la PIC

### Terapia primera línea

- Elevación de la cabeza
- Mantener la cabeza posición neutra
- Analgesia
- Sedación intravenosa
- Bloqueo neuromuscular
- Terapia hiperosmolar
- Drenaje de LCR

### Terapia de segunda línea

- Coma barbitúrico
- Craniectomía descompresiva
- Hipotermia

PIC, presión intracraneal; LCR, líquido cefalorraquídeo.

severo mejora el pronóstico. Sin embargo la mayoría de los expertos reconocen que la medición precisa de la presión intracraneal con la subsecuente monitorización y manipulación de la PPC provee al paciente pediátrico un manejo más preciso y una mayor posibilidad de mejorar el pronóstico neurológico.<sup>51</sup>

Las indicaciones de monitoreo de la presión intracraneal son las siguientes: un TCE severo.

La presencia de las fontanelas y suturas abiertas en lactantes con TCE severo no excluye que pueda desarrollar cráneo hipertensivo por lo que se deberá considerar el monitoreo de la PIC. En niños con TAC anormal, que se define como lesiones contusas en el parénquima cerebral, edema con compresión de las cisternas basales o herniación.

Las metas que se deberán alcanzar en los pacientes con TCE severo se encuentran en el cuadro 2.

### Hipertensión intracraneal

Los incrementos en la presión intracraneal son muy frecuentes después de un TCE severo y estos se pueden deber a la disrupción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, lesiones de masa e hidrocefalia. Está comprobado que los incrementos considerables en la PIC se asocian a un pronóstico neurológico malo.

El manejo del monitoreo de la PIC provee información integral y precisa al médico que es esencial para la detección y el manejo. Así como ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento. La primera medición de la PIC se ha implicado como medida pronóstica. En un estudio reciente el 80% de los niños con una PIC inicial menor 20 mmHg presentaron mejor pronóstico que los que iniciaron con presiones mayores de 20 mmHg.<sup>52</sup>

Las intervenciones para disminuir la PIC se realizan de manera lógica como las que tienen más beneficios y menos riesgos.

Las terapias de primera línea se utilizan para disminuir la PIC sin embargo cuando estas medidas son insuficientes debido a la patología intracraneal, se utilizan las terapias de segunda línea que son mucho más agresivas, con mayores riesgos (Cuadro 3).

En la terapia de primera línea, el paciente deberá estar en una posición adecuada, con elevación de la cabeza a 30 grados, esto reduce la PIC, ya que favorece el retorno venoso.<sup>53</sup> Este es el mismo principio de mantener al paciente con la cabeza en posición neutra.

La analgesia y sedación intravenosa en pacientes orointubados y ventilados es una medida útil para disminuir la PIC y posiblemente ofrecer un efecto de neuroprotección al disminuir la isquemia secundaria a la excitotoxicidad.

#### Terapia hiperosmolar

Los dos agentes hiperosmolares más usados son el manitol y las soluciones hipertónicas. Estas han demostrado eficiencia con la disminución de la PIC. Estos agentes son efectivos en la reducción de la PIC por dos mecanismos: el primero como expansor plasmático y el siguiente creando un gradiente osmótico que favorece el paso del líquido intracerebral al vascular. Existe evidencia actual respecto a la superioridad en el control de la PIC con soluciones hipertónicas sobre el manitol.<sup>54</sup>

La dosis de las soluciones hipertónicas a una concentración al 3% en infusión continua va desde 0.1 a 1 ml/kg/hora. La dosis de bolo es de 6.5 ml/kg a 10ml/kg hasta lograr una osmolaridad de 320 mOsm/L.

#### Sedación y analgesia

El dolor y el estrés incrementan la tasa metabólica cerebral y la presión intracraneal. Los analgésicos y sedantes se utilizan para tratar el dolor, adaptar al niño a la ventilación mecánica, evitar el estrés y producir mayor confort. El uso de sedantes y analgésicos puede ocasionar disminución en la presión arterial y en algunos casos vasodilatación cerebral, aumento del volumen sanguíneo cerebral y aumento de la PIC.

El fentanil y el midazolam son frecuentemente utilizados. La infusión con propofol no se recomienda en pacientes pediátricos debido a que se han reportado casos de acidosis metabólica persistente y muerte.<sup>55</sup>

#### Bloqueo neuromuscular

Este disminuye la PIC por descenso de la presión de la vía aérea e intratorácica facilitando las demandas metabólicas al eliminar la contracción del músculo esquelético. El bloqueo neuromuscular se reservará para indicaciones muy específicas como administración de bolos previa analgesia, sedación y posteriormente la relajación.

#### Drenaje del LCR

Si el paciente cuenta con catéter intraventricular para la medición de la PIC puede extraerse con una jeringa estéril un volumen de 2 a 10 ml de LCR (no más de 20 ml en adolescentes).<sup>56</sup>

#### Profilaxis anticonvulsiva

Las convulsiones postraumáticas se clasifican en tempranas si ocurren en los primeros 7 días y tardías después de 7 días. Las convulsiones deben de tratarse de manera inmediata porque aumentan el daño cerebral secundario al aumentar los requerimientos metabólicos de oxígeno, aumentan la PIC, la hipoxia cerebral y la liberación de neurotransmisores. Las guías recomiendan el tratamiento con fenitoina (dosis de 20 mg/kg/día) durante los primeros 7 días para prevenir las convulsiones precoces. No está indicado el tratamiento para evitar las convulsiones tardías.<sup>57</sup>

#### Coma barbitúrico

En los pacientes estables con HIC refractaria al manejo de terapia de primera línea, pueden ser candidatos a infusión continua con barbitúricos; éstos disminuyen el metabolismo cerebral y el consumo de oxígeno. La efectividad de coma por barbitúricos se ha cuestionado, sin embargo existe evidencia de que puede ser benéfico.

La dosis de tiopental en bolo con el fin de disminuir la PIC puede ser de 3-5 mg/kg/dosis y la infusión continua 1-4 mg/kg/hora. El paciente deberá tener una monitorización hemodinámica estrecha.

#### Craniectomía descompresiva

No hay una evidencia suficiente para determinar los beneficios en adultos, sin embargo en los pacientes pediátricos existe una evidencia modesta de la efectividad en este procedimiento. Se reportan mejores resultados en pacientes que reciben craniectomía descompresiva de manera temprana.<sup>58</sup>

Según las guías del 2012, la craniectomía descompresiva con duroplastía, dejando el hueso extirpado fuera del cráneo, puede emplearse en niños con TCE que muestren signos de deterioro neurológico, herniación cerebral o que desarrollen HIC refractaria al tratamiento médico durante las fases precoces.

#### Hipotermia

La hipotermia moderada (32° a 33°C) al comienzo de las primeras 8 horas y durante las siguientes 48 horas se puede considerar como medida para el manejo de la hipertensión intracraneal. Si se decide inducir a hipotermia, el recalentamiento deberá de hacerse de manera controlada incrementando 0.5°C por hora como máximo.

#### Hiperventilación

La hiperventilación profiláctica se deberá de evitar  $\text{PaCO}_2 < 30$  mmHg en las primeras 48 horas después del trauma. Si se decide hiperventilar al paciente como manejo del cráneo hipertensivo refractario se deberá de implementar el neuromonitoreo avanzado (saturación tisular cerebral de oxígeno) para evitar la isquemia cerebral.<sup>60</sup>

#### Corticoesteroides

Los esteroides no están indicados en el trauma de cráneo, no mejoran el pronóstico ni disminuyen la hipertensión intracraneal en trauma severo de cráneo.<sup>61</sup>

#### Glucosa y nutrición

Un adecuado soporte nutricional es fundamental en cualquier paciente críticamente enfermo, el trauma de cráneo severo crea un estado hipermetabólico que no solo se presenta en la fase aguda si no también en la convalecencia.<sup>62</sup>

La hiperglucemia se ha asociado con un pronóstico neurológico desfavorable. Si se presenta la hiperglucemia deberá de tratarse y los umbrales para el manejo son variables, la recomendación es que sea por arriba de 180 mg/dl.

Sin embargo el metabolismo depende de un constante aporte de glucosa y la hipoglucemia favorece al proceso de excitotoxicidad, apoptosis y acumulación de radicales libres

de oxígeno. La neuroglucopenia y las crisis metabólicas se pueden presentar aún en ausencia de hipoglucemia. Por lo que los beneficios potenciales del control estricto de la glucosa solo se han reportado solo en casos selectos de la población pediátrica en estado crítico<sup>63</sup> y las consecuencias graves como hipoglucemia deberán de evaluarse especialmente en caso de pacientes con daño cerebral. El control estricto de la glucosa recientemente se ha estudiado en pacientes adultos con TCE y no se han encontrado muchos beneficios, esto se asoció a un incremento en la frecuencia de hipoglucemia.<sup>64,65</sup>

### Conclusión

La mayor parte del tratamiento en el paciente pediátrico con TCE severo se fundamenta en estudios con una evidencia

Clase III y muy pocos con una tipo II, por lo que uno de las tareas prioritarias en el futuro es fortalecer este tipo de recomendaciones para llevar a cabo estudios que puedan demostrar una eficacia en el manejo y de esta manera mejorar el pronóstico en estos pacientes.

### Referencias bibliográficas

- Wegner A, Céspedes P. Traumatismo encefalocraneano en pediatría. *Rev. Chil. Pediatr* 2011; 82 (3): 175-190.
- Mass AI, Menon DK, Lingsma HF, et al. Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. *J. Neurotrauma*. 2011; 29:32-46.
- Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta, (GA): *Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control*; 2006.
- Marshall LF, Marshall S, Klauber M, Berkum M. J.A new classification of head injury based on computerized tomography. *Neurosurg* 1991; 75: 14-20
- McLean AJ. Brain injury without head impact? In: Bandak AF, Eppinger RH, Ommaya AF, eds. *Traumatic Brain Injury: Bioscience and Mechanics*. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert; 1996; 45-49
- Teasdale G, Mathew P. Mechanism of cerebral concussion, contusion and other effects of head injury. IN: Youmans JR, ed *Neurological Surgery*. 4th ed. New York, NY: WB Saunders; 1996; 1533-1546.
- Blumbergs PC, Scott G, Manavis J, et al. Staining of amyloid precursor to study axonal damage in mild head injury. *Lancet* 1994; 344: 1055-1056
- Willinger R, Taleb L, koop C. Modal and temporal analysis of head mathematical models. In: Bandak AF, Eppinger RH, Ommaya AK, eds. *Traumatic Brain Injury: Bioscience and Mechanics*. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert; 1996; 265-276.
- Obreja C. brain injury biomechanics: diffuse axonal injury and brain concussion. <http://www.nerustaff.org/introen.htm>. Acceso Marzo del 2014
- Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg*. 1998; 89: 507-18.
- Bullock R, Zauner A, Nyseros JS et al. Evidence for prolonged release of excitatory amino acids in severe human head trauma. Relationship to clinical events. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 765: 290-7
- Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci*. 1987; 7: 369-79.
- Faden AI, Demediuk P, Panter SS, et al. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*. 1989; 244: 798-800.
- Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric Oxide synthases: properties and catalytic mecanismo. *Annu Rev Physiol*. 1995; 57: 707-36
- Cherian L, Hlatky R, Robertson CS. Nitric oxide in traumatic brain injury. *Brain Pathol*. 2004; 14: 195-201.
- Hall ED, Detloff MR, Johnson K, et al. Peroxynitrite-mediated protein nitration and lipid peroxidation in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004; 24: 810-23
- Arundine M, Aarts M, Lau A, et al. Vulnerability of central neurons to secondary insults after in vitro mechanical stretch. *J Neurosci*. 2004; 24: 8106-23.
- Xiong Y, Gu Q, Peterson PL, et al. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 1997; 14: 23-34.
- Bernardi P. Modulation of the mitochondrial cyclosporin A-sensitive permeability transition pore by proton electrochemical gradient. Evidence that the pore can be opened by membrane depolarization. *J Biol Chem*. 1992; 267: 8834-9.
- Scorrano L, Petronilli V, Berbarde P. On the voltage dependence of the mitochondria permeability transition pore. A critical appraisal. *J Biol Chem* 1997; 272: 1295-9.
- Kristal BS, Dubinsky JM. Mitochondrial permeability transition in the central nervous system: induction by calcium cycling-dependent and independent pathways. *J Neurochem*. 1997; 69: 524-38.
- White RJ, Reynolds IJ. Mitochondrial depolarization in glutamate-stimulated neurons: an early signal specific to excitotoxin exposure. *J Neurosci*. 1996; 16: 5688-97.
- Singh IN, Sullivan PG, Deng Y, et al. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; 26: 1407-18.
- Buki A, okonkwo DO, Wang KK, et al. Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury. *J Neurosci*. 2000; 20: 2825-34
- Krajewski S, Krejewska M, Ellerby LM, et al. Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 5752-7.
- Robertson, CL. Saraswati M, Fiskum G. Mitochondrial dysfunction early after traumatic brain injury in immature rats. *J Neurochem*. 2007; 101: 1248-57.
- Kagan VE, Bayr HA, Nelikova NA, et al. Cytochrome c / relations in mitochondria: a kiss of death. *Free Radic Biol Med*. 2009; 46: 1439-53.
- Kagan ve, Tyurin VA, Jiang J, et al. Cytochrome c acts a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors. *Nat Chem Biol*. 2005; 1: 223-32
- Huang Y, Wang KK. The calpain family and human disease. *Trends Mol Med*. 2001; 7: 355-62.
- Yamashima T, Tonchev AB, Tsukada T, et al. Sustained calpain activation associated with lysosomal rupture executes necrosis of postischemic CA1 neurons in primates. *Hippocampus*. 2003; 13: 791-800
- De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol*. 1996; 28: 435-92.
- Rink A, Fung KM, Trojanowski JQ, et al. Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat. *AM J Pathol*. 1995; 147: 1575-83.
- Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995; 15: 961-73.
- Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995; 15: 961-73.
- M.W. Greve and B.J. Zink et al. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mont Sinai Journal of medicine* 2009; 76: 97-104.
- Xiong Y, Gu Q, Peterson PL, et al. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 1997; 14: 23-34.
- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al; American Association for Surgery of Trauma; Child Neurology Society, International Society for Pediatric Neurosurgery; International Trauma Anesthesia and Critical Care Society; Society of Critical Care Medicine; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. Chapter 8: Cerebral Perfusion Pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4(3 Suppl): S31-3
- Steiner L, Andrews O: Monitoring the injured brain: IPC and CFB, *Br J Anaesth* 2006; 97: 26-38.
- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al; American Association for Surgery of Trauma; Child Neurology Society, International Society for Pediatric Neurosurgery; International Trauma Anesthesia and Critical Care Society; Society of Critical Care Medicine; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. Chapter 6: Threshold for treatment of intracranial hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (3 Suppl): S25-27.
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. cerebral autorregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990; 2: 161-191.
- Lassen NA. Cerebral Blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 183:238.
- Mansfield R. Severe traumatic brain injuries in children. *Clin Ped Emerg Med* 2007; 8: 156-164
- Gupta, Arun K, Summors, Andrew C. Notes in neuroanesthesia and critical care. eBook collection. Printed on 04/16/2014. PM via Universidad de Guadalajara
- Chestnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe traumatic brain injury. *J Trauma* 1993; 34: 216-22
- Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, et al. The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. *J Pediatr Surg*; 1993; 28: 310-4

46. Henzler D, Cooper D, Cooper DJ, Tramayne AB, et al. Early modifiable factors associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury. A case control study. *Crit Care Med* 2007; 35: 2017-31.
47. American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. 2005. Part 12. Pediatric advanced life support. *Circulation* 2005; 112:IV 167-87
48. Arabi YM, Haddad S, Tamim HM, et al. Mortality reduction after implementing a clinical practice guidelines-based management protocol for severe traumatic brain injury. *J Crit Care* 2010; 25:190-195
49. Martinon C, Blanot S, et al. Emergency tracheal intubation of severely head-injured: changing daily practice after implementation of national guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:65-70
50. Javouhey E, Guerin AC, Martin JL, et al. Management of severely injured children in road accidents in France: impact of the acute care organization on the outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 472-478.
51. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al; American Association for Surgery of Trauma; Child Neurology Society, International Society for Pediatric Neurosurgery; International Trauma Anesthesia and Critical Care Society; Society of Critical Care Medicine; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. Chapter 5: Indications for intracranial pressure monitoring in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4:S19-24
52. Catala-Temprano A, Claret Teruel G, Cambra Lasoasosa FJ, et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure as risk factors in children with traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*. 2007; 107: 389-91.
53. Agbeko RS, Pearson S, Peters MJ, McNamee J. et al; *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(1):e39-47.
54. Sakellariadis N, Oavlou E, Karatzas S, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med*. 2001; 39: 554-9
55. R.T. Mainsfield Severe traumatic brain injuries in children. Severe brain injuries. *Clin Ped Emerg Med* 2007; 8:156-164.
56. Ghajar JBG, Hariri RJ, Patterson RH: improved outcome from traumatic coma using only ventricular cerebrospinal fluid drainage for intracranial pressure control. *Adv Neurosurg* 1993; 21:173-177.
57. Lewis RJ, Yee I, Inkelis SH, et al: Clinical predictors of post-traumatic seizures in children with head trauma. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1114-1118
58. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Sys Rev*. 2006; CD000033.
59. Sahuquillo J, Arikian F: Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Sys Rev* 2006, CD 003983
60. Curry R, Hollingworth W, Ellenbogen RG, et al: Incidence of hypo and hypercarbia in severe traumatic brain injury before and after 2003 pediatric guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:141-146
61. Fanconi S, Klöti J, Meuli M, et al: Dexamethasone therapy and endogenous cortisol production in severe pediatric head injury. *Intensive Care Med* 1988; 14: 163-166.
62. Pepe JL, Barba CA: the metabolic response to acute traumatic brain injury and implications for nutritional support. *J Head Trauma Rehabil* 1999, 14; 462-474
63. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomized controlled study. *Lancet* 2009; 373:547-556.
64. Green DM, O'Phelan KH, Bssin SL, et al. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit Care* 2010; 13:299-306
65. Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial. *J Trauma* 2010, 68: 904-911

## Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino

García-Morales Elisa, Angulo-Castellanos Eusebio, Carrillo-Ruvalcaba Sergio Arturo, López-Varela María Guadalupe, López-Altamirano Danae, Valera-Sarmiento Citlali y Rodríguez-García Ana Isabel.

### Autor para correspondencia

Elisa García-Morales, División de Pediatría, Servicio de Neonatología, OPD, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Calle Tenerías 768, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Teléfono: 39424400 Ext 48019 y 48020.  
Contacto al correo electrónico: isagamor@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** Eficacia, pretérmino, probióticos, seguridad.

**Keywords:** Effectiveness, preterm, probiotics, security.





## Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino

García-Morales E<sup>a</sup>, Angulo-Castellanos E<sup>b</sup>, Carrillo-Ruvalcaba SA<sup>c</sup>, López-Varela MG<sup>c</sup>, López-Altamirano D<sup>c</sup>, Valera-Sarmiento C<sup>c</sup>, Rodríguez-García AI<sup>c</sup>

### Resumen

#### Introducción

La utilización de probióticos surge como una nueva alternativa en la prevención de ciertas patologías y en la mortalidad del recién nacido pretérmino, sin embargo, aún existen dudas de la eficacia y sobre todo de la seguridad de su administración en este grupo tan vulnerable de la población. Se realizó una revisión actualizada de la literatura científica sobre la eficacia y la seguridad de la utilización de los probióticos en el recién nacido pretérmino. La evidencia científica actual puede sustentar en gran medida la eficacia de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrosante neonatal, sepsis neonatal, mortalidad neonatal e intolerancia a la alimentación en el recién nacido pretérmino, sin embargo en relación a la seguridad, aún queda mucho que analizar para futuras investigaciones sobre todo en el recién nacido con peso extremadamente bajo al nacimiento. Se debe realizar una evaluación individualizada y ponderar el riesgo/beneficio de la administración de los probióticos, por ejemplo: al prematuro que carezca de la alimentación con leche humana se le debe considerar como de alto riesgo para desarrollar enterocolitis necrosante neonatal y por lo tanto, candidato a recibir la suplementación con probióticos. Aún quedan dudas por resolver en relación a la mejor cepa a utilizar, dosis y forma de administración, además de la evaluación de resultados a largo plazo, sin embargo, en base a las evidencias científicas actuales, consideramos útil la administración de probióticos en este tipo de pacientes de alto riesgo.

**Palabras clave:** Eficacia, pretérmino, probióticos, seguridad.

## The efficacy and safety of probiotics in premature infants

### Abstract

*The use of probiotics is emerging as a new alternative in the prevention of certain diseases and mortality in premature infants. However, there are still doubts about the effectiveness and most of all, the safety of its administration in this vulnerable population group. Current scientific evidence can greatly support the effectiveness of probiotics in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis, neonatal sepsis, neonatal mortality and feeding intolerance in premature infants. However, in relation to safety there is still much to analyze on future research especially in newborns with extremely low birth weight. We must make an individualized assessment and weigh the risk/benefit of the administration of probiotics, e.g. premature lacking the human milk feeding is to be considered as having high risk of developing neonatal necrotizing enterocolitis and hence, a candidate for probiotic supplementation. There are still unresolved questions regarding the best strain to use, dosage and method of administration, in addition to the assessment of long-term results. However, based on current scientific evidence, we consider the administration of probiotics as useful in this type of high-risk patients.*

**Key words:** Effectiveness, preterm, probiotics, security.

- División de Pediatría, Servicio de Neonatología, OPD, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX. Maestría en Nutrición Humana Orientación Materno Infantil, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, MX.
- División de Pediatría, Servicio de Neonatología, OPD, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.
- División de Pediatría, Servicio de Ucinex, OPD, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

#### Autor para correspondencia

Elisa García Morales, División de Pediatría, Servicio de Neonatología, OPD, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Calle Tenerías 768, Col. El Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Teléfono: 39424400 Ext 48019 y 48020.  
Contacto al correo electrónico: isagamor@yahoo.com.mx

## Introducción

La utilización de probióticos en el recién nacido (RN) se ha convertido en un tema de gran interés desde los años 90 y aunque se les atribuyen múltiples beneficios potenciales para la salud del neonato, sólo algunos se han confirmado mediante ensayos clínicos controlados y aleatorizados.<sup>1</sup>

Si bien se ha revisado la eficacia de los probióticos en los recién nacidos prematuros (RNP) sobre todo en la prevención de enterocolitis necrosante neonatal (ECN)<sup>2,7</sup>, sepsis neonatal<sup>8-10</sup>, mortalidad neonatal<sup>11,12</sup>, mejoría en la alimentación enteral y en el crecimiento de estos pequeños<sup>13,14</sup> aún existen muchas dudas sobre la seguridad de su utilización en este grupo etario tan vulnerable<sup>15-20</sup>, ya que incluso se han documentado casos de sepsis por bacterias consideradas como probióticos en lactantes con antecedentes de prematuridad.<sup>21</sup>

En las últimas dos décadas, también se lograron grandes avances en el cuidado del RNP. La optimización en el control prenatal, la administración de cortico-esteroides en la madre, la modernización de la tecnología para un mejor apoyo ventilatorio, el uso del surfactante exógeno, los cuidados individualizados centrados en el desarrollo, y un mejor cuidado nutricional, han incrementado la supervivencia de éstos pacientes, incluso del recién nacido prematuro extremo (RNPE).<sup>22</sup> A pesar de ello, todavía más de 1 millón de niños mueren cada año debido a complicaciones del nacimiento prematuro. Muchos de los sobrevivientes presentan discapacidades de diversos grados, incluyendo alteraciones en el aprendizaje, problemas visuales y auditivos<sup>23</sup>, con estancias prolongadas en las Unidades de Cuidados

Intensivos Neonatales (UCIN) que les condiciona un sinnúmero de problemas en diferentes aparatos y sistemas que se traducirán en secuelas a corto y a largo plazo.

En relación al aparato digestivo, evidencias recientes sugieren que las alteraciones en la microbiota durante las etapas tempranas de la vida tienen consecuencias inmediatas y mediatas, y que estas consecuencias pueden extenderse a la vida adulta.<sup>24</sup> La patogénesis de enfermedades como asma, alergia, atopia, diabetes tipo I y enfermedad inflamatoria intestinal han sido relacionadas a la colonización intestinal anormal<sup>25</sup>; esto ha conducido a incrementar el interés en el desarrollo de estrategias enfocadas a la manipulación de la colonización bacteriana, incluyendo la administración de probióticos, prebióticos o la combinación de ambos (simbióticos). Estos productos disponibles como medicamentos, alimentos funcionales, suplementos dietéticos o en fórmulas infantiles están ganando popularidad a través del mundo y se está incrementando su utilización en la población pediátrica. Sin embargo, existe incertidumbre en cuanto a la eficacia y la seguridad de su uso, particularmente en neonatos prematuros por lo tanto, revisamos la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los probióticos en la prevención y tratamiento de algunas patologías propias del prematuro. Aunque se restringió el análisis en el lactante prematuro, cierta información relevante fue disponible solo a partir de estudios en otras edades.

## Probióticos

El término probiótico es una palabra relativamente nueva que significa "a favor de la vida" y se utiliza para designar las

Tabla 1. Tipo de microorganismos utilizados como probióticos

<i>Lactobacillus</i> Sps	<i>Bifidobacterium</i> Sps	<i>Streptococcus</i> Sps	<i>Saccharomyces</i> Sps	Otros
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>S. thermophilus</i>	<i>S. boulardii</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. casei (rhamnosus)</i>	<i>B. breve</i>	<i>S. salivarius subsp. hermophilus</i>		<i>Escherichia coli</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. lactis</i>			<i>Enterococcus</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>			<i>Propionibacterium</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. infantis</i>			
<i>L. lactis</i>	<i>B. adolescentis</i>			
<i>L. paracasei</i>				
<i>L. plantarum</i>				
<i>L. reuteri</i>				
<i>L. salivarius</i>				
<i>L. bulgaricus</i>				

Modificada de Gupta V *et al* Indian Journal of Medical Microbiology 2009.

bacterias que tienen efectos beneficiosos para los seres humanos y los animales. En el 2002, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los probióticos como “microorganismos vivos, los cuales, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios en el hospedero”.<sup>26</sup>

### Historia de los probióticos

La observación original de la función positiva desempeñada por algunas bacterias se atribuye a Eli Metchnikoff, ruso galardonado con el premio Nobel por sus trabajos en el Instituto Pasteur en 1900, que afirmó que “la dependencia de los microbios intestinales con respecto a los alimentos hace posible adoptar medidas para modificar la flora de nuestro organismo y sustituir los microbios nocivos por microbios útiles”.

En esa misma época el pediatra francés Henry Tissier observó que los niños con diarrea tenían en sus heces un escaso número de bacterias caracterizadas por una morfología peculiar en forma de Y. Estas bacterias “bífidas” eran, por el contrario, abundantes en los niños sanos. Sugirió la posibilidad de administrar estas bacterias a pacientes con diarrea para facilitar el restablecimiento de una flora intestinal sana.

Las observaciones de Metchnikoff y Tissier resultaron tan atractivas que, inmediatamente después, sus obras científicas fueron objeto de explotación comercial. Lamentablemente, los resultados no siempre fueron positivos y la mayoría de esas observaciones tuvieron un carácter anecdótico. Por

consiguiente se consideró que el concepto de probiótico no estaba demostrado científicamente y durante decenios recibió escasa atención. Sin embargo, en los últimos 20 años la investigación sobre los probióticos ha progresado considerablemente y se han realizado avances notables en la selección y caracterización de cultivos de probióticos.<sup>27</sup>

### Tipo de probióticos

Un microorganismo elegido para su uso en humanos idealmente debe ser: un microorganismo de origen humano, no patogénico, resistente a la destrucción por procesos técnicos y secreciones del tracto gastrointestinal (TGI), capaz de colonizar el TGI, capaz de producir sustancias antimicrobianas, modular la respuesta inmune e influir en las actividades metabólicas humanas. Debe ser poco probable que desarrolle resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados. En estudios más recientes se ha evidenciado que podrían utilizarse probióticos no vivos.<sup>28</sup>

Como microorganismos probióticos se utilizan sobre todo, aunque no exclusivamente, bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus* y ciertas cepas de la levadura *Saccharomyces boulardii* entre otros (Tabla 1).<sup>29,30</sup>

### Microbiota intestinal

La razón para la suplementación con probióticos en los RNP se basa en datos que han demostrado diferencias en el establecimiento de la microbiota intestinal en éstos. La microbiota intestinal en el RNP comparada con la del recién

Tabla 2. Mecanismo de acción y beneficios potenciales de los probióticos en el tracto gastrointestinal/alteración o disbiosis

Mecanismo	Beneficio	Alteración o disbiosis	
		Temprana en el RN	Tardía en la niñez
Reducción de la permeabilidad de la mucosa Incremento en la producción de moco Fortalecimiento de la uniones de estrechez intestinal Inhibición de la translocación bacteriana	Mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa		
Disminución de los niveles de colesterol y lipoproteínas de baja densidad Incremento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad	Metabolismo de nutrientes	ECN	Obesidad
Modulación del crecimiento y de la adherencia de la micro-flora Producción de sustancias tóxicas para bacterias aeróbicas Reducción del pH intra-luminal Exclusión competitiva de bacterias patógenas desde los sitios de unión	Regulación de colonización bacteriana apropiada	Sepsis Diarrea	EII Alergias
Incremento en la producción fecal de IgA Mejora la respuesta de IgA en mucosas Producción de ácidos grasos de cadena corta Incremento en la fagocitosis de los leucocitos sanguíneos	Activación de defensa inmune intestinal	Malnutrición	Asma Síndrome Metabólico
Incremento en la producción de macrófagos y células T de citocinas Incremento en la producción de citocinas anti-inflamatorias Disminución en la producción de citocinas pro-inflamatorias Promoción del perfil de citocinas de Th1			

ECN, enterocolitis necrosante, EII, enfermedad inflamatoria intestinal, IgA, inmunoglobulina A. Modificado de Hickey *et al*, Journal of Pediatrics and Child Health 2012 y Murgas-Torrazza Journal of Perinatology 2011

nacido a término (RNT) presenta un menor número de especies, y es significativamente más tardada la colonización con anaerobios, particularmente bifidobacterias.<sup>31</sup> Otro aspecto importante es que mientras más pequeño es el lactante, mayor es la probabilidad de que reciba antibióticos de amplio espectro y por tiempo prolongado, lo que también contribuye a las diferencias en los patrones de colonización, por lo que se podría considerar que este tipo de pacientes serían los más beneficiados con el uso de probióticos.

#### Funciones de la microbiota intestinal

La flora microbiana del tracto gastrointestinal maduro rebasa varios cientos de especies de microorganismos, los cuales llevan a cabo funciones vitales que incluyen: digestión de nutrientes, regulación del almacenamiento de grasa, metabolismo de componentes endógenos y exógenos, regulación autoinmune y limitación de la colonización con microbios potencialmente patógenos. En el neonato y especialmente en el prematuro, alteraciones en la microbiota conducen a disbiosis y enfermedades en la etapa neonatal, y posteriormente en la infancia (Tabla 2).<sup>28,32</sup>

Las bacterias intestinales juegan un papel clave en el desarrollo temprano del sistema inmune de la mucosa intestinal, en términos de componentes físicos y de función el cual continúa a lo largo de la vida. Las bacterias estimulan el tejido linfóide asociado a intestino (GALT) para producir anticuerpos para patógenos. El sistema inmune reconoce y elimina las bacterias patógenas, pero no reacciona contra las saprofitas lo que da pie a la tolerancia. Esto es importante, sobre todo en enfermedades como la enterocolitis necrosante neonatal (ECN), o la inflamación sistémica asociada con falla orgánica múltiple. La flora intestinal desarrolla un patrón de reconocimiento o de ignorancia selectiva donde las bacterias “viejas amigas” normalmente no causan la activación de esta respuesta inmunológica.<sup>33</sup>

#### Microbiota intestinal en el feto y el recién nacido

Durante el nacimiento y posterior al mismo, las bacterias de la madre y del medio ambiente colonizan el intestino del lactante. En el parto vaginal, el contacto con la flora intestinal y vaginal de la madre es una importante fuente de inicio de colonización del lactante con predominio de *Lactobacillus*, *Prevotella* y otros *Bifidobacterium*. Durante la operación cesárea, no hay contacto directo de la boca del RN con la vulva y la microbiota intestinal está ausente, y bacterias del medio ambiente no derivadas de la madre tienen un rol importante en la colonización intestinal del lactante, el cual tiene una flora menos diversa y una comunidad bacteriana similar a la encontrada en la superficie de la piel dominada por *Staphylococcus* y con una colonización retrasada por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, lo cual podría tener efectos duraderos en el intestino. Datos de investigaciones epidemiológicas sugieren que las enfermedades atópicas, asma, diabetes tipo 1 y alergias alimentarias podrían ser más frecuentes en pacientes obtenidos por operación cesárea que aquellos por parto vaginal. No obstante, cabe resaltar que la mayoría de las madres con cesárea también son tratadas con antibióticos. Estudios en adultos utilizando análisis no basados en cultivos de la microbiota intestinal (microarrays

de DNA ribosomal) muestran que los antibióticos pueden alterar el tracto gastrointestinal por años.<sup>34</sup> La composición de la microbiota entérica en los primeros días de la vida es al parecer un factor importante para adquirir y mantener una buena salud a futuro.

Aunque es una creencia común que el tracto intestinal del feto es estéril, un estudio en el 2008 sugiere que muchos prematuros son expuestos a microbios del líquido amniótico, aún sin una historia de ruptura de membranas o corioamnionitis con cultivo positivo.<sup>35</sup> Se ha detectado DNA microbiano en el meconio, sugiriendo un origen intrauterino. Mshvildadze en el 2010, detectó mediante análisis de secuencia ribosomal 16S secuencias de Citrobacter-like solo en casos con ECN (tres de cuatro) y una frecuencia alta de secuencias de Enterococcus-like en los casos y Klebsiella en los controles.<sup>36</sup> En un estudio previo en el 2009, se determinaron diferencias en patrones microbianos críticos para el desarrollo de ECN, los pacientes con ECN tuvieron menor diversidad, un incremento de Gammaproteobacteria y una disminución en otras especies de bacterias, y habían recibido un alto promedio de antibióticos en días previos.<sup>37</sup> Estos resultados, como otros muchos, sugieren que la ECN se asocia con una falta de diversidad en la microbiota que puede acentuar el impacto de microorganismos dominantes favorecidos por el uso empírico amplio de los antibióticos.<sup>38</sup>

#### Eficacia de probióticos

*Enterocolitis necrosante neonatal*. La enterocolitis necrosante neonatal (ECN) es la enfermedad del tracto gastrointestinal adquirida más grave y más común en los prematuros.<sup>39</sup> Se caracteriza por necrosis de la pared intestinal de diversa longitud y profundidad. La perforación intestinal ocurre en un tercio de los casos de los lactantes afectados.<sup>40</sup> Aunque 5 a 25% de los casos ocurre en RNT, es primariamente una enfermedad del prematuro, sobre todo de los RNP con peso muy bajo al nacimiento (<1500 g).<sup>2</sup> La ECN se categoriza en tres diferentes estadios, con signos clínicos que varían de la intolerancia alimentaria al compromiso cardiovascular severo, coagulopatía y peritonitis con o sin pneumoperitoneo. La incidencia de ECN varía de 2% a 30% entre los países y los centros neonatales.<sup>41,42</sup> Aún no se dilucida la patogénesis de la ECN. En la mayoría de las veces, la ECN representa una interacción compleja de factores que causan lesión a la mucosa. Se especula que la ECN ocurre cuando dos de los siguientes tres eventos patológicos coinciden; isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patógenas y exceso de substrato proteínico en el lumen intestinal. Existe la hipótesis de un vínculo integral entre la disbiosis microbiana, una respuesta inflamatoria exagerada y la ECN desde hace ya una década.<sup>43,44</sup> Los lactantes de peso muy bajo al nacimiento (PMBN) con ECN tienen una mortalidad de entre 20% y 30%.<sup>32</sup> Aproximadamente 27 a 63% de los lactantes afectados requiere intervención quirúrgica.<sup>45</sup> Las estenosis ocurren primariamente en el colon en más de un tercio de los afectados, y se ha reportado un incremento en las complicaciones del uso de la nutrición parenteral total y la hospitalización extensa.<sup>46</sup> También se han documentado alteraciones en el neurodesarrollo entre los lactantes con ECN y sepsis.<sup>47</sup>

Se ha evaluado la eficacia de los probióticos en la prevención de la ECN en diversos estudios prospectivos aleatorizados (Tabla 3).<sup>6,10,11,13,48-52</sup> Llama la atención que son pocos los estudios de este tipo en los Estados Unidos de América (EUA)<sup>14</sup>, quizás porque los productos probióticos en EUA no han sido sujetos de riguroso control de calidad y aprobación de Administración de Drogas y Alimentos (FDA). Se hace evidente también que los casos se evalúan con muy diferentes criterios de ingreso (peso entre 750 g y 2000 g), edad gestacional diferente, tipo y dosis de los probióticos administrados, y de los métodos de administración de la suplementación. A pesar de ello, algunos si reportan diferencias estadísticamente significativas<sup>6,53</sup>, otros solo tendencias hacia la mejoría<sup>11-50</sup> y otros incluso se terminaron antes de lo estipulado por falta de eficacia.<sup>7</sup> En uno de estos estudios se sugieren beneficios potenciales de los probióticos para prevención de ECN, sin embargo, hubo una tendencia hacia una mayor incidencia de sepsis en lactantes que recibieron probióticos<sup>51</sup>, especialmente en los menores de 750 g, lo cual justifica la precaución, a pesar de recientes recomendaciones para el uso rutinario de probióticos basado en un meta-análisis en el 2010.<sup>4</sup>

Alfaleh en el 2013 revisó la evidencia de la eficacia y seguridad de la suplementación con probióticos en prematuros, analizó 19 ensayos aleatorizados que incluyeron más de 2800 prematuros con diferencias en criterios de inclusión, cepa probiótica, riesgo inicial de ECN en el grupo control y calidad del ensayo. La administración enteral de probióticos redujo la incidencia de ECN severa (estadio II-III de la clasificación de Bell) con un riesgo relativo de 0.35 (IC 95% 0.24 a 0.52) y un número necesario a tratar (NNT) de 20. La mayoría de los ensayos incluyó prematuros menores de 1500 g al nacimiento; sin embargo, solo un estudio reportó datos de eficacia sin diferencias estadísticas específicamente en los lactantes más vulnerables (PEBN). Sin embargo, debido a falta de poder, no fue posible establecer una decisión firme.<sup>2</sup> Chelsea Hunter en el 2012 en estudio de cohorte retrospectiva compara la proporción de ECN en RN con peso al nacimiento  $\leq 1000$  g. en base a la introducción de la suplementación con *L. reuteri* DSM 17938 como rutina en su UCIN, por lo que revisa los expedientes de 311 RN, 232 antes de la administración rutinaria de probióticos y 79 posterior a la misma. Reporta en sus resultados que la incidencia de ECN fue significativamente más baja en los RN con la suplementación con *L. reuteri*. La proporción de infecciones por gramnegativos o por hongos no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. No se observaron eventos adversos relacionados a la cepa probiótica.<sup>5</sup> González y González, en el 2013 publican un estudio en donde analizan la eficacia de los probióticos orales en prematuros para intentar responder la pregunta: probióticos orales en Neonatología, ¿sí o no? Seleccionan ocho revisiones sistemáticas (RS) que respondían a la pregunta clínica, publicadas entre el 2007 y el 2012, y encuentran que el riesgo de muerte disminuía significativamente en los grupos de administración de probióticos en todas las RS, con un riesgo relativo (RR) entre 0.40 y 0.56. El riesgo de ECN disminuía significativamente en

los grupos de probióticos en todas las RS, con un RR entre 0.32 y 0.36. El riesgo de sepsis no difería significativamente entre grupos. Ellos concluyen que las ocho RS muestran, de forma consistente, que los probióticos orales ofrecen una prevención potencial en la morbi-mortalidad secundaria a NEC. Sin embargo, que estos datos deben interpretarse con cautela dado que los efectos beneficiosos de los probióticos son específicos de cepa, por lo que, agrupar datos de diferentes cepas puede conllevar a conclusiones erróneas.<sup>54</sup>

**Sepsis neonatal.** Las infecciones nosocomiales son también complicaciones frecuentes en los lactantes con PMBN. Datos de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) demuestran que casi 25% de estos lactantes cursan con al menos uno o más cultivos positivos y 5% tiene cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo en el curso de su hospitalización. La sepsis tardía se asocia con un riesgo incrementado de muerte, morbilidad neonatal y hospitalización prolongada.<sup>55,56</sup>

En el estudio reportado por Alfaleh en el 2013, los datos combinados muestran una tendencia hacia un beneficio en la reducción de la sepsis tardía (RR 0.89, IC 95% 0.77 a 1.03); sin embargo, no alcanza significancia estadística.<sup>2</sup>

**Mortalidad.** La administración de probióticos resultó en una mejoría en el porcentaje de mortalidad (RR 0.55, IC 95% 0.04 a 0.74) con una tendencia hacia el beneficio en mortalidad relacionada a ECN (RR 0.41, IC 95% 0.015 a 1.10)<sup>2</sup>, sin embargo, en varios estudios, al combinar ECN y mortalidad sí se encuentran diferencias significativas como en el estudio de Fernández-Carrocera con RR de 0.39 (IC 95% 0.17 a 0.87).<sup>11</sup>

**Tiempo para alcanzar la alimentación enteral total.** La administración de probióticos acorta el tiempo para alcanzar la alimentación total por aproximadamente 4 días con una diferencia de medias ponderada de -3.96 (IC 95% -4.45 a -3.48).<sup>2</sup>

### Seguridad de los probióticos

Alfaleh y cols en el 2011 reporta el uso de probióticos en prematuros como seguros y bien tolerados<sup>57</sup>, no obstante, existen dudas sobre si estas conclusiones requieren exploración adicional. Desafortunadamente, los datos sobre la seguridad de los probióticos son todavía escasos.

Existe un riesgo teórico de bacteremia secundaria a la administración enteral de cepas probióticas, aunque pocos datos apoyan esta preocupación. Ya se ha reportado que *Bacillus species* administradas como probióticos pueden asociarse con enfermedad invasiva en poblaciones blanco.<sup>58</sup> Infecciones con *Lactobacillus species* en lactantes y niños también han sido reportadas.<sup>59,60</sup> Sin embargo, ninguno de los estudios indica explícitamente el uso de técnicas específicas de cultivo para detectar sepsis causada por organismos probióticos individuales. Desde el 2002, se emitieron guías para la evaluación de probióticos más que nada para enfatizar la necesidad de evaluar completamente la seguridad de los probióticos, en particular el riesgo de infección en sujetos con inmunidad comprometida y sujetos con riesgo de endocarditis.<sup>26</sup>

Un año después en el 2003, La Agencia Francesa para la Seguridad en Alimentos (AFFSA) revisó la seguridad de los probióticos en lactantes. La agencia recomendó por razones

Tabla 3. Eficacia de suplementación oral con probióticos en patologías y mortalidad en recién nacidos pretérmino

Estudio	N	Población	Objetivo	Probióticos	Dosis	RR (IC 95%)	NNT (IC95%)	Comp
Hoyos Colombia 1999 [49]	1237	2040 g en promedio	Incidencia ECN	<i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>	1000 millones 1000 millones (capsulas) cada día durante su EIH en agua estéril	No reportado	No reportado	No
Braga Brasil 2011 [50]	231	750 a 1499 g	Ocurrencia de ECN severa	<i>B. breve</i> <i>L. casei</i>	3.5 x 10 <sup>7</sup> a 3.5 x 10 <sup>9</sup> UFC (3 ml de yakult en leche de banco o solo 3 ml de leche	No reportado mejoría en %	No reportado Aparentemente si diferencias	No
Bin Nun e Israel 2005 [6]	145	PN ≤ 1500 g	Reducción incidencia y severidad ECN	<i>B. infantis</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B bifidum</i>	109 UFC/d con leche humana y/o fórmula	0.3 (0.07 0.8)	9 (5 39)	No
Sari Turquía 2011 [51]	221	<1500 g <33 seg	Incidencia y severidad de ECN	<i>L. sporogenes</i>	350 000 000 UCF en 1ml leche o fórmula	No reportado	No diferencias significativas	No
Dani Italia 2002 [52]	585	PN <1500 g o <33 seg	Incidencia infecciones tracto urinario, sepsis bacteriana y ECN	LGG	6x10 <sup>9</sup> UFC una vez diariamente con fórmula	0.5 (0.15 1.6)	No significativo	
Lin Taiwan 2008 [53]	367	PN <1500 g	Prevención ECN	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	125 mg/kg, por dosis dos veces al día; con leche humana	0.2 (0.05 0.8)	24 (12 142)	No se observaron sepsis, flatulencia o diarrea
Fernández-Carrocerá México 2013 [13]	150	PN ≤ 1500 g	Prevención ECN	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>lactobacillus rhamnosus</i> , <i>lactobacillus casei</i> , <i>lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>S. thermophilus</i>	1.0x 10 <sup>9</sup> UFC/g 4.4 x 10 <sup>8</sup> UFC/g 1.0x 10 <sup>9</sup> UFC/g 1.76 x 10 <sup>8</sup> UFC/g 2.76 x10 <sup>7</sup> UFC/g 6.6 x 10 <sup>5</sup> UFC/g	0.54 (0.21 1.39)	No reportado	No

Tabla 3. continuación

Rougé Francia 2009 [11]	94	< 1500 g < 32 seg	Tolerancia alimentación enteral	<i>Bifidobacteriu m longum BB536</i> <i>Lactobacillus rhamnosus GG; BB536- LGG</i>	108 UFC 108 UFC Maltodextrin a Leche de banco Fórmula			No pero el estudio se detuvo por falta de efecto
Al-Hosni USA 2010 [10]	101	501 a 1000 g AGA	Mejoría crecimiento tolerancia oral Mortalidad	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacteriu m infantis</i>	500 millones UCF 500 millones UFC 0.5ml leche/día	0.77 (0.18 3.25)	No reportado	No diferen cias signific ativas
Mihastch Alemania 2010 [54]	183	< 1500 g <30 seg	Incidencia infección nosocomial	<i>Bifidobacteriu m lactis</i>	6 x 2.0 x 10 UFC/kg/d, 12 billones UFC/kg/d	0.94 (0.61 1.45)		No

ECN, enterocolitis necrosante neonatal, PN, peso al nacimiento, EIH, estancia intra-hospitalaria, RR, riesgo relativo, NNT, número necesario a tratar, seg; semanas d edad gestacional, UFC; unidades formadoras de colonias.

de seguridad que los probióticos no deberían administrarse a pacientes inmunocomprometidos o lactantes prematuros.<sup>61</sup>

Los miembros del comité Científico en Alimentos de la Comisión Europea también comentaron sobre el uso de bacterias probióticas en productos alimenticios para lactantes. Recomiendan que las fórmulas infantiles con microorganismos probióticos deben ser comercializadas solo si los beneficios y la seguridad han sido evaluados de acuerdo a los principios reglamentados por el mismo comité.<sup>62</sup>

En la revisión efectuada por Alfaleh en el 2013, reporta que casi todos los pacientes que se presentan con sepsis por microorganismo probiótico tienen condiciones subyacentes que les predisponen a infección, por ejemplo, defectos de estructura cardíaca, o catéteres permanentes en caso de sepsis. En muchos casos de infección, el organismo parece haberse originado de la microflora propia del paciente. En un limitado número de casos, el organismo pudo haberse relacionado al consumo de un producto probiótico comercial conteniendo *L. rhamnosus*<sup>63-65</sup>, *Saccharomyces*<sup>66</sup> y *Bacillus*.<sup>67,68</sup> En estos pacientes también había serias condiciones subyacentes. Casos de infección con *Bifidobacterium* durante la suplementación no han sido reportados.

No se ha reportado bacteremia asociada con probióticos administrados vía enteral en todos los ensayos que incluyeron prematuros.<sup>2</sup> En un estudio realizado en el 2011 en dos unidades neonatales italiana, no hubo aislamiento de *Lactobacillus species* en más de 5000 cultivos de vigilancia. Los autores no reportaron efectos adversos mayores o atribuibles a intolerancia a probióticos a pesar de la administración de más de 17,000 dosis de *Lactobacillus*.<sup>69</sup> Los probióticos teóricamente también podrían tener efectos en la actividad metabólica deletérea, estimulación inmune excesiva, y transferencia génica<sup>70</sup>, sin embargo, hasta el momento no existen reportes sobre éstos con las cepas de probióticos

actualmente en uso. La Asociación Europea de Pediatría Gastroenterología Nutrición y Hepatología (ESPHGAN) concluye que los probióticos actualmente utilizados en ensayos clínicos podrían ser considerados generalmente como seguros. Sin embargo, es necesaria la vigilancia de posibles efectos adversos, tales como infección en grupos de alto riesgo.<sup>71</sup>

Este tema ha sido ampliamente discutido entre los expertos y ha resultado en dos escuelas de pensamiento. La primera sugiere esperar hasta tener datos más precisos de eficacia y seguridad en los lactantes con PEBN además de la determinación de la preparación más efectiva y la dosis a utilizar.<sup>15-20</sup>

La segunda está a favor del cambio de práctica en base en la reducción significativa de ECN severa y todas las causas de mortalidad. Este grupo cree que el retraso en la adopción de este tratamiento efectivo traerá consecuencias serias<sup>4,5,6,11,12,13</sup>, incluso Alfaleh<sup>72</sup> en el 2011, piensa que en base a la evidencia disponible para el uso de probióticos en los prematuros, el número de lactantes incluidos, y lo estrecho del intervalo de confianza, es justificado un cambio en la práctica en esta etapa y que los padres de los lactantes prematuros debieran ser informados de la evidencia actual si continúan los ensayos controlados con placebo.

## Conclusiones

Son evidentes los efectos benéficos de algunos probióticos, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar cuáles probióticos son apropiados para tal o cual enfermedad o población neonatal así como el determinar la dosis apropiada y seguridad (a corto y largo plazo) en el neonato. Es pertinente realizar las investigaciones con criterios de inclusión más estrechos tanto en las características de los

pacientes asignados como en los métodos de la suplementación con probióticos, ya que existen muy pocos estudios en menores de 1000 g.

Aunque la manipulación de la ecología microbiana intestinal representa una intervención terapéutica promisoriosa para varias enfermedades, también puede estar presente el potencial de daño. A pesar de los progresos hechos en el cuidado del recién nacido, y especialmente en el cuidado de los pacientes enfermos, se necesitan más estudios para entender los efectos de las intervenciones terapéuticas en la microbiota intestinal, sobre todo aquellos a largo plazo. Por lo que independientemente de la utilización o no de probióticos, se debe hacer énfasis en la administración no rutinaria de antibióticos en el recién nacido prematuro, y en caso de ser necesaria la utilización de los mismos documentar el más adecuado y en el menor tiempo posible. De igual manera, se debe tener especial cuidado en el uso rutinario de componentes bioactivos como lo son los prebióticos y los probióticos.

### Referencias bibliográficas

- Szajewska H, Makrides M. Is Early Nutrition Related to Short-Term Health and Long-Term Outcome? *Ann Nutr Metab* 2011; 58(Suppl 1): 38-48.
- AlFaleh K, Anabrees J. Efficacy and safety of probiotics in preterm infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2013; (6): 1-9.
- Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192-196.
- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921-930.
- Hunter C, Dimaguila MAVT, Gal P, Wimmer Jr JE, Ransom JL, Carlos RQ et al. Effect of routine probiotic, lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams. A sequential analysis. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 142.
- Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology* 2010; 32: 253-259.
- Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1828-35.
- Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, and Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002; 82(2): 103-8.
- Millar M, Wilks M, Fleming P and Costeloe K. Should the use of probiotics in the preterm be routine? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97: F70-F74.
- Garland SM, Tobin JM, Pirotta M, Tabrizi N, Opie G, Donath S et al. The ProPrems trial: investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 210.
- Fernández-Carrocerá LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, Gallardo-Sarmiento RB, García-Pérez CS, Montaña-Rodríguez R et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013; 98: F5-F9.
- Tarnow-Mordi WO, Wikilson D, Trivedi A, Brok Jesper. Probiotics Reduce All-Cause Mortality and Necrotizing Enterocolitis: It Is Time to Change Practice. *Pediatrics* 2010; 125: 1068.
- Hickey L, Jacobs SE, Garland SM on behalf of the proprems Study Group. Probiotics in neonatology. *Journal of Pediatrics and Child Health* 2012; 48: 777-783.
- Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology* 2010; 32: 253-259.
- Millar M, Wilks M, Fleming P, Costeloe K. Should the use of probiotics in the preterm to be routine? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97: F70-F74.
- Garland SM, Jacobs SE, Tobin JM on behalf of the Proprems study group. A Cautionary Note on Instituting Probiotics Into Routine Clinical Care for premature Infants. *Pediatrics* 2010; 126:e741.
- Guthmann F and Bühner C. Routine probiotics in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011; 96: F311-F312.
- Neu J, Shuster J. Non administration of Routine probiotics Unethical-Really? *Pediatrics* 2010; 126: e740.
- Soll RF. Probiotics: Are We Ready for Routine Use? *Pediatrics* 2010; 125: 1071.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal Diseases in children: Hard and Not-So-Hard Evidence of Efficacy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 42: 454-475.
- Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. Clinical perinatal/Neonatal case presentation. *Lactobacillus acidophilus* Sepsis in a Neonate. *Journal of Perinatology* 2001; 21: 258-260.
- Riley K, Roth S, Sellwood M, Wyatt JS. Survival and neurodevelopmental morbidity at 1 year of age following extremely preterm delivery over a 20-year period: a single centre cohort study. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 159-165.
- OMS. Nacidos Demasiado Pronto. Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros. [www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoooon\\_excsum\\_es.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoooon_excsum_es.pdf)
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971-11975.
- Blakely JL, Lubitz L, Barnes GL, et al. Development of gut colonization in pre-term neonates. *J Med Microbiol* 1982; 15: 519-529.
- Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Joint FAO/WHO Working Group Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada 2002.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Probióticos en los alimentos. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. 2006. [ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s00](http://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s00).
- De Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. *Adv Biochem Engin/Biotechnol*. 2008; (111): 1-66.
- Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2009; 27(3): 202-9.
- Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *Journal of Perinatology* 2011; 31: S29-S34.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010; 5: e9836.
- Gewolb JH, Schwalbe RS, Taciak VL et al. Stool microflora in extremely low birth-weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 80: F167-F163.
- Rook GA. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 70-79.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010; 5: e9836.
- DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE* 2008; 3: 33056.
- Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr* 2010; 156: 20-25.
- Wang Y, Hoening JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 2009; 3: 944-954.

Se debe realizar una evaluación individualizada y ponderar el riesgo/beneficio de la administración de los probióticos, por ejemplo: al prematuro que carezca de la alimentación con leche humana se le debe considerar como de alto riesgo para desarrollar enterocolitis necrosante neonatal y por lo tanto, candidato a recibir la suplementación con probióticos.

Pese a las dudas por resolver en relación a la mejor cepa a utilizar, dosis y forma de administración, además de la evaluación de resultados a largo plazo y en base a las evidencias científicas actuales, consideramos útil la administración dirigida de probióticos en este tipo de pacientes de alto riesgo.

### Conflicto de intereses

Los autores no tenemos ningún conflicto de interés potencial o actual relevante en los tópicos descritos en este manuscrito.



38. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ et al. NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123(1): 58-66.
39. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 449-59.
40. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: An overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 349-55.
41. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sá FP, Rullo VE, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 18-24.
42. Prada SJ, Palomino GA, Sierra YS and Millan FR. Enterocolitis necrozante. *MedUNAB* 2008; 11: 37-44.
43. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, Mai V. Intestinal Microbial Ecology and Environmental Factors Affecting Necrotizing Enterocolitis. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e83304. doi:10.1371/journal.pone.0083304.
44. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001; 15: 1398-1403.
45. Caplan MS. Probiotics and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* 2009; 29: S2-S6.
46. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002; 109: 423-8.
47. Stoll BJ, Hansen NI, ms-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292: 2357-65.
48. Hoyos AB. Reduced Incidence of Necrotizing Enterocolitis Associated with Enteral Administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an Intensive Care Unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197-202.
49. Braga TD, Pontes-da Silva GA, Cabral PI and de Carballo M. Efficacy of *Bifidobacterium brev* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *A J Clin Nutr* 2011; 93: 81-6.
50. Sari FN, Diznar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N and Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth infants: a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011; 65: 434-439.
51. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI et al. Oral probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2008; 122: 693.
52. Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the Incidence of Nosocomial Infections in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology* 2010; 98: 156-163.
53. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80.
54. González-deDios J y González-Muñoz M. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro; to NEC o not to Nec?, ésta es la pregunta. *Nutr Hosp* 2013; 28(6): 2115-2123.
55. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
56. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *New Engl J Med* 2002; 347: 240-7.
57. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(3): CD005496.
58. Richard V, Van der Auwera AP, Snoeck R, Daneau D, Meunier F. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 783-5.
59. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 465S-70S.
60. Sharpe ME, Hill LR, Lapage SP. Pathogenic *Lactobacilli*. *J Med Microbiol* 1973; 6: 281-6.
61. Thompson C, McCarter Y, Krause PJ, et al. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol* 2001; 21: 258-60.
62. AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Alimentation Infantile et Modification de la Flore Intestinale (working document) 2003.
63. Scientific Committee on Food. European Commission. Health and Consumer Protection Directorate-General. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulas and Follow-up Formulas 2003.
64. Sharpe ME, Hill LR, Lapage SP. Pathogenic *Lactobacilli*. *J Med Microbiol* 1973; 6: 281-6.
65. Thompson C, McCarter Y, Krause PJ, et al. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol* 2001; 21: 258-60.
66. Brook I. Isolation of non-spore-forming anaerobic rods from infections in children. *J Med Microbiol* 1996; 45: 21-6.
67. Thompson C, McCarter Y, Krause PJ, et al. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol* 2001; 21: 258-60.
68. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 16-20.
69. Spinosa MR, Wallet F, Courcol RJ et al. The trouble in tracing opportunistic pathogens: Cholangitis due to *Bacillus* in a French hospital caused by a strain related to an Italian probiotic? *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12: 99-101.
70. Oggioni MR, Pozzi G, Balensin PE et al. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 325-6.
71. Manzoni P, Lista G, Gallo E, et al. Routine *Lactobacillus rhamnosus GG* administration in VLBW infants: A retrospective, 6-year cohort study. *Early Hum Dev* 2011; 87(Suppl1): S35-S8.
72. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scand J Nutr* 2001; 45: 22-4.
73. ESPGAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(4).
74. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(3): CD005496.

## **Necrosis grasa en un Recién Nacido. Reporte de un caso.**

De la Torre-Gutiérrez Martha, Padilla-Muñoz Horacio, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel, Castillo-Villarruel Francisco, Angulo-Castellanos Eusebio, Campos-Sierra Alberto, Barrera-Sánchez Francisco Javier, Stanley-Lucero María Alejandra, Alfaro-Castellanos Denisse Estefanía, García-Magdaleno Paulina Esthela y Pérez-Gómez Héctor Raúl.

### **Autor para correspondencia**

Martha De la Torre-Gutiérrez, Servicio de UCINEX, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: marthadelatorre90@gmail.com

**Palabras clave:** Necrosis grasa, paniculitis, recién nacido.

**Keywords:** Fat necrosis, panniculitis, newborn.



## Necrosis grasa en un recién nacido Reporte de un caso

De la Torre-Gutiérrez M<sup>a</sup>, Padilla-Muñoz H<sup>b</sup>, Pérez Rulfo-Ibarra D<sup>b</sup>, Castillo-Villarruel F<sup>c</sup>, Angulo-Castellanos E<sup>d</sup>, Campos-Sierra A<sup>e</sup>, Barrera-Sánchez FJ<sup>f</sup>, Stanley-Lucero MA<sup>e</sup>, Alfaro-Castellanos DE<sup>e</sup>, García-Magdaleno PE<sup>e</sup>, Pérez-Gómez HR<sup>g</sup>

### Resumen

La necrosis grasa subcutánea del recién nacido es una panniculitis lobulillar transitoria que puede ser inducida por hipoxemia subcutánea y necrosis de adipocitos. Las lesiones suelen manifestarse en las dos primeras semanas de vida, pueden ser únicas o múltiples y presentarse como nódulos hipodérmicos indurados de superficie lobulada que tienden a aparecer en las áreas que poseen almohadillas adiposas. Se presenta el caso de un recién nacido femenino de 10 días de edad, que presenta a los 6 días de vida nódulos eritemato-violáceos, bien definidos en hombros y miembros superiores e inferiores, no dolorosas, no hipertérmicas. Se realizó biopsia de un nódulo del brazo reportándose necrosis adiposa con detritus celulares, depósitos cálcicos, infiltrado linfohistiocitario y células adiposas maduras residuales; no se identifican microorganismos ni granulomas y no existen datos que sugieran malignidad. Favorablemente, nuestro paciente presentó una evolución satisfactoria, con resolución espontánea de las lesiones y sin presentar complicaciones.

**Palabras clave:** *Necrosis grasa, panniculitis, recién nacido.*

## Fat necrosis in a newborn. Case Report

### Abstract

*Subcutaneous fat necrosis in the newborn is a transitory lobular panniculitis that might be induced by cutaneous hypoxemia and adipocyte necrosis. The lesions usually manifest within the first two weeks of age, could be unique or multiple and present as indurated hypodermic nodules with lobular surface that tend to appear in the areas possessing adipose cushions. This is a case of a 10-days-old female newborn who presented at the six days of age erythematous-violet nodules, defined on shoulders and both upper and lower limbs, not painful, not hyperthermal. We carried out a biopsy in the left arm's nodule reporting fat necrosis with cell detritus, calcium deposits, lymphohistiocytic infiltrate and mature residual adipose cells. Neither microorganisms nor granulomas were identified and there is no data suggesting malignity. Favorably, our patient presented a satisfactory evolution, with spontaneous resolution to lesions and without presenting complications.*

**Key words:** *Fat necrosis, panniculitis, newborn.*

- a. Servicio de UCINEX, División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
- b. División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
- c. Servicio de Cutaneopediatría, División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
- d. Servicio de Neonatología, División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
- e. Medicina Interna Pediatría, División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
- f. Salud Pública, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.
- g. Dirección General, OPD Hospital Civil de Guadalajara.

#### Autor para correspondencia

Martha De la Torre Gutiérrez. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, Colonia el Retiro, Guadalajara Jalisco. Contacto al correo electrónico: marthadelatorrego@gmail.com

## Introducción

La necrosis grasa subcutánea (NGS) del recién nacido es una paniculitis lobulillar transitoria, de carácter autolimitado, que aparece en las primeras semanas de vida en neonatos a término y posttérmino. Su patogenia es desconocida, pero la principal hipótesis plantea que condiciones locales o sistémicas pueden inducir hipoxemia subcutánea y necrosis de adipocito, sin otra enfermedad de base. La piel que los cubre suele tener una coloración eritematosa o violácea y el estado general del paciente habitualmente es bueno, se relaciona con una lesión isquémica secundaria a situaciones de estrés en el periodo neonatal como traumatismos obstétricos, asfixia intrauterina e hipotermia.<sup>1</sup>

Las lesiones suelen manifestarse en las dos primeras semanas de vida y pueden ser únicas o múltiples y presentarse como nódulos hipodérmicos indurados de superficie lobulada que tienden a aparecer en las áreas que poseen almohadillas adiposas.<sup>2</sup>

## Presentación del caso

Se trata de un recién nacido femenino de 10 días de vida, que presenta a los 6 días de edad nódulos eritemato-violáceos, bien definidos en hombros y miembros superiores e inferiores, no dolorosas, no calientes. Ausencia de otros síntomas asociados. Hija de madre de 29 años, sana, toxicomanías negadas. Producto de la segunda gesta, a término, adecuado para la edad gestacional, con un peso al nacer de 3 400 Kg, se ignora puntaje Apgar, solo se refiere que no hay llanto espontáneo al nacimiento y que requiere de maniobras de reanimación con orointubación por aproximadamente 5 minutos. Es obtenido por cesárea debido a oligohidramnios severo, presentó sufrimiento fetal agudo requiriendo hospitalización, es dada de alta al tercer día aparentemente sana, con receta por gentamicina por 3 días.

A la exploración física se encuentra recién nacido femenino en buen estado general con peso de 3,400 gr, frecuencia cardíaca 150 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 48 por minuto. Temperatura 36.5 °C, activa y reactiva, con llanto energético y succión adecuada. Presenta nódulos eritemato-violáceos, de consistencia dura en espalda, hombros y brazos, piernas y glúteos (Figura 1).

Se realiza biometría hemática, calcemia y pruebas de función hepática que resultaron dentro de parámetros normales.

Se realizó biopsia de un nódulo del brazo que reporta necrosis adiposa con detritus celulares, depósitos cálcicos, infiltrado linfohistiocitario y células adiposas maduras residuales; no se identifican microorganismos ni granulomas y no existen datos que sugieran malignidad (Figura 2). La paciente evoluciona favorablemente tres semanas después de



Figura 1. Recién nacido que presenta nódulos eritemato-violáceos, de consistencia dura gomosa bien delimitada en espalda, hombros y brazos, piernas y glúteos.

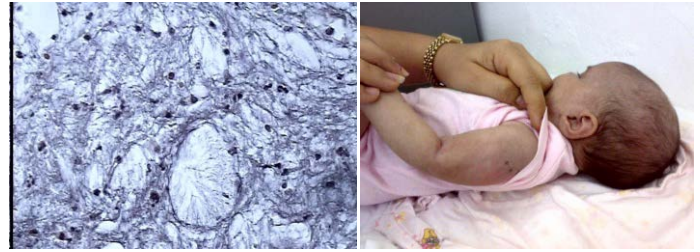


Figura 2. Necrosis de adipocitos e infiltrado Linfohistiocitario con células gigantes multinucleadas RN femenino 1 mes, con resolución espontánea de la necrosis grasa.

la aparición de las lesiones, éstas empiezan a involucionar.

## Discusión

La necrosis grasa del recién nacido es una afección poco frecuente, que afecta al tejido adiposo y que se desarrolla durante las primeras semanas de vida a recién nacidos de término y posttérmino. Es de curso benigno y auto limitado.<sup>3</sup> Se desconoce su etiología, postulándose factores fetales como defecto primario en la grasa subcutánea, traumatismo del parto, hipoxia perinatal, anemia, trombocitos y factores maternos como diabetes gestacional, preeclampsia, uso de cocaína entre otras. Nuestro paciente fue un recién nacido de término, con antecedentes de oligohidramnios materno e hipoxia del recién nacido. Una posibilidad sería un estado de hipoperfusión periférica con reacción inflamatoria lo que llevaría a presentar necrosis y precipitación de las células grasas. Las lesiones comenzaron a manifestarse dentro de la primera semana de vida como las que característicamente se describen en este cuadro: nódulos eritemato-violáceos de consistencia duro-elástica, única o múltiple, en dorso, hombros, glúteos, brazos, muslos y mejillas, que evolucionan espontáneamente hacia la regresión.

Para el abordaje clínico es importante tomar en cuenta las lesiones cutáneas ya que presentan una evolución limitada a las primeras semanas o meses de vida y no requieren tratamiento. En un neonato con alteraciones del tejido graso deben considerarse como diagnósticos diferenciales: el eritema toxico del recién nacido, la melanosis pustulosa neonatal transitoria, el acné neonatal, la milia y miliaria, acropustulosis del lactante, foliculitis pustulosa eosinofílica, esclerema neonatorum y necrosis de la grasa subcutánea, entre otros.<sup>4</sup> El diagnóstico se sospechó en base a los antecedentes perinatales y al cuadro clínico, se confirmó con el estudio anatomopatológico que demostró una paniculitis sin vasculitis consistente con necrosis grasa del recién nacido. Favorablemente, nuestro paciente presentó una evolución satisfactoria, con resolución espontánea de las lesiones y sin presentar complicaciones.

## Referencias bibliográficas

1. Avayú H, Rodríguez C, Wortsman C, Corredoira S, Serman V, Strauch BG, et al. Necrosis grasa del recién nacido: a propósito de un caso. ... s.l. : *Rev Chil Pediatr*, 2009; 80: 60-64.
2. J., Cuervo. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido. Re. *Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires*. 2002;44:196.
3. Thao Tran J, Sheth A: Complications of Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 257-61. .
4. Anderson DR, Narla LD, Dunn NL.: Subcutaneous fat necrosis of the newborn. s.l. : *Pediatr Radiol*; 29: 794-6, 1999.

## Síndrome de CACH: ataxia infantil con hipomielinización encefálica

Márquez-Palacios Rosa Elizabeth, Castellanos-Ayala Gabriela, Gómez-Garza Gilberto y Dávila-Gutiérrez Guillermo.

### Autor para correspondencia

Rosa Elizabeth Márquez-Palacios, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, MX. C.P. 44280.

Contacto al correo electrónico: [drarosamarquez@gmail.com](mailto:drarosamarquez@gmail.com)

**Palabras clave:** Leucoencefalopatía evanescente, síndrome de CACH, leucodistrofia, leucoencefalopatía.

**Keywords:** Leukoencephalopathy with vanishing white matter, CACH syndrome, leukodystrophy, leucoencephalopathy.



## Síndrome de CACH: ataxia infantil con hipomielinización encefálica

Márquez-Palacios RE<sup>a</sup>, Castellanos-Ayala G<sup>b</sup>, Gómez-Garza G<sup>c</sup>, Dávila-Gutiérrez G<sup>d</sup>

### Resumen

Comprendidas entre las leucoencefalopatías, las leucodistrofias son un grupo de enfermedades neurodegenerativas frecuentes en pediatría; sin embargo existen algunas leucodistrofias infrecuentes que han sido recientemente descritas como el Síndrome de CACH. Informamos el primer caso de Síndrome de CACH en una lactante mexicana de 1 año 2 meses con un desarrollo neurológico normal hasta el inicio de su padecimiento actual, que comenzó después de un proceso infeccioso y manifestado con el tiempo: irritabilidad, ataxia, disminución de agudeza visual y espasticidad. La Resonancia Magnética Cerebral demostró la leucoencefalopatía difusa y evanescente. Durante su estudio otras entidades fueron descartadas. El síndrome de CACH es una de las nuevas leucodistrofias, su diagnóstico se basa en la evolución clínica, imágenes características y el estudio molecular, con un patrón de herencia autosómico recesivo y no tiene un tratamiento específico. En un futuro cercano los estudios genéticos permitirán reconocer los diferentes fenotipos-genotipos, facilitando su diagnóstico oportuno para brindar una terapia génica.

**Palabras clave:** *Leucoencefalopatía evanescente, síndrome de CACH, leucodistrofia, leucoencefalopatía.*

## Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination (CACH)

### Abstract

*Among the leukoencephalopathies, the leukodystrophies are a group of neurodegenerative diseases common in pediatrics. However, there are some rare leukodystrophies that have recently been described as CACH Syndrome. We report the first case of CACH syndrome in a Mexican 1-year and 2-month old infant with abnormal neurological development until the onset of his current condition, which started after an infection eventually manifested irritability, ataxia, decreased visual acuity and spasticity. The brain MRI showed diffuse and evanescent leukoencephalopathy. During his study other entities were discarded. CACH syndrome is one of the new leukodystrophies, its diagnosis is based on clinical evolution, characteristic images and molecular study, with an autosomal recessive inheritance pattern and unspecified treatment. In the near future, genetic studies will allow recognizing the different phenotypes, genotypes, facilitating a timely diagnosis to provide gene therapy.*

**Key words:** *Leucoencephalopathy with vanishing white matter, CACH syndrome, leukodystrophy, leucoencephalopathy*

a. Servicio de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Servicio de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría, DF, MX.

c. Servicio de Radiología. Instituto Nacional de Pediatría, DF, MX.

d. Servicio de Neurología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, DF, MX.

#### Autor para correspondencia

Rosa Elizabeth Márquez Palacios.  
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde,  
Hospital 278, Col. El Retiro. Guadalajara,  
MX. C.P. 44280.

Contacto al correo electrónico:  
drarosamarquez@gmail.com

## Introducción

El término “leucodistrofia” se emplea para definir la pérdida de sustancia blanca del encefalo que ocurre cuando la mielina no está normalmente formada.<sup>1</sup> El concepto fue introducido por Bielschowski y Henneberg en 1928 y hasta la actualidad se sigue empleando en la mayoría de los textos y revistas dentro del contexto de las leucoencefalopatías, las enfermedades neurodegenerativas o las enfermedades metabólicas. Así, a pesar de que el enfoque inicial es diferente, la conclusión es la misma, las leucodistrofias son enfermedades heredo-metabólicas que causan la pérdida progresiva de la mielina y que se manifiestan como un síndrome de deterioro neurológico progresivo que inicia con discapacidades motoras. La pérdida de las habilidades previamente adquiridas se presenta con una progresión variable en el tiempo y en los casos graves se manifiestan como una devastación neurológica.<sup>1,16</sup>

El término “leucoencefalopatía” se emplea cuando existe retraso en la mielinización, dismielinización, demielinización o la combinación de estas.<sup>2</sup>

La mielina es una lipoproteína constituida por un sistema de bicapas fosfolípicas formadas por esfingolípido y es sintetizada por las células de Schwann. El 30% de las proteínas de la mielina corresponde a la proteína básica y la proteolípida y un 70% se conforma por lípidos: colesterol, fosfolípidos y glicolípidos. Es el componente principal de la sustancia blanca del encefalo, médula espinal y de los nervios periféricos, envuelve de una forma espiral a los axones de las neuronas en los seres vertebrados, permitiendo una mejor y más rápida transmisión de los impulsos nerviosos a través de los nodos de Ranvier ricos en canales de sodio. La pérdida de la mielina disminuye la velocidad de conducción y la amplitud del potencial de acción, desestabilizando la estructura molecular del citoesqueleto axonal.<sup>3</sup>

El síndrome de ataxia infantil con hipomielinización del cerebro (Síndrome de CACH) se informó por Schiffman en 1992.<sup>4</sup> El síndrome, es causado por mutaciones de alguna de las 5 subunidades del factor de inicio de la traducción el F2B (mutación eucariótica relacionada con leucodistrofias). Se hereda en forma autosómica recesiva<sup>5</sup> y en ocasiones en forma autosómica dominante.<sup>6,10</sup>

La mayoría de los informes sobre esta patología son en pacientes caucásicos.<sup>7</sup> El fenotipo más común inicia entre 1 y 5 años de edad, en niños con un neurodesarrollo normal, hasta el inicio del padecimiento.<sup>5</sup>

Los criterios diagnósticos del síndrome de CACH (SCACH) son:

1. Desarrollo psicomotor previo normal o discretamente retrasado.
2. Inicio en la infancia temprana con aparición de un síndrome cerebeloso y piramidal, seguido de atrofia óptica, epilepsia, signos de disfunción del tallo cerebral, con preservación relativa de las funciones cognitivas.
3. Curso crónico progresivo con agravaciones episódicas a menudo desencadenadas por traumatismos craneales leves o por cuadros febriles motivados por infecciones banales.
4. Resonancia magnética cerebral (RMC) demostrando una afectación precoz, difusa y simétrica de la sustancia

blanca de los hemisferios cerebrales, con la presencia de cavidades en las que la intensidad de la señal es similar a la del líquido cefalorraquídeo (LCR) en todas las secuencias. El espectro protónico en estas zonas es también parecido al del LCR, con disminución de los metabólicos normales.<sup>8</sup>

## Presentación de caso

Se trata de lactante femenino de 1 año 2 meses de edad que inicia su padecimiento al 1 año un mes de vida. Originarios de Tláhuac, Distrito Federal, padres sanos no consanguíneos ni endogámicos y un hermano sano. Producto de la segunda gestación, con control prenatal desde el primer trimestre, con ingesta de ácido fólico y fumarato ferroso. Durante el embarazo la madre curso con infecciones de vías urinarias en el 1o, 2o y 8vo mes, siendo tratada con medicamento no especificado.

Al 8vo mes de la gestación se agrega enfermedad hipertensiva del embarazo que fue tratada con hidralazina y furosemida, sin mejoría. Parto a término, obtenida mediante intervención cesárea urgente, sin complicaciones, por preeclampsia severa, con un peso al nacimiento de 2600 g, talla de 49 cm, desconociéndose el Apgar. Sin complicaciones perinatales. Desarrollo sicomotor: fijó la mirada a los 2 meses, seguimiento visual a los 2 meses, sonrisa social a los 3 meses, sostén cefálico a los 3 meses, gateo a los 6 meses, sedestación al 4to mes, bipedestación a los 9 meses, deambulacion asistida a los 11 meses, pinza gruesa a los 8 meses, balbuceo a los 7 meses, monosílabos a los 9 meses. Nunca logró la marcha independiente, ni pronunciar palabras. Su esquema de inmunizaciones completo para su edad.

Inició su padecimiento después de una gastroenteritis con fiebre 3 días antes, tratado con hidratación oral y antipirético. Inicio con ataxia troncal, irritabilidad, pérdida progresiva de hitos del desarrollo (sostén cefálico, sedestación, bipedestación, pinza gruesa y fina, lenguaje) y disminución de la agudeza visual.

En su primer ingreso se le realizó tomografía computada



Figura 1. Paciente con irritabilidad, llanto continuo e hipersensibilidad, sin control cefálico, hipotónica y con alteraciones en la deglución, con alimentación con sonda transpilórica.

cerebral que demostró una hipodensidad difusa, homogénea y simétrica de la sustancia blanca. La punción lumbar resultó traumática con IgG positiva para Varicela. Un segundo estudio de líquido cefalorraquídeo tenía anticuerpos negativos contra Varicela. Se concluye erróneamente el diagnóstico de leucoencefalopatía por varicela y se trata con metilprednisolona, con mejoría de los hitos del desarrollo (sostén cefálico, sedestación, lenguaje, pinza gruesa); sin embargo se mantuvo solamente 2 meses con mejoría para reiniciar nuevamente con la misma sintomatología: irritabilidad extrema y pérdida de hitos del desarrollo. Se hospitaliza nuevamente con la siguiente exploración física: Perímetro cefálico: 45 cm (porcentil 25-50), Peso: 6,500 gramos (porcentil 25.50), talla: 81 cm (porcentil 25-50). Muy irritable, con hipotonía axial, sin sostén cefálico y sin lograr la sedestación independiente, sin reflejos de defensa, en posición de tijera, buscando la fuente sonora y consolándose solo con la voz materna. No seguía objetos con la mirada, el fondo de ojo normal y presentaba problemas para la deglución. El resto de pares craneanos normales.

Extremidades inferiores con aumento de tono, con reflejos de estiramiento aumentados, con Babinski bilateral y clonus Aquileo. Los signos meníngeos fueron negativos (Figura 1).

#### Estudios de laboratorio

Cito químico de líquido cefalorraquídeo (LCR) con aspecto de agua de roca, proteínas 15mg/dl, glucosa 55mg/dl, aspecto transparente, sin película, células 0, tinción de Gram negativo. Anticuerpos antivirales en líquido cefalorraquídeo negativos (CMV, HSV, EBV, Parvovirus B19, Herpes tipo 6, varicela, Zoster, panenterovirus), determinación de Arilsulfatasa A normal (86nmol/h/mg). Glicina en LCR en 69.9 mmol/l, con bandas oligoclonales negativas.

#### Estudios de gabinete

RMC con: En las secuencias T2 y Flair se observó una hiperintensidad extensa de la sustancia blanca cerebral comprometiendo las fibras subcorticales, vías piramidales a nivel del brazo posterior de cápsulas internas y pedúnculos cerebrales y cerebelosos. Restricción de la señal de sustancia blanca cerebral en secuencia de difusión. Espectroscopia región frontal derecha con disminución de N-Acetil-aspartato con elevación marcada de pico Mio-inositol y presencia de pico doble de lactato (Figura 2).

Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral normales, audición normal para tonos altos en forma bilateral (umbral auditivo derecho 20dB, izquierdo 30dB). Potenciales evocados visuales anormales por dispersión del potencial cortical en ambos ojos.

Estudio de neuroconducción dentro de la normalidad en todos los nervios estudiados (mediano, cubital, tibial, peroneo, sural).

#### Tratamiento

Se trató con relajantes musculares, fisioterapia y programa de estimulación. En el seguimiento por la consulta externa durante un año después de su alta, se encuentra retraso en el lenguaje, con persistencia de la ataxia troncal, con

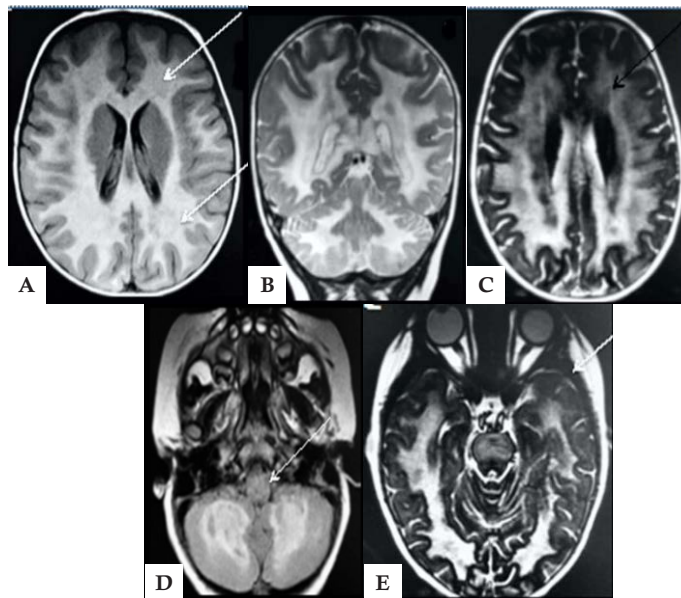


Figura 2. Resonancia magnética cerebral: A y B secuencias T1, se observa la hiperintensidad difusa, supra e infratentorial de la sustancia blanca "Vanishing White Matter Disease"; C: Secuencia T2 coronal que demuestra la hiperintensidad de la sustancia blanca. D y E: Estudio de mielina: note la disminución heterogénea de la misma.

espasticidad predominante en extremidades inferiores, hiperreflexia universal y Babinski bilateral. Con mayor pérdida de habilidades previamente aprendidas. Una segunda RMC demostró una mayor destrucción de la sustancia blanca, imágenes quísticas pequeñas periaxiales, con discreta dilatación del sistema ventricular supratentorial (Figura 3).

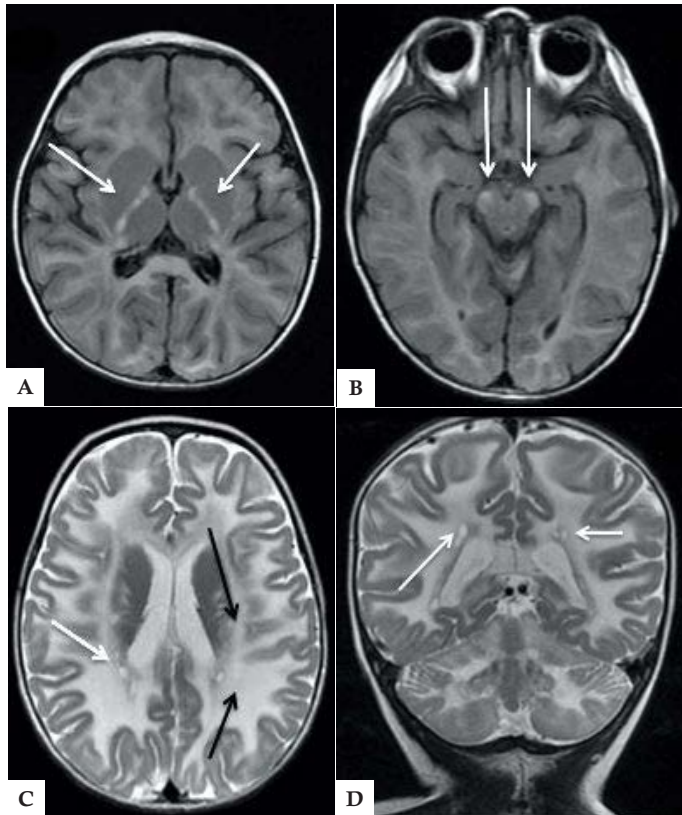
#### Discusión

La leucodistrofia con sustancia blanca evanescente o SCACH es la primera enfermedad humana hereditaria causada por mutaciones de un componente de la maquinaria de la traducción del ácido ribonucleico (ARN). El mecanismo fisiopatogénico, sin embargo, no se conoce con exactitud.<sup>8</sup> Se desconoce de qué manera una alteración de la actividad del factor eIF2B (mutación eucariótica del factor de iniciación en la traducción 2B (eIF2B) causante de las leucodistrofias más comunes, ataxia infantil con hipomielinización, *Vanishing White Matter Disease/SCACH*) conduce a la degeneración de la sustancia blanca cerebral, y por qué el daño queda restringido a este tejido, cuando los genes que codifican las cinco subunidades del eIF2B se afectan.<sup>8</sup> La disminución de la actividad de eIF2B incrementa de hecho la traducción de ciertos ARNm, lo que aumenta la síntesis de proteínas que son a su vez reguladoras de la transcripción; se afecta así, la expresión de múltiples genes. La hipótesis de que estos

ARNm podrían expresarse de forma selectiva en tejidos determinados explicaría el hecho sorprendente de que el daño ocurra habitualmente sólo en la sustancia blanca cerebral. A partir de la identificación de las alteraciones genéticas responsables, el espectro clínico del SCACH es mucho más amplio y su frecuencia mucho mayor de lo imaginado inicialmente.<sup>9,16,18</sup>

Existen diferentes mutaciones en cualquiera de los cinco genes que codifican las cinco subunidades del factor de iniciación de la traducción eIF2B –EIF2B5 (3q27), EIF2B2





**Figura 3.** Resonancia magnética cerebral: A y B imágenes en FLAIR corte axial, con mayor destrucción de sustancia blanca comparado figura 3, más evidente en brazo posterior de capsula interna. C y D imágenes en potenciadas en T2 corte axial y coronal respectivamente en la que se observan lesiones quísticas periventriculares.

(14q24), EIF2B1 (12q24.3), EIF2B3 (1p34.1) y EIF2B4 (2p23.3). En 2002, Fogli y colaboradores demostraron que esta enfermedad es una variante fenotípica de la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, al encontrar en tres casos en dos familias, la mutación homocigota R195H en el gen EIF2B5.<sup>10,23,24</sup> Francalanci y colaboradores en 2001 describieron en dos hermanas italianas otra forma de leucoencefalopatía que se expresa con: ataxia, espasticidad, inicio precoz y rápida progresión, ambas niñas, resultaron homocigotas para la mutación L309V en el gen EIF2B5.<sup>11</sup> Van der Knaap y colaboradores en 2003 informan nueve casos de leucoencefalopatía quística con inicio precoz y curso progresivo. De ellos, seis se iniciaron en el período prenatal con una afectación multisistémica con oligohidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, cataratas, pancreatitis, hepatoesplenomegalia, hipoplasia renal y disgenesia ovárica, identificándose diferentes mutaciones, heterocigotas y homocigotas, de EIF2B2, EIF2B4 y EIF2B5 y afectación de otros tejidos, además de la sustancia blanca cerebral.<sup>10,24,27</sup> Fogli y colaboradores realizaron un estudio genético informando siete pacientes con diferentes mutaciones, heterocigotas y homocigotas, del gen de inicio de traducción EIF2B2, EIF2B4 y EIF2B5.<sup>12,24</sup> Un inicio tardío, en la adolescencia o en la edad adulta, y un curso más lentamente progresivo se han observado en nueve casos publicados, algunos de ellos con una clínica de presentación muy poco sugestiva de esta enfermedad, con síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo y demencia.<sup>13</sup> La

mayoría de los estudios con diagnóstico de SCACH se han informado en población caucásica, en 2001 fue descubierto el primer caso japonés.<sup>6,14</sup>

Esta enfermedad puede tener también un inicio temprano y prenatal ya que se han documentado movimientos fetales disminuidos, oligohidramnios, microcefalia a partir del tercer mes de gestación y posterior al nacimiento un rápido deterioro, vómitos, irritabilidad, hipotonía axial, eventos de apnea, coma, falla respiratoria y muerte a los pocos meses. Las crisis convulsivas se presentan posterior a los síntomas de regresión o demencia.<sup>13,25,26</sup>

El diagnóstico es importante para establecer el pronóstico, un plan de tratamiento individual y multidisciplinario y un consejo genético.<sup>17</sup>

Los criterios clínicos que encontramos en nuestro paciente fueron: Desarrollo psicomotor previo normal, inicio en la infancia temprana con síntomas de ataxia y espasticidad, seguido de atrofia óptica, signos de afectación del tronco cerebral como alteración de mecánica de la deglución, con preservación relativa de las funciones cognitivas y agravaciones episódicas desencadenadas por infecciones.

Las características de la RMC del caso presentado cumplen con los criterios establecidos por Barker y son los siguientes:<sup>19,21,22,26</sup>

1. Las lesiones de sustancia blanca difusas y subcorticales.
2. Parte o toda la sustancia blanca se encuentra igual o con una densidad semejante a la del LCR en la secuencia FLAIR, con presencia de quistes en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales.
3. Presenta un patrón de "evanescimiento"
4. Afección de la sustancia blanca de cerebelo pero sin la presencia de quistes.
5. No hay reforzamiento con contraste de las imágenes.
6. Los lóbulos temporales pueden encontrarse relativamente menos afectados de las lesiones de sustancia blanca y de las lesiones quísticas.

Numerosos estudios han intentado encontrar un marcador bioquímico en esta entidad. El único dato encontrado en nuestra paciente, es la presencia de un cociente glicina en LCR/plasma aumentado. El origen de esta alteración no es claro, y en todo caso es inespecífica y no se considera como criterio diagnóstico de esta entidad. Se ha descrito otro posible marcador bioquímico la determinación de asialotransferrina en LCR, que se ha encontrado en niveles bajos en pacientes con SCACH, (ya que se produce exclusivamente por astrocitos y oligodendrocitos, y su reducción podría ser el reflejo de alteraciones funcionales en estas células). En México aún no se realiza la determinación de asialotransferrina y no se realizan hasta el momento estudios de genética molecular que nos permitan determinar los fenotipos-genotipos de este síndrome, por lo que el diagnóstico de SCACH lo realizamos por exclusión cumpliendo con los criterios clínicos y de imagen antes mencionados. Descartamos leucodistrofia metacromática con la determinación de la arilsulfatasa; así como otras leucoencefalopatías post o parainfecciosas de origen viral. No se demostró síntesis intratecal de inmunoglobulinas y las bandas oligoclonales resultaron negativas por lo que un proceso autoinmune también fue descartado.

El diagnóstico diferencial se debe de realizar con otras leucodistrofias que manifiestan evanescencia de la sustancia blanca con formación de quistes, como la leucodistrofia de Vander Kaap y la leucoencefalopatía de Cree.<sup>15</sup> Los datos clínicos y radiológicos de la paciente cumplen con los criterios para el diagnóstico de SCACH y después de revisar la literatura mundial y nacional concluimos que es el primer caso informado en México.

Hasta el momento no existe un tratamiento específico para el SCACH. El manejo sintomático individualizando las necesidades de cada paciente puede mejorar su calidad de vida; sin embargo la prevención es fundamental evitando la endogamia y la consanguinidad; así como previniendo nuevos embarazos, hasta que sea posible el diagnóstico prenatal en México.

## Conclusiones

1. La leucodistrofia con sustancia blanca evanescente o síndrome de CACH es considerada una de las nuevas leucodistrofias, su diagnóstico se basa en la evolución clínica, imágenes de RMC características y el estudio molecular, con un patrón de herencia autosómico recesivo y no tiene un tratamiento específico. En un futuro cercano los estudios genéticos permitirán correlacionar los diferentes fenotipos

con su pronóstico y permitirán un diagnóstico temprano, aún in útero y plantear con ello una terapia génica.

2. En México no tenemos acceso a muchos estudios moleculares, por lo que la detección de estas nuevas leucodistrofias debe realizarse mediante la correlación entre la clínica e imagen.

3. Revisamos PubMed, Med Consult, OVID, Cochrane y no hay hasta el momento otro caso de síndrome de CACH informado en México y es el segundo caso informado en Latinoamérica.<sup>7</sup>

## Propuestas

El pediatra (médico de primer contacto) debe conocer nuevas entidades patológicas que antes no eran diagnosticadas, ya que en México existen muchas poblaciones con endogamia y consanguinidad que favorecen su incidencia. El crear asociaciones para enfrentar enfermedades huérfanas, cuya atención y estudio resultan costosos para la mayoría de la población es importante para solucionar los problemas que enfrentamos en la actualidad, en especial el poder realizar los estudios de genética molecular y ofrecer un tratamiento multidisciplinario e interinstitucional que impacte la calidad de vida de estos pacientes y de su familia.

## Referencias bibliográficas

- Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: A clinical perspective. *Expert Rev Neurother* 2011; 10: 1485-96.
- Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny E. Leukodystrophies clinical and genetic aspects. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17: 219-42.
- Waxman S. Demyelinating diseases new pathological insights, new therapeutic targets. *N Engl J Med*. 1998; 338: 323-5.
- Bugiani M, Boor I, Powers J, Scheper G, Van der Knaap M. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: A Review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 987-96.
- Schiffmann R, Elroy-Stein O. Childhood ataxia with CNS hypomyelination/vanishing white matter disease -A common leukodystrophy caused by abnormal control of protein synthesis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2006; 88: 7-15.
- N. Wong S, Luk D, N. Wong V, Scheper G, van der Knaap M. Vanishing white matter disease: The first reported chinese patient. *J Child Neurol* 2008; 23: 710.
- San Antonio-Arce V, Fernández-Mayoralas M, Muñoz-Jareño N, Fresneda-Machado C, Sáiz-Ayala A, Campos-Castelló J. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: a propósito de un caso. *Rev Neurol* 2006; 43: 535-40.
- Schiffmann R, Van Der Knaap M, Marjo S. The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 187-92.
- Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: A clinical perspective. *Expert Rev Neurother* 2011; 10: 1485-96.
- Vanderver A, Schiffmann R, Timmons M, Kellersberger K, Fabris D, Hoffman E, et al. Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood-onset ataxia and central nervous system hypomyelination/ vanishing white matter disease. *Clinical Chemistry* 51 2005; 11: 2031-42.
- Patay Zoltan. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol* 2005; 15: 2284-303.
- Nowell M, Grossman R, Hackney D, Zimmerman R, Goldberg H, Bilaniuk L. MR Imaging of white matter disease in children. *AJR* 1988; 151: 359-65.
- Bernard L. M, McCann Deidrick K, Moser H, Naidu S. Leukodystrophies: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies and future research directions. *Journal of Child Neurology* 2003; 18: 581-90.
- V. Raymond G, Eichler F, Fatemi A, Naidu S. Leukodystrophies. international review of child neurology series. *Pediatric Neurol* 2011; 8: 240.
- Peña-Landín D, Dávila-Gutiérrez G, Gómez-Garza G, Serna M. Enfermedad de Van der Knaap (leucoencefalopatía megaencefálica con quistes subcorticales). Informe en un niño mexicano. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32(6): 359-66.
- Kohlschütter A, Bley A, Brockmann K, Gärtner J, Krageloh-Mann I, Rolfs A, Schöls L. Leukodystrophies and other genetic metabolic leukoencephalopathies in children and adults. *Brain & Development* 2010; 32: 82-9.
- Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny E. Leukodystrophies clinical and genetic aspects. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17: 219-242.
- Kohler W, Hubertusburg F. Leukodystrophies with late disease onset: an update. *Current Opinion in Neurology* 2010; 23: 234-41.
- Jung-Eun Cheon, Yong S, Kyu-Chang W, Byung-Kyu C, Je G, Chong J, et al. Leukodystrophy in children: A pictorial review of MR imaging features. *RadioGraphics* 2002; 22: 461-76. tratamiento específico.
- McKee A, Gavett B, Stern R, Nowinski C, Cantu R, Kowall N, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 918-29.
- Meoded A, Poretti A, Yoshida S, Huisman M. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: Serial MRI of the brain and spinal cord including diffusion tensor Imaging. *Neuropediatrics* 2011; 42: 82-5.
- Jurkiewicz E, Mierzewska H, Bekiesinska-Figatowska M, Pakua-Kosciesza I, Kmiec T, Scheper G, et al. MRI of a family with leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1027-30.
- P. Richardson J, S. Mohammad S, D. Pavitt G. Mutations causing childhood ataxia with central nervous system hypomyelination reduce eukaryotic Initiation factor 2B complex formation and activity. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24: 2352-63.
- Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology* 2004; 62: 1509-17.
- Scali O, Di Perri C, Federico A. The spectrum of mutations for the diagnosis of vanishing white matter disease. *Neurol Sci* 2006; 27: 271-7.
- J. Leegwater P, C. Pronk Jan, Van der Knaap M. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: from magnetic resonance imaging pattern to five genes. *Journal of Child Neurology* 2003; 18: 639-45.
- Van der Knaap M, Pronk J, Scheper G. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 413-23.

## Laringotraqueobroncomalacia severa: Reporte de caso

Alcántar-Molina Alejandro y Arce-García Irma Elia.

### Autor para correspondencia

Alejandro Alcántar-Molina, Residente de tercer año de pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías". Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Avenida Soledad Orozco 203, Col. El Capullo, C.P. 45100, Zapopan, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: [alkamo1985@hotmail.com](mailto:alkamo1985@hotmail.com)

**Palabras clave:** CPAP, laringotraqueobroncomalacia, malformación congénita, Silverman-Anderson, UCIN.  
**Keywords:** CPAP, laryngotracheobronchomalacia, congenital malformation, Silverman, ICU.



## Laringotraqueobroncomalacia severa: Reporte de caso

Alcántar-Molina A, Arce-García IE

### Resumen

La laringotraqueobroncomalacia es una malformación congénita de la vía aérea poco común. Presentamos el caso de un paciente recién nacido femenino de término producto de embarazo normoevolutivo sin antecedentes de importancia, obtenido por vía vaginal, distócico que presenta dificultad respiratoria al nacimiento teniendo un puntaje de Silverman-Anderson de 4 con presencia de estridor laríngeo espiratorio. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se diagnostica laringotraqueobroncomalacia y se trata con presión positiva continua intermitente en vía nasal teniendo una evolución favorable.

**Palabras clave:** CPAP, laringotraqueobroncomalacia, malformación congénita, Silverman-Anderson, UCIN.

## Severe laryngotracheobronchomalacia. Case report

### Abstract

*Laryngotracheobronchomalacia is an unusual congenital airway malformation. We present the case of a full-term newborn female patient with normal evolution, no important records, born through vaginal way, dystocic presenting breathing failure at birth with a Silverman score of 4 with expiratory laryngeal stridor. In the neonatal intensive care unit she is diagnosed with Laryngotracheobronchomalacia and it is managed with intermittent continuous positive airway pressure having a favorable evolution.*

**Key words:** CPAP, laryngotracheobronchomalacia, congenital malformation, Silverman, ICU

---

a. Servicio de Neonatología, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, MX.

---

#### Autor para correspondencia

Alejandro Alcántar Molina, Residente de tercer año de pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Avenida Soledad Orozco 203, Col. El Capullo, C.P. 45100, Zapopan, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: alkamo1985@hotmail.com

## Introducción

Las lesiones de la vía aérea se clasifican en adquiridas y congénitas, siendo menos frecuentes las congénitas, estas últimas requieren un manejo multidisciplinario por neonatólogo, pediatra, neumólogo, otorrinolaringólogo, radiólogo, cirujano pediatra, cirujano de tórax y médico intensivista. Las malformaciones pulmonares congénitas tienen una incidencia de 2.2%. La traqueobroncomalacia es una enfermedad de la vía aérea central que se caracteriza por debilidad de la pared y disminución dinámica de la luz de la tráquea y los grandes bronquios, especialmente durante la espiración. La palabra malacia proviene del griego “malakia”: ablandamiento del componente óseo o cartilaginoso de una estructura del organismo.<sup>1</sup>

La incidencia de la traqueobroncomalacia está en un rango entre 1:1500 y 1:2500 niños. Su etiología es desconocida. Morfológicamente se observa la epiglotis en forma de omega (Figura 1). La obstrucción de la vía aérea es dinámica, en la vía aérea malácica el aumento progresivo de la presión intratorácica excede la presión intratraqueal que conlleva a limitación del flujo aéreo que desencadena los síntomas, como disnea, dificultad para expulsar adecuadamente las secreciones, infecciones recurrentes y ocasionalmente falla respiratoria crónica, además de síntomas crónicos como tos, disnea, infecciones recurrentes e inclusive falla respiratoria crónica y muerte.<sup>1</sup> Usualmente se confunde con otras enfermedades comunes, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.<sup>2</sup>

El diagnóstico se lleva a cabo mediante laringoscopia, broncoscopia y una evaluación radiológica detallada (Figura 1 y 2).

El tratamiento depende de cada paciente y del grado de severidad de la malacia, la traqueostomía es raramente requerida, otras alternativas al tratamiento son: presión positiva continua en la vía aérea nasal (CPAP nasal), prefiriéndose su uso intermitente además de los *stents* y por último el manejo quirúrgico. Por otro lado hay que tratar las comorbilidades que estos pacientes presentan como son: infecciones recurrentes, crisis de broncoespasmo, enfermedad por reflujo-gastroesofágico, entre otras.<sup>5</sup>

## Presentación de caso



Figura 1. A) Laringoscopia. Imagen característica de epiglotis en omega; B) Broncoscopia. Se observa colapso de la vía aérea de más del 90%, que diagnostica laringotraqueobroncomalacia severa; C) Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal intermitente para tratamiento de laringotraqueobroncomalacia severa, con el objetivo de funcionar como *stent* neumático.

Se trata de recién nacido femenino de término, producto de la gesta número 3. Hija de madre de 32 años de edad con embarazos previos normales que cursa con un embarazo normoevolutivo, con adecuado control prenatal y reportes ultrasonográficos normales. Nacida por vía vaginal, parto distócico por periodo expulsivo prolongado con líquido teñido de meconio, obteniéndose neonato sin esfuerzo respiratorio, hipotónico, frecuencia cardíaca menor de 100 latidos por minuto, se dan 2 ciclos de ventilación positiva con adecuada respuesta, clasificándose como APGAR de 4-8, Silverman de 4. Se mantiene en cunero de transición en ayuno y con apoyo de oxígeno en escafandra a 5 litros sosteniendo saturaciones mayores a 92%, se decide su ingreso al área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Durante su estancia persiste con dificultad respiratoria y estridor laríngeo de predominio espiratorio, con Silverman de 3, se inicia manejo de soporte vital, radiografía de tórax y ecocardiograma sin datos patológicos, electrolitos en sudor negativos, se realiza serie esófago-gastro-duodenal con datos de reflujo gastroesofágico leve, sin embargo persiste con estridor laríngeo espiratorio y con espasmos bronquiales continuos. Es valorada por el servicio de otorrinolaringología quien realiza una laringoscopia directa con visualización de la epiglotis en omega y prolapso de las aritenoides con lo que se hace diagnóstico de laringomalacia (Figura 1).

La paciente continúa con colapsos de la vía aérea ocasionando crisis de hipoxia severa por lo que se maneja con CPAP nasal intermitente, además de  $\beta$ -2 agonistas y corticoides inhalados, con apoyo de neumología se realiza broncoscopia directa donde se aprecia colapso de la vía aérea casi en su totalidad (95% aproximadamente) diagnosticándose laringotraqueobroncomalacia severa, se continúa con manejo con CPAP nasal intermitente que funciona como *stent* neumático. A su egreso con franca mejoría y seguimiento multidisciplinario. En espera de resolución alrededor de los 2 años de vida como lo marca la literatura (Figuras 1)

## Discusión

Las lesiones congénitas de la vía aérea se clasifican según su localización en: 1) lesiones del parénquima, 2) propias de la vía aérea, 3) arterio-venosas y 4) lesiones linfáticas. Como parte de la embriología pulmonar, en la tercera semana de

gestación aparece en la parte ventral del intestino primitivo una evaginación del endodermo que avanza de forma caudal, separándose del esófago y dividiéndose dicotómicamente. A las cinco semanas se reconocen la tráquea y las yemas de ambos pulmones, de la semana 17 a 24 aparecen los bronquiolos respiratorios y alvéolos junto con un aumento de la trama vascular cuyas paredes se adelgazan durante el período canalicular. Desde la semana 25 hasta el término de la gestación se completa el adelgazamiento de las paredes capilares y alveolares, se reconocen las células tipo I y tipo II. Se reconocen 4 periodos principales del desarrollo del aparato respiratorio: fase embrionaria, fase pseudoglandular, fase canalicular y continúa hasta la infancia.

La separación defectuosa del brote pulmonar desde el intestino primitivo ocasiona atresia de esófago y tráquea, fisuras laringotraqueales y pulmón esofágico. Una separación completa anormal origina quistes o duplicaciones bronquiales o enterógenos, secuestros extralobares, etc.

La traqueobroncomalacia es una enfermedad de la vía aérea central que se caracteriza por debilidad de la pared y disminución dinámica de la luz de la tráquea y los grandes bronquios, especialmente durante la espiración. La incidencia de la traqueobronquiomalacia está en un rango entre 1:1500 y 1:2500 niños.<sup>1</sup>

### Etiología

La patogénesis es desconocida, se describe un desorden alrededor de la quinta a octava semana de gestación, por otra parte existen estudios de genética molecular que indican anomalías en 42 genes principalmente, incluyendo el Hox, Shh, y Gligenes. El gen Sox9 es esencial para la formación de cartílago tanto espacial como temporalmente, 5 y Shh (*Sonic Hedgehog*) son importantes para la formación de anillos cartilaginosos. También se ha corroborado retraso en la función neurosensorial de la laringe que explica la resolución de los síntomas alrededor de los 2 años de edad.<sup>1</sup>

La alteración en la maduración histológica origina traqueomalacia, hamartomas, enfisema lobar y linfangiectasias. La distribución anatómica del colágeno tipo I, II y III dentro de las vías respiratorias cambia temporal y regionalmente de la etapa neonatal a la niñez, además se desconoce la expresión genética que controla estas transiciones, lo que complica el entendimiento de esta patología.

En la descripción morfológica se observa epiglotis en forma de omega, pliegues ari-epiglóticos cortos, varios grados de prolapso de la aritenoides y la mucosa aritenoides y desplazamiento posterior de la epiglotis.<sup>2</sup>

### Fisiopatología

La obstrucción de la vía aérea es dinámica, existe hiperinflación y atrapamiento de aire. Durante la espiración normal, el aumento de la presión intratorácica predispone al estrechamiento de la vía aérea, el que se contrarresta debido a la rigidez del árbol traqueobronquial, a la presión intraluminal y a las estructuras de soporte. En la vía aérea malácica el aumento progresivo de la presión intratorácica excede la presión intratraqueal lo que lleva a limitación al

flujo aéreo que desencadena los síntomas, como disnea, dificultad para expulsar adecuadamente las secreciones, infecciones recurrentes y ocasionalmente falla respiratoria crónica.<sup>3</sup>

### Diagnóstico

Mediante laringoscopia directa, broncoscopia y nos podemos apoyar en TAC, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y TAC multidetector ya que ofrecen reconstrucciones tridimensionales con una excelente resolución espacial en tiempo real y posibilidad de medir el área de la vía aérea en diferentes momentos del ciclo respiratorio con maniobras, como la tos o la espiración profunda<sup>1</sup>(Figura 1 y 2).

### Diagnóstico diferencial

Es importante descartar estenosis subglótica, hemangiomas subglóticos, lesiones quísticas subglóticas, parálisis de las cuerdas vocales y síndrome de Mounier-Kuhn.

### Tratamiento

No hay guías específicas de tratamiento, dependerán de la sintomatología, de la severidad y debe ser individualizado, la traqueostomía es una alternativa poco utilizada, lo que es de suma importancia es tratar patologías concomitantes como ERGE, broncoespasmo y las infecciones recurrentes que presentan estos pacientes. Podemos utilizar como alternativa el CPAP nasal intermitente en el día y el uso continuo durante la noche, este estabiliza al paciente y sirve como tratamiento puente hacia otras alternativas más específicas, como colocación de *stent* en la vía aérea o cirugía.<sup>3,5</sup> Otra alternativa son los *stents*, existen 3 tipos de disponibles: metálicos, de silicona e híbridos. Desafortunadamente, hasta el momento no existe el *stent* ideal y presentan complicaciones relacionadas a los cambios constantes del tamaño y la forma de la obstrucción en la laringotraqueobronquiomalacia lo que provoca que con frecuencia los *stents* migren o se fracturen, además de formación de tejido de granulación y tapones de moco. Adicionalmente existe el tratamiento quirúrgico que tiene como meta estabilizar la pared membranosa de la tráquea intratorácica, los bronquios fuentes y el bronquio intermedio. Una alternativa es la traqueobroncoplastia, en este procedimiento se hace una plicatura y un reforzamiento con malla quirúrgica de máxlex de la pared redundante posterior para prevenir la protrusión espiratoria hacia la luz de la vía aérea. Con el tiempo, la malla se incorpora a la pared con el subsecuente endurecimiento de la parte membranosa.<sup>6</sup>

### Conclusiones

Las lesiones de la vía aérea se clasifican en congénitas y adquiridas siendo menos frecuentes las congénitas. De etiología desconocida, la laringotraqueobroncomalacia tiene una incidencia entre 1:1500 y 1:2500 niños, en la gran mayoría de los casos no se diagnostica por las comorbilidades acompañantes: reflujo gastroesofágico, broncoespasmo, infecciones recurrentes, entre otras. Es importante recalcar que el diagnóstico se realiza con: laringoscopia, broncoscopia y estudios de imagen (TAC, RM), y que es necesario un

manejo multidisciplinario.<sup>7</sup> Se recomienda ampliamente tener un orden en el abordaje de estos pacientes, evaluando el tipo de estridor, la severidad de la obstrucción en la vía aérea y las comorbilidades acompañantes. Debido a que la laringotraqueobroncomalacia es una entidad infrecuente se debe tener un alto grado de sospecha clínica, ya que de no realizar el diagnóstico oportuno, puede derivar en repercusiones devastadoras. Es importante individualizar a cada paciente para dar el tratamiento adecuado. En casos leves es posible esperar la resolución alrededor de los 2 años de edad.<sup>3</sup>

### Referencias bibliográficas

1. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA *et al.* Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 2005; 127:984-100.
2. Dal-negro RW, Tognella S, Guerriero M, Micheletto C. Prevalence of tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse in bronchial asthma of different severity. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8(32).
3. Patel R, Irugulapati L, Patel V, Esan A, Lapidus C, Weingarten J, Saleh A, Sung A. The Prevalence of Tracheobronchomalacia in Patients with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine* 2009; 12(1).
4. Choo EM, Seaman JC, Musani AI. Tracheomalacia / Tracheobronchomalacia and Hyperdynamic airway collapse. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(1): 23-34.
5. Ferguson GT, Benoist J. Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of tracheobronchomalacia. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(2): 457-61.
6. Torre M, Carlucci M, Speggorin S, Elliot MJ. Aortopexy for the treatment of tracheomalacia in children: review of the literatura. *Ital J Pediatr.* 2012; 30;38:62.
7. Gilkeson RC, Ciancibello LM, Hejal RB *et al.* Tracheobronchomalacia: dynamic airway evaluation with multidetector CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176:205.

## Morfea en pediatría: Reporte de 7 casos y revisión de la literatura

Ávalos-Huizar Xochitl Adriana, Valencia-Moran Cindy Denisse, Rodarte-Pérez Javier Iván, Castro-Mosqueda María Guadalupe, Ornelas-Arana Martha Leticia, Pérez-García Guillermo y Castillo-Villaruel Francisco.

### Autor para correspondencia

Xóchitl Adriana Ávalos-Huizar, Médica Pediatra Adscrita al Servicio de Cutaneopediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX.

Teléfono celular: (044) 3336265342.

Contacto al correo electrónico: avalos\_xa@hotmail.com

**Palabras clave:** "Golpe de sable", morfea, pansclerótica, Parry-Romberg.

**Keywords:** Morphea, Parry-Romberg, coup de sabre, pansclerosis.





## Morfea en pediatría: Reporte de 7 casos y revisión de la literatura

Ávalos-Huizar XA<sup>a,b</sup>, Valencia-Morán CD<sup>a</sup>, Rodarte-Pérez JI<sup>a</sup>, Castro-Mosqueda MG<sup>a</sup>, Ornelas-Arana ML<sup>b</sup>, Pérez-García G<sup>b,c</sup>, Castillo-Villarruel F<sup>a,b</sup>

### Resumen

La morfea es una enfermedad clínica rara, heterogénea, caracterizada por incremento en el depósito de colágeno, con la consiguiente esclerosis de la piel y tejidos subcutáneos. Presentamos 7 casos que acudieron al servicio de Cutaneopediatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en los períodos comprendidos de enero a abril de 2014. Caso 1 con presencia de morfea mixta (Síndrome de Parry-Romberg, morfea en “golpe de sable”). Caso 2 con morfea en placa. Casos 3 y 4 con morfea en “golpe de sable”. Caso 5 con morfea en placa. Caso 6 con morfea mixta (en placa + en “golpe de sable”). Caso 7 con morfea hemitorporal. Hacemos una breve revisión de la literatura. A pesar de ser una enfermedad rara llama la atención el aumento en su presentación, así como una edad más temprana de inicio.

**Palabras clave:** Golpe de sable, morfea, pansclerótica, Parry-Romberg.

## Morphea in pediatrics a report of seven cases

### Abstract

*Morphea is a rare heterogeneous clinical disease characterized by the increase on the collagen deposition, in consequence, skin sclerosis and subcutaneous tissues. This is the report of 7 cases that attended the skin pediatrics in the Civil Hospital of Guadalajara during the period of January to April 2014. Case 1 with presence of mixed morphea (Parry-Romberg syndrome with en coup de sabre). Case 2 with plaque-type morphea. Case 3 and 4 with en coup de sabre. Case 5 plaque-type morphea. Case 6 mixed (plaque-type and en coup de sabre). Case 7 hemitorporalmorphea. We do a brief literature review. Despite of being a rare disease it is of interest the raise on their presentation, as well as an earlier age onset.*

**Key words:** Morphea, Parry-Romberg, en coup de sabre, pansclerosis.

a. Servicio de Cutaneopediatría del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Laboratorio de Bioquímica y Cuerpo Académico U D G - C A - 8 0 , Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, MX.

c. Servicio de Genética del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco, MX.

#### Autor para correspondencia

Xóchitl Adriana Ávalos Huizar, Médica Pediatra Adscrita al Servicio de Cutaneopediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX. Teléfono celular: (044) 3336265342.

Contacto al correo electrónico: avalos\_xa@hotmail.com

## Introducción

Morfea, también conocida como esclerodermia localizada es una enfermedad fibrosante limitada a la piel, tejido celular subcutáneo, músculo y hueso subyacente y raramente (cuando se presenta en cara y cabeza) sistema nervioso central (SNC). Debe ser diferenciada de la esclerodermia sistémica asociada a fenómeno de Raynaud, telangiectacias, cambios en la capilaroscopia, afectación renal, gastrointestinal y pulmonar.<sup>1</sup>

La morfea es 10 veces más común que la esclerodermia en la edad pediátrica y es excepcional la progresión a esclerosis sistémica. Su incidencia anual es de 1 a 2.7 casos por cada 100,000 habitantes. La relación mujer:hombre es de 2-3:1. La edad media al inicio en niños es entre los 7 y los 10 años.<sup>2</sup>

En el período de enero a abril de 2014 acudieron al servicio de Cutaneopediatría del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” 7 casos de pacientes con morfea, lo que contrasta con la incidencia baja reportada. Describimos los casos y hacemos una revisión de la literatura actual.

## Presentación de casos

### Caso 1

Masculino de 3 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento al año de vida con una mancha acrómica en la región frontal. A los 2 años 2 meses la madre nota depresión en frente y mejilla derecha. A la exploración física resalta atrofia lineal paramedial derecha frontal, atrofia en parte baja de la cara lateral derecha y mancha acrómica con islotes de piel normal en su centro (Figura 1). Exámenes de laboratorio normales. Se realiza biopsia cutánea la cual muestra atrofia de la epidermis más hialinización mínima. Se confirma diagnóstico de morfea variedad en “golpe de sable” + Síndrome de Parry-Romberg + vitiligo. Actualmente en tratamiento conjunto con reumatología y dermatología Pediátrica. Manejo dermatológico basado en Tacrolimus crema al 0.03% cada 12 horas y gel de 1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona cada 12 horas.

### Caso 2

Masculino de 7 años de edad con antecedente de



Figura 1. Mancha acrómica, atrofia lineal frontal lateral derecha y atrofia de porción inferior de hemicara derecha del paciente del caso 1.



Figura 2. Placa acrómica, indurada, en párpado superior. Caída de pestañas y de pelos en cejas del paciente del caso 2.



Figura 3. Placa atrófica frontal lateral derecha que se extiende a párpado inferior y piel cabelluda de la paciente del caso 3.



Figura 4. Placa alopécica, extensión de la placa atrófica a piel cabelluda de la paciente del caso 3.

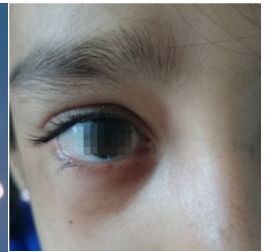


Figura 5. Ausencia de pestañas en párpado inferior derecho de la paciente del caso 3.

prematurez que requirió hospitalización por 3 días. Inició 2 años previos, posterior a traumatismo con objeto físico en frente, con aparición de mancha rosa que se fue expandiendo y cambiando su coloración a blanquecina y posteriormente con caída de pestañas. Presenta dermatosis localizada en párpado superior derecho, caracterizada por placa acrómica, indurada así como pérdida de pelos en ceja y pérdida de pestañas en párpado superior (Figura 2). Presenta exámenes de laboratorio normales. El estudio histopatológico reporta datos de esclerosis. Se realiza diagnóstico de morfea en placa y se inicia manejo tópico con tacrolimus al 0.03% cada 12 horas.

### Caso 3

Femenino de 9 años de edad sin antecedentes de importancia. Inició 2 años previos con mancha blanca en párpado inferior y cuero cabelludo, con posterior caída de pelo. La madre lo relacionó con evento traumático familiar. Presenta dermatosis localizada en cabeza y cara caracterizada por zona atrófica lineal paramedial frontal derecha, extendiéndose a cuero cabelludo con placa alopécica y párpado inferior con pérdida de pestañas. En región postauricular derecha placa indurada de 4 x 4 cm (Figuras 3-6). Se diagnostica morfea mixta (lineal en “golpe de sable” + en placa), actualmente en tratamiento conjunto con reumatología (metotrexate) y dermatología pediátrica (tacrolimus crema al 0.03% + 1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona).

### Caso 4

Femenino de 9 años de edad con antecedente de hipertrofia congénita de píloro. A los 4 años de vida su madre nota ala



Figura 6. Placa esclerótica post auricular derecha de la paciente del caso 3.

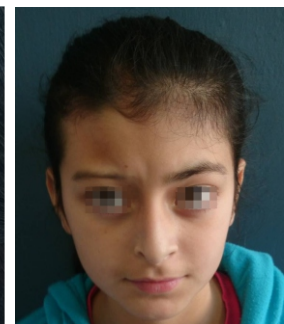


Figura 7. Zona atrófica frontal derecha, disminución de ceja derecha, ala nasal derecha más pequeña.



**Figura 8.** Placa localizada en flanco izquierdo del abdomen con centro indurado y bordes violáceos de 5 x 4.5 cm.



**Figura 9.** Placa indurada de 5 x 3 cm localizada en tórax anterior.



**Figura 10.** Tres placas en región posterior de la espalda, zona escapular de aproximadamente 2 x 1 cm. En región superior se aprecia cicatriz producida por biopsia.



**Figura 11.** Zona de atrofia palmar en borde cubital con contractura de 5to dedo.

nasal derecha más pequeña que la izquierda; a los 5 años aparece mancha hiperpigmentada lineal en región frontal derecha y falta de crecimiento de ceja derecha. La madre lo asoció a trauma con objeto físico a los 3 años. A la exploración presenta dermatosis localizada en cara, caracterizada por zona atrófica paramedial frontal derecha, disminución de ceja y ala nasal derechos (Figura 7). No hay alteración en los exámenes de laboratorio. Se diagnostica morfea lineal en “golpe de sable”. Actualmente en tratamiento conjunto con reumatología (metotrexato) y dermatología pediátrica (tacrolimus crema al 0.03% + -fenil-5-metil-2-(1H)-piridona).

**Caso 5**

Femenino de 14 años de edad sin antecedentes de importancia. Inició 1 año previo con mancha violácea en abdomen anterior, lateral izquierda, no dolorosa, que posteriormente cambia de color a marfil en su centro y bordes violáceos. En la exploración física presenta dermatosis localizada en cara, flanco izquierdo, caracterizada por placa de centro indurado y bordes violáceos (Figura 8). Los exámenes de laboratorio son normales. Se confirma diagnóstico de morfea en placa y se inicia tratamiento con tacrolimus crema al 0.1%.

**Caso 6**

Femenino de 4 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inició a los dos años con mancha blanquecina

en tórax anterior. Presenta dermatosis diseminada que afecta tórax anterior, hombro posterior izquierdo y mano izquierda, caracterizada en tórax anterior por placa de 5x3 cm indurada. En región escapular izquierda presenta 3 placas induradas pequeñas de 2x1 cm. En mano derecha tiene atrofia que produce contractura de 5to dedo (Figuras 9-11). Los exámenes de laboratorio son normales. Se diagnostica morfea mixta (en placa + lineal). Actualmente en tratamiento por reumatología (metotrexato) y dermatología pediátrica (tacrolimus crema al 0.03%).

**Caso 7**

Masculino de 2 años de edad con antecedente de familia disfuncional. Inicia con tiña inflamatoria de la cabeza, además con presencia de tumefacción en miembro torácico y pélvico derechos. A la exploración física presenta en las zonas mencionadas, placas induradas, hipopigmentadas. Se realiza diagnóstico de morfea lineal hemicorporal. Actualmente en tratamiento conjunto con reumatología y dermatología pediátrica (Figuras 12 y 13).

**Discusión**

La morfea es una enfermedad clínica rara, heterogénea, caracterizada por incremento en el depósito de colágeno, con la consiguiente esclerosis de la piel y tejidos subcutáneos.<sup>3</sup>

**Tipos de morfea**

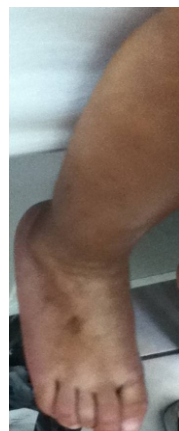
La más reciente clasificación es la realizada en el 2006 por Laxer y Zulian (basada en el Consenso de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica).<sup>3</sup>

La morfea lineal es el subtipo más común en pediatría ocurriendo en 50-60% de los niños con morfea, seguido por la morfea en placa. En 5-25% de los casos puede ser bilateral. Se acompaña de atrofia de los tejidos subyacentes. De nuestros 6 pacientes 4 presentaban alguna variedad de morfea lineal. Se asocia a 3 variedades: en “golpe de sable”, síndrome de Parry-Romberg y morfea lineal de las extremidades.<sup>4</sup>

La morfea lineal de las extremidades se puede asociar a contracturas y discrepancia de tamaño.<sup>4</sup> Nuestra paciente del caso 6 presentaba morfea lineal en mano izquierda con contractura del 5to dedo. La morfea lineal de las extremidades puede afectar a una o más de ellas o incluso, a un hemicuerpo.<sup>5</sup> Las morfeas hemicorporales afectan la mitad del cuerpo desde el pie hasta la extremidad cefálica en un tiempo



**Figura 12.** Placas induradas en tórax y abdomen anterior, lateral derecha del paciente del caso 7.



**Figura 13.** Placas hipocrómicas, induradas, en extremidad inferior derecha.

**Cuadro 1.** Clasificación de la morfea de acuerdo a Laxer y Zulian<sup>3</sup>

Clasificación	Subtipos / Características
1. Circunscrita o en placa	a. Superficial (afecta epidermis y dermis) b. Profunda (afecta TCS o más)
2. Lineal	a. Tronco y extremidades b. Cabeza que se subdivide en: "golpe de sable" y síndrome de Parry-Romberg
3. Generalizada	4 o más placas >3 cm que afectan 2 o más sitios anatómicos
4. Panesclerótica	Afectación circunferencial de las extremidades con esclerosis profunda afectando hueso
5. Mixta	Combinación de 2 o más subtipos

variable, relativamente corto.<sup>6</sup>

La variedad en "golpe de sable" se presenta en región frontal paramedial, se asocia a afectación ocular y del SNC. Las manifestaciones oculares más comunes son inflamación del segmento anterior del ojo y uveítis. Por lo que se recomienda un seguimiento oftalmológico cada 3-4 meses los primeros 3 años. Existe una correlación positiva entre afectación ocular y del SNC. A su vez los pacientes con afectación ocular tienen más riesgo de tener anomalías extracutáneas.<sup>4</sup> Nuestros pacientes de los casos 1, 3 y 4 presentaban este tipo de variedad, todos en región paramedial izquierda, ninguno con afectación ocular o de SNC hasta el momento.

El síndrome de Parry-Romberg (también conocido como atrofia hemifacial progresiva) se presenta con atrofia de tejidos subcutáneos con cambios cutáneos mínimos. Actualmente hay evidencia de que la variedad en "golpe de sable" y Parry-Romberg son en realidad la misma enfermedad.<sup>7</sup> Nuestro paciente del caso 1 presenta síndrome de Parry-Romberg así como la variedad en "golpe de sable" en región frontal. Es de resaltar que también presentaba vitiligo; todas las formas de morfea se asocian con frecuencia a anomalías inmunológicas aún relativamente poco estudiados en los pacientes afectados.<sup>5,8-10</sup>

La morfea en placa se presenta como placas induradas, predominante en tronco. Se divide en superficial y profunda. La superficial sólo afecta epidermis y dermis. Las placas tempranas típicamente tienen un borde violáceo (enfermedad activa). La variante profunda afecta dermis y tejido celular subcutáneo, la piel puede ser normal, indurada o atrófica. Se han reportado casos de morfea profunda posterior a la vacunación.<sup>11</sup>

La morfea generalizada se define como 4 o más placas mayores a 3 cm y que afectan 2 o más sitios corporales. Usualmente se limita a la dermis y es un tipo muy raro de morfea presente en 7-9% de los pacientes. Un porcentaje mayor que la morfea limitada presenta anticuerpos antinucleares positivos. Además presenta síntomas sistémicos como mialgias, artralgias y fatiga frecuentes.<sup>12</sup>

La morfea panesclerótica, se trata de la forma más grave.

Siempre afecta tejidos subcutáneos incluido el hueso. Además presenta atrofia muscular, contracturas, úlceras de difícil control. Tienen un riesgo incrementado para carcinoma espinocelular en la piel.<sup>13</sup> No tuvimos ningún caso de la forma generalizada o panesclerótica que son más raras.

También se presenta las formas mixtas, que ocurren en 15% de los pacientes. Incluyen 2 o más tipos.<sup>13</sup> Nuestros pacientes 1 y 6 tenían este tipo de morfea combinando morfea lineal con morfea en placa.

### Fisiopatología

Se desconoce, se piensa que es una enfermedad multifactorial. Se han asociado con desencadenantes: trauma, radiación, medicamentos, infección, autoinmunidad y microquimerismo. Nuestros casos 2 y 4 tuvieron un traumatismo previo y nuestro caso 1 tenía vitiligo como otra enfermedad autoinmune.

Las lesiones de morfea pudieran ser iniciadas posterior a una lesión vascular lo que reclutaría a las células de la inflamación que producirían citocinas profibróticas (IL-4, IL-6, TGF- $\beta$ ) incrementando de esta forma la producción de colágeno.<sup>1</sup>

Se ha sugerido el rol de la infección por *Borrelia burgdorferi* y del virus Epstein Barr, sin embargo su papel no está aún claro. Kutazi y colaboradores encontraron que los pacientes con morfea y serologías positivas para *B. burgdorferi* tenían como características: edad más temprana de inicio, títulos altos de ANA y formas más graves de la enfermedad.<sup>14</sup>

### Histología

Hay dos tipos de lesiones, las tempranas y las tardías. Las primeras se caracterizan por un infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular en la dermis reticular y las segundas, presentan un aumento del grosor de las fibras de colágeno infiltrando toda la dermis pudiendo extenderse hasta tejido celular subcutáneo, además de tener pérdida de glándulas eccrinas.<sup>15</sup>

### Tratamiento

A la fecha los mejores resultados se han obtenido con terapia con metotrexato combinado con esteroides sistémicos y UVA.<sup>1</sup> Esta terapia se debe reservar para pacientes con afectación extensa, afectación facial o de articulaciones.<sup>16</sup> Para pacientes con afectación limitada el tratamiento con tacrolimus tópico está validado por un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo.<sup>17</sup>

### Conclusiones

- En la serie de casos presentada de 7 niños con diagnóstico de morfea, comprobamos que el tipo más común en la edad pediátrica es la morfea lineal tal como lo reporta la literatura, seguido por la morfea en placa.

- Tuvimos casos mixtos con morfea en placa + morfea lineal. Encontramos asociación con autoinmunidad en el caso 1 que tenía vitiligo concomitante.

- En este periodo no acudió a nuestro servicio ningún caso de morfea generalizada o panesclerótica, que se reportan con más baja incidencia en la literatura; sin embargo sí

encontramos un caso de morfea hemicorporal de la cual se piensa, es un tipo de morfea lineal y sólo hay hasta el momento 7 casos reportados.

• Para nosotros fue notable el aumento en la presentación de morfea y también que comenzó a una edad muy temprana en la mayoría de los casos reportados (71%), la edad promedio

de inicio fue de 4.8 años, con un rango de 1 a 13 años. Se requieren más estudios para definir el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad.

### Referencias bibliográficas

- Fett N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 217-28.
- Pope E, Laxer RM. Diagnosis and management of morphea and lichen sclerosus and atrophicus in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014; 61(2): 309-19.
- Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 606-13.
- Handler MZ, Wulkan AJ, Stricker SJ, Schachner LA. Linear morphea and leg length discrepancy: treatment with a leg-lengthening procedure. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(5): 616-8.
- Francés C, Barete S, Lipsker D. Morphées. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-505-B-10, 2010.
- Hassan ML, Saposnik M, Melloni ME, Waiman J, Moreno-Figueroa A, Spiner RE, Schroh RG. Morfeas hemicorporales: estudio de 7 casos. *Rev Arg Reumatol*. 2013; 24: 1: 8-14.
- Chiu YE, Vora S, Kwon EK, Maheshwari M. A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings. *Pediatr Dermatol* 2012; 29(6): 738-748.
- Janowska M, Katarzyna P, Wojas-Pelc A, Lipko-Gdlewsk A. Coexistence of Parry-Romberg syndrome with homolateral segmental vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013; 30(6): 409-11.
- Bonifati C, Impara G, Morrone A, et al. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 63-5.
- Creus L, Sanchez-Regana M, Salleras M, et al. Syndrome de Parry-Romberg associé à un vitiligo segmentaire homolatéral. *Ann Dermatol Venereol*. 1994; 121: 710-1.
- Khaled A, Kharfi M, Ramheh S, Zermani R, Fazaa B. Postvaccination morphea profunda in a child. *Pediatr Dermatol* 2012; 29(4): 525-7.
- Startori-Valinotti JC, Tollefson MM, Reed AM. Updates on morphea: role of vascular injury and advances in treatment. *Autoimmune Dis*. 2013.
- Odhav A, Hoeltzel MF, Cauty K. Pansclerotic morphea with features of eosinophilic fasciitis: distinct entities or part of a continuum? *Pediatr Dermatol* 2014; 31(2): e42-e47.
- Kutasi Z, Weisensee P, Battyani Z, Ruizecka T. "Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 248-55.
- Taniguchi T1, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S. Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013.
- Fett N., Werth VP. Update on morphea II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 231-42.
- Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 181-7.

## Dengue Neonatal. Reporte de caso

Pelayo-Álvarez María Luisa, Gutiérrez-Virués Samuel, Choreño-Delgado Verónica, Serralde-Valdés Sandra Guadalupe, Islas-Ruz Félix Gilberto.

### Autor para correspondencia

María Luisa Pelayo-Álvarez. IMSS Hospital General de Zona #71, Calle 24 No. 45, Fraccionamiento Costa Verde, Boca del Río, Veracruz, MX.  
Contacto al correo electrónico: [maluisapeal@live.com.mx](mailto:maluisapeal@live.com.mx)

**Palabras clave:** Dengue grave, dengue hemorrágico, dengue neonatal.

**Keywords:** Severe dengue, hemorrhagic dengue fever, neonatal dengue.



## Dengue neonatal. Reporte de caso

Pelayo-Álvarez ML<sup>a</sup>, Gutiérrez-Virués S<sup>b</sup>, Choreño-Delgado V<sup>c</sup>, Serralde-Valdés SG<sup>c</sup>, Islas-Ruz FG<sup>d</sup>

### Resumen

El dengue es una enfermedad infecciosa transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, y representa un grave problema de salud pública en México, sobre todo en las zonas costeras. En la literatura mundial encontramos pocos casos reportados de transmisión vertical; se estima una transmisión madre-hijo alrededor del 1.6%. Se presenta el caso de un recién nacido masculino, hijo de madre de 18 años, finada en el puerperio mediato por dengue grave; paciente que presenta manifestaciones clínicas de dengue teniendo una evolución favorable.

**Palabras clave:** *Dengue grave, dengue hemorrágico, dengue neonatal.*

## Neonatal dengue

### Abstract

*Dengue is an infectious disease transmitted by the Aedes aegypti mosquito; it represents an important public health problem in Mexico, specially in the coast areas. There have been few cases of vertical transmission described in medical literature; it is estimated that mother – child transmission can be around 1.6%. Clinical presentation will depend on the time of the pregnancy in which it presents itself; in the first trimester it will conclude in abortion, in the second trimester it will increase the risk of prematurity, low birth weight and intrauterine growth restriction and in the third trimester it will increase the risk of bleeding. The symptoms presented in a newborn affected in the last trimester are described from 9 hours after birth to 11 days of life, with an average of 4 days; clinical presentations can range from the most common mild form, to severe forms with multi – system compromise. We present the case of a male newborn with neonatal dengue infection.*

**Key words:** *Severe dengue, hemorrhagic dengue fever, neonatal dengue.*

a. Pедиатра Neonatóloga, Hospital General de Zona No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz.

b. Jefatura de Pediatría Médica, Hospital General de Zona No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz.

c. Residente de Pediatría Médica de Primer año, Hospital General de Zona No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz.

d. Médico Familiar, Profesor adjunto de Investigación, Hospital General de Zona No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz.

#### Autor para correspondencia:

Dra. María Luisa Pelayo-Álvarez. Calle 24 No. 45, Fraccionamiento Costa Verde, Boca del Río, Veracruz.

Correo electrónico:

maluisapeal@live.com.mx

## Introducción

El Dengue representa un grave problema de salud pública en el mundo. La primera epidemia de dengue hemorrágico en América ocurrió en Cuba en 1981 y en México fue en 1995 con 539 casos, aunque los primeros casos reportados fueron en Tapachula, Chiapas en 1978 y poco después en Mérida, Yucatán en 1984.<sup>1-4</sup>

El dengue es una enfermedad febril infecciosa, de etiología viral sistémica (virus Denv-1, Denv-2, Denv-3 y Denv-4) transmitida por mosquitos hembras del género *Aedes* sp, de presentación clínica variable, evolución poco predecible, autolimitada y temporalmente incapacitante.<sup>5</sup>

Se reconocen cuatro fases de la enfermedad: la fase de incubación que es de tres a diez días; la fase febril, de dos a siete días; la fase crítica (fuga plasmática) entre el tercer y séptimo día de inicio de la fiebre y la fase de recuperación (reabsorción de líquidos) entre el séptimo y décimo día. La variabilidad clínica está relacionada con la respuesta inmunológica del huésped a la infección, la comorbilidad y los factores de riesgo como habitar en región endémica, co-circulación de serotipos, la exposición previa a la enfermedad y la virulencia de la cepa viral.<sup>6,7</sup>

Durante la gestación, el riesgo de infección por el virus del dengue aumenta en epidemias, sin embargo, las consecuencias sobre el embarazo, el feto y el recién nacido, han sido poco estudiadas y en algunos casos, los resultados reportados se contradicen.<sup>1</sup>

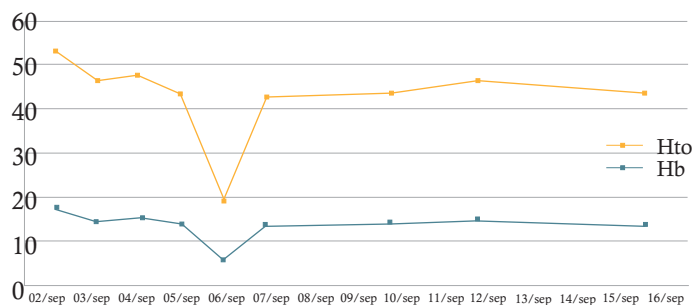
## Presentación de caso

Se trata de recién nacido de término masculino con peso adecuado para la edad gestacional, somatometría dentro del percentil 50 de su población, originario de Coatzacoalcos, Veracruz, México, hemotipo 0 positivo, hijo de padres adolescentes. Como antecedentes heredofamiliares de importancia: madre de 18 años, previamente sana, finada en el puerperio mediato por complicaciones de dengue grave, escolaridad máxima bachillerato completo, ocupación estudiante; hemotipo 0 positivo. Padre de 18 años, escolaridad máxima bachillerato terminado, ocupación empleado comercial, hemotipo 0 positivo.

Es producto de la primera gesta, con adecuado control prenatal a partir del primer mes, con aplicación adecuada de profilaxis normadas por la institución. Como antecedentes prenatales de importancia: madre quien 5 días previos al nacimiento inicia con cuadro compatible con dengue grave, requiriendo hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, complicándose con inicio de trabajo de parto y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta del 40%, motivo por el cual se decide la interrupción del embarazo vía abdominal obteniéndose producto único vivo, masculino, con presencia de meconio, se realiza laringoscopia directa observándose meconio, requiriendo maniobras avanzadas y farmacológicas de reanimación neonatal, con posterior recuperación otorgándose un Apgar 5/8, Silverman-Andersen 0/0. Ingresándose a neonatología del hospital de referencia.

Durante su estancia, se descartó por radiología síndrome de aspiración de meconio. Comenzó con fiebre entre 38 a

Gráfica 1. Biometría hemática: serie roja



38.5°C, por lo que se administró doble esquema antimicrobiano; se realizaron estudios de protocolo de síndrome febril encontrándose un descenso brusco de plaquetas por lo que se sospechó de dengue neonatal, y se decide su envío a nuestro hospital.

A su ingreso al Hospital General de Zona No. 71 en Veracruz del IMSS se encuentra paciente con exantema generalizado, abdomen con hepatomegalia de 3 centímetros por debajo del reborde costal derecho, extremidades con presencia de pequeñas equimosis a nivel de sitios de punción. Sin evidencia de sangrado activo. En su evolución, al tercer día persistía febril con 38°C, por lo que se realizó nueva toma de biometría hemática reportando trombocitopenia severa, hemoconcentración, leucocitosis y neutrofilia. Se realizó toma de pruebas de funcionamiento hepático (Tabla 1), que evidenció reacción inflamatoria aguda. Se decidió continuar con ayuno, doble esquema antimicrobiano basado en ampicilina (100 mg/kg/día) y amikacina (15 mg/kg/día), al no excluir aún el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, además, soluciones cristaloides a 140 ml/kg/día, doble carga de soluciones cristaloides a 9 ml/kg y 18 ml/kg. Manteniendo uresis elevadas, sin embargo con balances hídricos neutros.

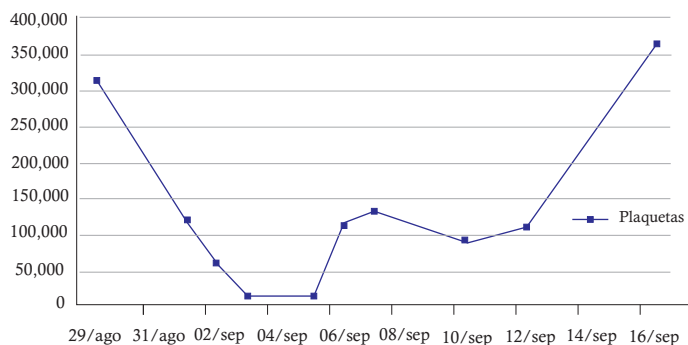
El primer día de estancia, se tomó serología de dengue y se envió al Laboratorio Estatal de Salubridad Pública y al Laboratorio Central de Epidemiología de Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Se continuaron con controles diarios de citometría hemática (Gráfica 1). Debido a la evolución clínica teniendo importante sangrado en sitios de punción, se decidió administrar plasma fresco congelado, concentrados plaquetarios y aplicación de Vitamina K.

El séptimo día de vida, se realizó toma de USG transfontanelar el cual no evidenció hasta ese momento sangrado o lesiones a nivel de SNC. Ese mismo día se presentó sangrado activo en sitio de entrada de venoclisis, contabilizándose en una pérdida de 150 ml, al contar con datos de hipovolemia, se iniciaron cargas hidrosalinas y transfusión de dos concentrados plaquetarios y dos paquetes globulares a 15 ml/kg. Se colocó catéter venoso central, toma de muestras de control encontrándose anemia severa. Se recibió resultado de serología para Dengue (NS1) siendo positivo. En los siguientes días, se encontró mejoría del recuento plaquetario (Gráfica 2), se buscó intencionadamente datos de serositis, realizándose USG abdominal y de tórax reportándose sin evidencia de líquido



Gráfica 2. Biometría hemática: plaquetas



libre en cavidad abdominal, pélvica o derrame pleural.

Continúo con adecuada evolución, con mejoría en los parámetros clínicos y bioquímicos, por lo que se decidió su egreso a los 12 días de estancia intrahospitalaria, sin mayores complicaciones.

### Discusión

La transmisión vertical en Dengue ha sido poco caracterizada. En Colima, México, zona permanentemente infestada por *A. aegypti* con brotes epidémicos de dengue, se presentó una epidemia en el año 2002 con 1,766 casos registrados de dengue no grave y 613 de dengue grave; de estos casos, únicamente uno fue de transmisión vertical corroborado por diagnóstico clínico y serológico, semejante a nuestro caso clínico, el cual reportó la defunción de la madre del producto.<sup>9,10</sup>

En la infección por dengue ocurrida en la madre al final del embarazo, se ha podido observar que los infantes son inmunizados pasivamente. Los neonatos desarrollan un cuadro de dengue grave al cabo de algunas horas de exposición al virus, cuando las plaquetas han prácticamente desaparecido. Los serotipos aislados en estos casos fueron DEN-2 y DEN-3. En nuestro caso se reportó como dengue grave, con presencia de hemorragia y plaquetopenia severa que ameritó transfusión de concentrados plaquetarios.<sup>1,12,13</sup>

Recientemente, se notificaron dos casos de transmisión vertical de infección por dengue durante un brote de la enfermedad en Malasia; en ambos casos, las madres se infectaron durante la semana 38 de gestación. En el primer caso, la infección materna fue confirmada después del alumbramiento y retrasó la atención oportuna del neonato quien falleció cuatro días después por hemorragia

Tabla 1. Pruebas de función hepática y química sanguínea

Fecha	03/09/13	06/09/13	07/09/13	11/09/13	12/09/13
Colesterol	56	-	-	122	141
BT	3.9	-	-	1.43	1.3
BD	0.4	-	-	0.4	0.4
BI	3.5	-	-	0.9	0.9
PT	4	-	-	5.9	6.7
Globulinas	1.3	-	-	2.2	2.6
Rel A/G	2.1	-	-	1.7	1.6
Albúmina	2.7	-	-	3.7	4.1
ALT	7	-	-	9	10
AST	80	-	-	26	28
FA	141	-	-	211	250
DHL	1547	-	-	955	989
TP	-	-	14.1	-	-
TPT	-	-	38	-	-
Fibrinogeno	-	-	299	-	-
INR	-	-	1	-	-
Glucosa	-	196	-	-	-
Urea	-	4	-	-	-
BUN	-	2	-	-	-
Creatinina	-	0.4	-	-	-
Cloro	-	107	-	-	-
Potasio	-	4.9	-	-	-
Sodio	-	145	-	-	-

BT, bilirrubinas totales; BD, bilirrubinas directas; BI, bilirrubinas indirectas; PT, proteínas totales; Rel A/G, relación albúmina/globulinas; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FA, fosfatasa alcalina; DHL, deshidrogenasa láctica; TP, tiempo de protrombina; TPT, tiempo de tromboplastina parcial; INR, siglas en inglés de *international normalized ratio*; BUN, nitrógeno uréico en sangre.

intracraneal masiva y neumonía. En el segundo caso, la confirmación serológica fue antes del alumbramiento y permitió que el neonato fuera vigilado y transfundido al presentarse la trombocitopenia. El serotipo DEN-2 fue aislado de la sangre del neonato (primer caso) y de la madre (segundo caso).<sup>14</sup> En nuestro caso, se reportó positivo para Dengue NS1 y la transmisión vertical provino de una madre adolescente de 18 años que se presentó como dengue grave en la última semana del embarazo.

Fue de relevancia el monitoreo de las pruebas de función hepática y del estado neurológico, ya que comúnmente ambos sistemas se ven afectados.<sup>15,16</sup> No existe un tratamiento específico para el Dengue, solo medidas de sostén. Es necesario descartar el diagnóstico de sepsis neonatal ya que puede presentar las mismas características clínicas y laboratoriales.<sup>18</sup>

Se han realizado pocos estudios acerca de la infección por Dengue durante el embarazo y la infección concomitante en el feto y el recién nacido, siendo en la literatura nacional escasos reportes de caso.<sup>19,20</sup> En zonas endémicas se debe considerar el diagnóstico ya que podría estar siendo subdiagnosticado.

### Referencias bibliográficas

- Castellanos-Morfin J, Hernández-Pérez P, Arellano-Cortés B, Newton-Sánchez OA, Espinoza-Gómez F. Reporte de un caso de dengue neonatal. *Medigraphic Artemisa*. May-Jun 2006
- Méndez A, González G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomed*. 2003; 23:180-93.
- Escobar-Mesa J, Gómez-Dantés H. Determinantes de la transmisión de dengue en Veracruz: un abordaje ecológico para su control. *Salud Pública Mex*. 2003; 45: 43-53.
- Narro-Robles J, Gómez-Dantés H. El dengue en México: un problema prioritario de salud pública. *Salud Pública Mex* 1995; 37 supl: 12-20.
- Guía de Práctica Clínica: Manejo del dengue no grave y el dengue grave. México: Secretaría de Salud, 2008.
- Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Journal de Pediatria* 2007; 83 (2 Suppl): S22-35
- Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 637-40.
- Jasso-Gutiérrez L. Infecciones congénitas poco habituales de transmisión vertical. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006; 63: 55-63.
- Secretaría de Salud. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica 2003. Información preliminar. Casos por entidad federativa de enfermedades transmisibles por vector. Vigilancia epidemiológica. Semana 52, cuadro 7.1. México, D. F.: Secretaría de Salud; 2003.
- Secretaría de Salud. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Programa Nacional de Vigilancia, prevención y control del dengue. Dengue y dengue hemorrágico: Guía práctica para su diagnóstico, manejo y tratamiento. México: Secretaría de Salud; 2002.
- Zucker-Franklin D. The effect of viral infections on platelets and megakaryocytes. *Sem Hematol* 1994; 31:329337
- Poli L, Chungue E, Soullignac O, Gestas P, Kuo P,

- Papouin-Rauzy M. Dengue materno-foetale. *Bull Soc Path Ex* 1991; 84:513-521.
13. Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clinical Infect Dis* 1994; 18:248-9
14. Lam Sai Kit K. "Dengue/Dengue hemorrhagic fever: mother-child transmission-Malaysia" Promed@usa.healthnet.org 1996 (21 Oct. 1996).
15. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*. 2006; 26:17-23.
16. Kalita J, Misra UK, Mahadevan A, Shankar SK. Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis? *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2005; 6:357-61.
17. Campagna D de S, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82:354-8.
18. Jaroszk M. L., Silvana de los Milagros Leguizamon C., Fridrich A. E., Valeria Olivetti F. Enfermedad del dengue en el embarazo. *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina*. N° 210 12 – Diciembre 2011.
19. Berberian G; Fariña D; Rosanova MT; Hidalgo S; Enría D; Mitchenko A; Moreno J; Sánchez Soto I. Dengue Prenatal. *Arch. argent. Pediatría* 2011 09(3):232-236.
20. Carrasco Navas Parejo JR; Avila Montes GA. Transmisión Vertical de Dengue en Honduras: Primer Reporte de caso en Centro América. *Rev. Méd. Honduras* 2009; 77(1):20-22



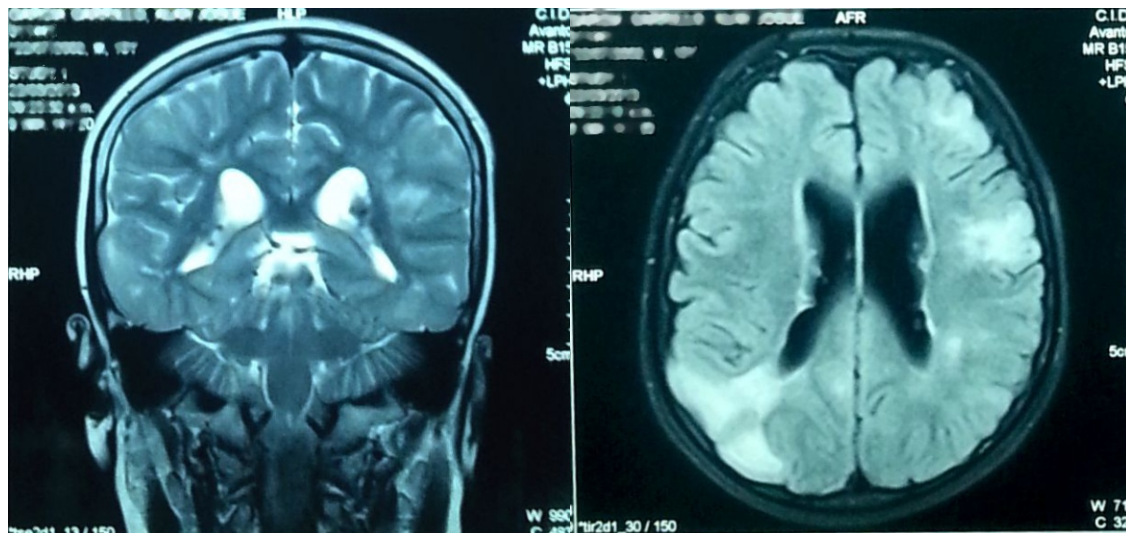
## Alteraciones neurológicas en Esclerosis Tuberosa

Fajardo-Fregoso Blanca Fabiola<sup>a</sup>, Cornejo-Escatell Emilio<sup>b</sup>, Quiroz-Saavedra Andrea del Rocío<sup>c</sup>, Ceja-Moreno Hugo<sup>a</sup>.

a. Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde, Guadalajara.  
b. Pediatría Médica, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.  
c. Médico Cirujano y Partero.

### Autor para correspondencia

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso. Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde. Hospital 278, El Retiro, Guadalajara, Jalisco. Correo electrónico: fa bylu.ff@gmail.com, teléfono: 39424400, ext 49316.



### Descripción de la imagen

Masculino de 11 años con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa más crisis parciales complejas y parciales secundariamente generalizadas. Inicia con crisis parciales simples desde el día de su nacimiento, tratado con valproato de magnesio, vigabatrina, topiramato y carbamazepina; sin adecuado control. Actualmente se encuentra con oxcarbazepina y everolimus. Dentro del abordaje diagnóstico para esclerosis tuberosa, el paciente presenta los siguientes criterios mayores: angiofibromas faciales, máculas hipomelanóticas, túberes corticales y nódulos subependimarios; sin presentar criterios menores.

El complejo esclerosis tuberosa (CET) afecta aproximadamente a 1 en 6,000 individuos. Es causada por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2. En cerca del 80% de los casos la mutación ocurre de forma espontánea, y en el otro 20% se hereda de forma autosómica dominante. Los genes TSC1 y TSC2, codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente. El CET se caracteriza por el desarrollo de tumores sólidos llamados hamartomas en varios órganos, que incluyen riñones, pulmones, corazón, piel y sistema nervioso central (SNC).

El CET tiene un fenotipo clínico

ampliamente variable, con un rango de desórdenes y alteraciones físicas y neuropsiquiátricas que incluyen: epilepsia, retraso mental, desórdenes del espectro autista y desórdenes hiperkinéticos. La epilepsia es el síntoma neurológico más común en CET, se reporta en cerca del 80% de los pacientes y afecta significativamente el desarrollo psicomotor y la calidad de vida. Las crisis epilépticas ocurren en el 96% de los pacientes de 9–14 años referidos a una clínica de atención neurológica.

Los mecanismos celulares que subyacen a la epileptogénesis de los túberes corticales permanecen desconocidos. Estudios recientes apoyan el rol de alteraciones del desarrollo afectando el balance entre excitación e inhibición en la epileptogénesis de los túberes corticales.

### Lecturas recomendadas:

1. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):64-80. Epub 2000/12/12.
2. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:87-105. Epub 2010/02/12.
3. Lam C, Bouffet E, Tabori U, Mabbott D, Taylor M, Bartels U. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer.*

2010;54(3):476-9. Epub 2009/10/2



## Algoritmo de diagnóstico y manejo de otitis media aguda (OMA) en niños

Ramírez-Ramírez Francisco Jaffet y Galván-García Verónica Fátima



### Paciente con diagnóstico de OMA



#### Niños con:

- Abombamiento moderado-severo de la membrana timpánica o con otorrea de nuevo inicio que no se deba a otitis externa.
- Abombamiento leve de la membrana timpánica e inicio agudo de otalgia (48 horas) o eritema intenso de la membrana timpánica.

**\*Cuadro clínico:** otalgia de inicio súbito; en niños que aún no hablan existe aumento en la sensibilidad de la oreja, llanto excesivo, fiebre y cambios en los patrones de sueño. Otoscopia neumática: disminución de la movilidad de la membrana timpánica en el cuadrante superior posterior (sensibilidad 95% y especificidad del 85%), opacidad de la membrana timpánica (sensibilidad 74% y especificidad 93%), abombamiento (sensibilidad 51% y especificidad del 97%), membrana timpánica hemorrágica o intensamente roja. No debería diagnosticarse OMA en niños que no tienen derrame del oído medio en la otoscopia neumática o timpanometría.

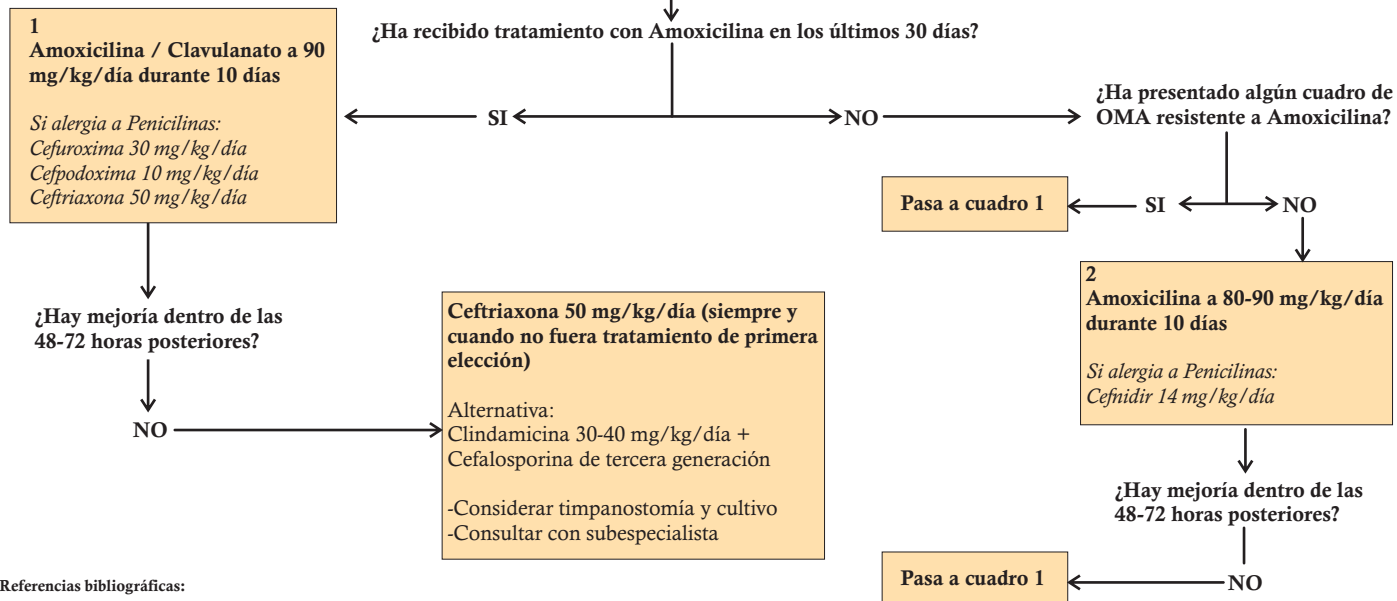
#### CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

- Antibióticos para OMA severa (unilateral o bilateral) en niños de 6 meses o más.
- Antibióticos para los niños menores de 24 meses con OMA bilateral no severa.
- Ofrecer a los padres antibióticos u observación y seguimiento cercano en niños de 6 a 23 meses con OMA no severa unilateral.
- Ofrecer a los antibióticos u observación y seguimiento cercano en niños mayores de 24 meses con OMA no severa unilateral o bilateral.

#### CLASIFICACIÓN:

**OMA severa:** OMA con otalgia moderada-severa y fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

**OMA no severa:** otalgia leve y temperatura  $< 39^{\circ}\text{C}$ .



#### Referencias bibliográficas:

- 1.- American Academy of Pediatrics Sub-committee on management of Acute Otitis Media. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2013;131:e964.
- 2.- Jane M. Gould and Paul S. Matz. Otitis Media. Pediatr. Rev. 2010; 31;102-116
- 3.- CENETEC, Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Otitis Media Aguda en la Edad Pediátrica. México, 2011.



Servicio de Pediatría Médica, División de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

#### Autor para correspondencia:

Ramírez Ramírez Fco. Jaffet. Servicio de Pediatría Médica, División de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278, Colonia El Retiro. Correo electrónico: drjaffetramirez@gmail.com



### Joaquín Camacho Durán (1922-2013)

Artista nacido en Guadalajara Jalisco el 16 de agosto de 1922 en el antiguo barrio de Analco. Desde pequeño demuestra gran interés por la pintura iniciando con sus obras en pequeños dibujos y caricaturas. Inicialmente de manera autodidacta comenzó a pintar retratos de personajes célebres de su época y posteriormente a ilustrar el cuerpo humano. En 1942 ingresa a la escuela de Medicina de la Universidad de Guadalajara y se titula como Médico Cirujano y partero en 1948. Su disposición a la ciencia, lo llevo a ser encargado del laboratorio del Hospital Civil de Guadalajara. En 1946, es nombrado jefe del laboratorio de Patología Clínica del Sanatorio Guadalajara, manteniendo dicho puesto hasta 1960. De 1950 a 1954 estudia y practica la escuela impresionista en la academia del maestro español Juan Eugenio Mingorance.

De 1946 a 1972 se desempeña como profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara. Siendo catedrático de varias áreas: Bioquímica médica, histología, embriología y anatomía microscópica. Fue miembro integrante del Honorable Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara.

De 1967 a 1968 fue Presidente de la Sociedad de Patología Clínica de Guadalajara. Fue socio fundador de la Sociedad de Patología Clínica de Guadalajara, de la Sociedad Jaliscience de Anatomía, del Colegio de Médicos Patólogos en Jalisco, entre otras. Fue miembro fundador del Patronato de Fomento del Acervo Cultural del Hospital Civil de San Miguel de Belén de Guadalajara A.C, actualmente Asociación Cultural del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde A.C.

La gran producción pictórica incluye más de 400 obras que se presentaron en cinco exposiciones individuales y cinco colectivas, incluye retratos, bodegones, caricaturas y temas relacionados con la medicina entre los que se citan El Azoro de Röentgen, pintura de Roberto Koch que se encuentra en el Laboratorio de Microbiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud y sus magistrales pinturas de Fray Antonio Alcalde.

