

Revista Mexicana de **PEDIATRÍA**

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría

Vol. 90, No. 6,
Noviembre-Diciembre 2023



EDITORIAL

Pruebas de tamizaje neonatal para los errores innatos del metabolismo

ARTÍCULOS ORIGINALES

Mortalidad en niños que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos

Programa de tamiz metabólico en un hospital privado

Prevalencia de enfermedades metabólicas en Oaxaca

Prevalencia de hemoglobinopatías al nacimiento

CASOS CLÍNICOS

Quilomicronemia familiar en un lactante

Meningitis neonatal por *Streptococcus bovis*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Toma de decisiones en cuidados intensivos pediátricos

Incluida en los Índices:

NLM

EMBASE

SCOPUS

LILACS

LATINDEX

PERIÓDICA-UNAM

Excerpta Medica

Google Académico

BIOSIS

ULRICHS

Medigraphic

Sistema de Clasificación de
Revistas Mexicanas de Ciencia y
Tecnología del CONACYT
y 20 Índices más

6



El riesgo de *influenza* está en todas partes

Seltaferon®

Osetamivir

también!



La administración oportuna de **oseltamivir**.^{1,2}

- ✚ *Acorta* la duración de la **influenza**
- ✚ *Aminorar* la severidad de los **síntomas**
- ✚ *Reduce* el riesgo de desarrollar **otitis media** en pacientes pediátricos
- ✚ *Disminuye* rápidamente la **carga viral** en las secreciones nasofaríngeas

Antiviral líder en influenza⁵

Seltaferon
Osetamivir

Caja con 10 cápsulas

Cápsulas⁴
75 mg c/10
Adultos y Mayores de 40 kg

Seltaferon
Osetamivir
Suspensión

6 mg/mL

Suspensión pediátrica³
60 mL
Niños de 15 kg o menos*
* Pacientes a partir de 1 año de edad

Seltaferon
Osetamivir
Suspensión

6 mg/mL

Infantil

NUEVA PRESENTACIÓN
125 mL
Tratamiento completo de 15 kg en adelante²

15 kg o menos → 5 mL

15.1 a 23.0 kg → 7.5 mL

23.1 a 40.0 kg → 10 mL

40.1 kg o más → 12.5 mL = 2 1/2

PIPETA GRADUADA
para una dosificación exacta



INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.

Referencias: 1. Malosh, R. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Infectious Diseases. 2018;66 2. Mattia, J. et al. Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants. Influenza Other Respi Viruses. 2021;15:618-624 3. Información Para Prescribir (IPP) Seltaferon®Suspensión. 4. Información Para Prescribir (IPP) Seltaferon®Cápsulas. 5. INTE SELTAFERON® Osetamivir JUNIO 2022.

Aviso de Publicidad No. 2309072002C00008. Seltaferon® Cápsulas Reg. No.: 179M2016 SSA IV Seltaferon® Suspensión Reg. No.: 320M2018 SSA IV Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet liomont.com.mx



Revista Mexicana de PEDIATRÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría

SOCIEDAD MEXICANA DE PEDIATRÍA

Mesa Directiva
2023-2024

Presidente

Dr. Carlos Juárez Ortiz

Vicepresidenta

Dra. Patricia Laurean Ibarra

Secretaria General

Dra. Adriana Del Carmen Luna Castañeda

Secretaria Adjunta

Dra. Alicia Mandujano Mandujano

Tesorera

Dra. Gabriela Arenas Ornelas

Director CARP

Dr. José Luis Pinacho Velázquez

DIRECTORIO

Fundador (1930)

Dr. Anastasio Vergara Espino

Editor Emérito

Dr. Leopoldo Vega Franco

Director

Dr. Carlos Juárez Ortiz

Editor en Jefe

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

Editores Asociados

Dr. José Francisco González Zamora

Dra. Jessie Nayelli Zurita Cruz

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

Dr. Alan Cárdenas Conejo

Dra. Heladia J. García

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas

Asistente Editorial

C. Yolanda Pérez Medina

Consejo Editorial

México

Dr. Luis Carbajal Rodríguez

Dr. José Alberto García Aranda

Dra. María Laura Laue Noguera

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dr. Jorge Federico Robles Alarcón

Dr. Romeo S. Rodríguez Suárez

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

Dr. Remigio Antonio Véliz Pintos

España

Dr. José Quero Jiménez

Dr. Pedro de la Oliva Senovilla

Dr. Francisco Ruza Tarrio

Revista Mexicana de Pediatría Vol. 90, No. 6, Noviembre-Diciembre 2023, es una publicación bimestral editada y distribuida por la Sociedad Mexicana de Pediatría, A.C. Tehuantepec 86-503, Col. Roma Sur, C.P. 06760, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, México. Tels. 5555647739, 5592432245 y 46. Correo electrónico: smp1930@socmexped.org.mx Editor responsable: Dr. Miguel Ángel Villasís Keever. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2019-022717131900-102, ISSN 0035-0052, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Cultura. Certificado de Licitud de Título y Contenido en trámite, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Arte, diseño, composición tipográfica, proceso fotomecánico e impresión por **Graphimedic, S.A. de C.V.**, Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México. Tels. 5585898527 al 32. Correo electrónico: graphimedic@medigraphic.com Este número se terminó de imprimir el 04 de Septiembre de 2024 con un tiraje de 3,000 ejemplares.



www.medigraphic.com/rmp

Editorial

- 213 Pruebas de tamizaje neonatal para los errores innatos del metabolismo: ¿cuántas y cuáles?
 Mario Enrique Rendón-Macias

Artículos originales

- 215 Frecuencia y factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos de un hospital del occidente de México
 Juan Carlos Lona-Reyes, Alfonso López-Godínez, Liliana Camarena-Vielma, Ruth Yesica Ramos-Gutiérrez, Martha Susana Vázquez-Bojórquez, Andrea Carolina Urbina-Villela, Fernando Alatorre-Rendón
- 221 Resultados del programa de tamiz metabólico en un hospital privado de la Ciudad de México
 Alfonso Velasco-Aznar, Mario Enrique Rendón-Macias, Horacio Silva-Ramírez, Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo, Héctor Cruz-Camino, Consuelo Cantú-Reyna, Alberto Moscona-Nissan, Diana Wollenstein-Seligson
- 227 Prevalencia de enfermedades metabólicas congénitas detectadas mediante tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca, México
 Rosaluz Concepción Vásquez-Martínez, Fernando Franuel Martínez-Chávez, Agustín Lugo-Radillo, Enrique Villarreal-Ríos, Liliana Galicia-Rodríguez, Jesús Elizarrarás-Rivas
- 232 Prevalencia al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado de la Ciudad de México: reporte de 7 años de tamizaje
 Diana Wollenstein-Seligson, Mario Enrique Rendón-Macias, Horacio Silva-Ramírez, Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo, Kerem Yam, Alfonso Velasco-Aznar, Héctor Cruz-Camino, Consuelo Cantú-Reyna

Casos clínicos

- 236 Quilomicronemia familiar en un lactante de dos meses
 Karina Alexandra Camacho-Contreras, Andrea Carolina Zárate-Vergara, Carlos Cuadros-Mendoza, Karen Linceyth Becerra-Riaño, Irina Suley Tirado-Pérez
- 240 Meningitis neonatal por *Streptococcus bovis*: a propósito de un caso
 Carlos Andrés Sánchez-Pinzón, Cindy Margarita Atencia-Herrera, María Margarita Sánchez-Tordecilla, María del Pilar Hoyos-Zapata, Magda Puerta-Lara

Artículo de revisión

- 243 Toma de decisiones en cuidados intensivos pediátricos
 Armando Garduño-Espinosa, Ixel Hernández-Gutiérrez, Mariana San Martín-Corona, María Cristina Reyes-Lucas, Patricia Chico-Aldama

Editorial

- 213 *Newborn screening tests for inborn errors of metabolism: which ones and how many?*
 Mario Enrique Rendón-Macias

Original articles

- 215 *Frequency and factors associated with mortality in pediatric patients admitted to the intensive care unit of a hospital in western Mexico*
 Juan Carlos Lona-Reyes, Alfonso López-Godínez, Liliana Camarena-Vielma, Ruth Yesica Ramos-Gutiérrez, Martha Susana Vázquez-Bojórquez, Andrea Carolina Urbina-Villela, Fernando Alatorre-Rendón
- 221 *Results of the metabolic screening program in a private hospital in Mexico City*
 Alfonso Velasco-Aznar, Mario Enrique Rendón-Macias, Horacio Silva-Ramírez, Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo, Héctor Cruz-Camino, Consuelo Cantú-Reyna, Alberto Moscona-Nissan, Diana Wollenstein-Seligson
- 227 *Prevalence of congenital metabolic diseases detected by neonatal screening in Oaxaca, Mexico*
 Rosaluz Concepción Vásquez-Martínez, Fernando Franuel Martínez-Chávez, Agustín Lugo-Radillo, Enrique Villarreal-Ríos, Liliana Galicia-Rodríguez, Jesús Elizarrarás-Rivas
- 232 *Prevalence of hemoglobinopathies at birth in a private hospital in Mexico City: report on 7 years of screening*
 Diana Wollenstein-Seligson, Mario Enrique Rendón-Macias, Horacio Silva-Ramírez, Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo, Kerem Yam, Alfonso Velasco-Aznar, Héctor Cruz-Camino, Consuelo Cantú-Reyna

Clinical cases

- 236 *Familial chylomicronemia in a two-month-old infant*
 Karina Alexandra Camacho-Contreras, Andrea Carolina Zárate-Vergara, Carlos Cuadros-Mendoza, Karen Linceyth Becerra-Riaño, Irina Suley Tirado-Pérez
- 240 *Neonatal meningitis due to Streptococcus bovis: a case report*
 Carlos Andrés Sánchez-Pinzón, Cindy Margarita Atencia-Herrera, María Margarita Sánchez-Tordecilla, María del Pilar Hoyos-Zapata, Magda Puerta-Lara

Review

- 243 *Decision-making in pediatric intensive care*
 Armando Garduño-Espinosa, Ixel Hernández-Gutiérrez, Mariana San Martín-Corona, María Cristina Reyes-Lucas, Patricia Chico-Aldama



Pruebas de tamizaje neonatal para los errores innatos del metabolismo: ¿cuántas y cuáles?

Newborn screening tests for inborn errors of metabolism: which ones and how many?

Mario Enrique Rendón-Macías*

* Universidad Panamericana. Ciudad de México.

Las pruebas de tamizaje, también llamadas de pesquisa o para detección, son realizadas con el propósito de establecer la presencia de una enfermedad desde antes que aparezcan datos clínicos, es decir, durante la fase preclínica. La realización de las pruebas de tamizaje se fundamenta en tres principios básicos: 1) disponer de métodos con alta sensibilidad que ayudan a establecer el diagnóstico de la condición en estudio, 2) detectar enfermedades, no autolimitadas, con alto riesgo de daño o muerte, si no se llevan a cabo acciones específicas y 3) ofrecer de manera oportuna tratamientos eficaces para evitar o limitar el daño a órganos o sistemas que alteren la supervivencia o calidad de vida de los pacientes portadores de la enfermedad.¹

En la actualidad, con el vertiginoso avance del conocimiento y basado en las pruebas de tamizaje, en muchas enfermedades se puede llegar a establecer su diagnóstico en su fase preclínica, lo que puede ocurrir desde la formación del embrión, durante la etapa fetal, pero principalmente en la vida neonatal. Como ejemplo, si sólo consideramos las pruebas disponibles para la etapa neonatal, para el caso de México y de acuerdo con la *Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento*, se contempla el tamiz para el hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, trastornos de los aminoácidos aromáticos, trastornos de los aminoácidos de cadena ramificada y del metabolismo de los ácidos grasos,

galactosemia, fibrosis quística, inmunodeficiencia combinada, hemoglobinopatías.² Pero, más allá de esta norma, también en nuestro país existen laboratorios públicos y privados, en donde la lista de enfermedades detectables es mayor a 65, lo cual se ha denominado tamiz metabólico ampliado.³ Sin embargo, se debe tener en cuenta que el escrutinio de enfermedades en la etapa neonatal incluye otras condiciones, como el tamiz cardiológico (para la detección de cardiopatías congénitas), el auditivo y el visual.^{4,5} Desafortunadamente, en la práctica diaria, no a todos los neonatos se les realizan todos estos tipos de escrutinio.⁶

En los últimos años, gracias a los registros disponibles en hospitales e instituciones, es posible tener estimaciones del impacto en el diagnóstico de estas enfermedades, resultado de los programas de tamizaje que se han implementado.⁷ Al respecto, en este número de la Revista Mexicana de Pediatría (RMP) se presentan dos estudios diferentes donde se describen las tasas de prevalencia de casos de enfermedades detectadas al nacimiento, mediante el tamiz metabólico. Uno de los estudios se realizó en una institución pública (Instituto Mexicano del Seguro Social) y el otro en un hospital privado donde se atienden recién nacidos.^{8,9} De manera interesante, los datos presentados muestran prevalencias diferentes, como el caso de hipotiroidismo congénito (16.7 contra 2.8 por mil nacimientos). Esta situación invita a reflexionar sobre

Correspondencia: Dr. Mario Enrique Rendón-Macías, E-mail: mrendon@up.edu.mx

Citar como: Rendón-Macías ME. Pruebas de tamizaje neonatal para los errores innatos del metabolismo: ¿cuántas y cuáles? Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 213-214. <https://dx.doi.org/10.35366/117387>

los posibles factores que se asocian a estas variaciones, como que ambas poblaciones son muy distintas, tanto por el nivel socioeconómico pero sobre todo por las condiciones geográficas.¹⁰

Por otro lado, el informe de los resultados de los programas de tamizaje también permite establecer con mejor precisión las prevalencias de enfermedades menos estudiadas, como son la deficiencia de glucosa 6 deshidrogenasa, aminoacidemias, trastornos de los ácidos grasos y hemoglobinopatías. Estas últimas, suelen mostrar prevalencias más diferenciales asociadas a grupos poblacionales de linajes más separados, lo cual también se puede analizar en dos artículos de la RMP, uno de ellos contenido en este número y el otro publicado con previamente.^{11,12}

Al momento, una pregunta inquietante es ¿se justifica la realización de todas las pruebas de tamizaje disponibles de manera universal? Esto cobra relevancia cuando cada vez hay más opciones de pruebas para detectar más enfermedades y condiciones de riesgo o portación de alteraciones genéticas con posibles repercusiones en generaciones futuras.^{5,13} De ser así, por ser un derecho universal ¿deber ser pagado por los gobiernos y con ello asegurar el derecho de todos los neonatos a este potencial beneficio? En la actualidad, el tamizaje metabólico en nuestro país sólo se realiza para cinco enfermedades (las básicas antes mencionadas), mientras que el metabólico ampliado en muchas ocasiones es costado por los familiares. Por lo anterior, la decisión de realizar sólo algunas se han enfocado en considerar sólo a las más prevalentes, las más catastróficas para la vida, o bien, aquéllas que causan más trastornos en la calidad de vida, si no se tratan antes de la aparición de los síntomas, así como aquéllas donde se dispone de tratamientos eficaces que limitan o previenen el daño.

Un programa universal dirigido a toda enfermedad detectable debe justificarse sobre estudios económicos (costo-beneficio o costo-utilidad) realizados en el contexto de cada población, estado o país. Ya que detectar una anomalía sólo con fines informativos y sin objetivos claros sobre el beneficio para el paciente o su familia, generaría un costo alto y la desviación de recursos más importantes para otras condiciones de salud con mayor prioridad.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening. <https://www.cdc.gov/newborn-screening/index.html>
- Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-034-SSA2-2010, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. México: Diario Oficial de la Federación; 18 octubre 2012. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4912/salud3a11_C/salud3a11_C.html
- Herrera A. Tamiz neonatal ampliado e interés superior de la niñez en la salud. *Med Ética*. 2023; 34(2): 383-428.
- Decreto por el que se reforma el artículo 61 de la Ley General de Salud. Inclusión de la prueba de tamiz ampliado, tamiz auditivo al prematuro, tamiz oftalmológico neonatal. Diario Oficial de la Federación; 25 enero 2013. Disponible en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>
- Botkin J, Anderson RA, Rothwell E. Expanded newborn screening: Contemporary challenges to the parens patriae doctrine and the use of public resources. In: Rhodes R, Silvers A, Battin P (eds.). *Medicine and social justice*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2011.
- Tamiz neonatal favorece detección, diagnóstico y tratamiento oportunos a enfermedades metabólicas. 2019. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201910/459>
- Trigo-Madrid M, Díaz-Gallardo J, Mar-Aldana R, Ruiz-Ochoa D, Moreno-Graciano C, Martínez-Cruz P et al. Resultados del programa de tamiz neonatal ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. *Acta Ped Mex*. 2014; 35(6): 448-458.
- Velasco-Aznar A, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H, Gerardo-Del Hoyo MN, Cruz-Camino H, Cantú-Reyna C et al. Resultados del programa de tamiz metabólico. *Rev Mex Ped*. 2023; 90(6): XX-XX
- Vásquez-Martínez RC, Martínez-Chávez FF, Lugo-Radillo A, Villarreal-Ríos E, Galicia-Rodríguez L, Elizarrarás-Rivas J. Prevalencia de enfermedades metabólicas congénitas. *Rev Mex Ped*. 2023; 90(6): XX-XX
- Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla AA, Villasis-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(5): 478-486. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00955x.
- Hernández Verdugo LY, Fernández Bautista MF, Domínguez Camacho A, Median Pérez C, Navarrete Martínez JI, Cervantes Barragán DE et al. Prevalencia de anemias hemolíticas hereditarias detectadas por tamiz metabólico amplio en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos. *Rev Mex Ped*. 2023; 90(2): 57-62. doi: 10.35366/113266.
- Wollenstein-Seligson D, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H, Gerardo-Del Hoyo MN, Cruz-Camino H, Yam K, Velasco-Aznar A. Prevalencias al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado de la Ciudad de México: reporte de 7 años de tamizaje. *Rev Mex Ped*. 2023; 90(6): XX-XX
- Torgerson DJ, Reid DM. Estimating the cost effectiveness of screening test. *QJM*. 1997; 90(10): 649-652, doi: 10.1093/qjmed/90.10.649.



Frecuencia y factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital del occidente de México

Frequency and factors associated with mortality in pediatric patients admitted to the intensive care unit of a hospital in western Mexico

Juan Carlos Lona-Reyes,^{*,‡,§,¶} Alfonso López-Godínez,^{*,§} Liliana Camarena-Vielma,[¶]
Ruth Yesica Ramos-Gutiérrez,^{*,‡,§,||} Martha Susana Vázquez-Bojórquez,^{*,¶}
Andrea Carolina Urbina-Villela,^{§,¶} Fernando Alatorre-Rendón[¶]

* Infectología, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; ‡ Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara; § Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud;

¶ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Jal., México; || Urgencias Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”. Guadalajara, Jalisco, México.

RESUMEN

Objetivo: estimar la frecuencia y factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). **Material y métodos:** estudio de cohorte prospectivo de pacientes ingresados en la UCIP entre septiembre de 2019 a septiembre de 2022. **Análisis.** Se estimó la tasa de mortalidad por 100 ingresos; para identificar los factores asociados a mortalidad se calculó *odds ratio* (OR) e IC95%, mediante regresión logística. **Resultados:** se estudiaron 315 pacientes; la mediana de edad fue de 60 meses y 56.5% fueron de sexo masculino. La tasa de mortalidad hospitalaria fue de 22.2 por 100 ingresos (IC95% 17.9-27.1). Los factores asociados a muerte fueron: neoplasia hematológica (OR 4.2, IC95% 2.1-8.3), miocardiopatía (OR 23, IC95% 2.3-228), requerir de ventilación mecánica (OR 3.6, IC95% 1.7-7.3), uso de hemoderivados (OR 2.4, IC95% 1.3-4.3) y lactato sérico elevado al ingreso (OR 1.2, IC95% 1.1-1.4). Mientras que cuando la admisión

ABSTRACT

Objective: to estimate the frequency and risk factors associated with mortality in patients treated in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU). **Material and methods:** prospective cohort study of patients admitted to the PICU between September 2019 and September 2022. **Analysis.** The mortality rate per 100 admissions was estimated; to identify the factors associated with mortality, the OR and 95%CI were calculated using logistic regression. **Results:** a total of 315 patients were studied; the median age was 60 months and 56.5% were male. The in-hospital mortality rate was 22.2 per 100 admissions (95% CI 17.9-27.1). Factors associated with mortality were hematologic malignancy (OR 4.2, 95%CI 2.1-8.3), cardiomyopathy (OR 23, 95%CI 2.3-228), requiring mechanical ventilation (OR 3.6, 95%CI 1.7-7.3), use of blood products (OR 2.4, 95%CI 1.3-4.3) and elevated serum lactate on admission (OR 1.2, 95%CI 1.1-1.4). While when the admission to the PICU was elective

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Lona-Reyes, E-mail: carloslona5@hotmail.com

Citar como: Lona-Reyes JC, López-Godínez A, Camarena-Vielma L, Ramos-Gutiérrez RY, Vázquez-Bojórquez MS, Urbina-Villela AC et al. Frecuencia y factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital del occidente de México. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 215-220. <https://dx.doi.org/10.35366/117388>

a la UCIP fue electiva hubo menor riesgo de muerte (0.19, IC95% 0.04-0.81). **Conclusiones:** en este estudio se encontró una elevada mortalidad. Los factores que se encontraron asociados a la muerte pueden ayudar a identificar pacientes que requieran mayor vigilancia para tratar de disminuir la mortalidad.

Palabras clave: pacientes críticamente enfermos, mortalidad, cuidados intensivos, factores de riesgo, unidad de cuidados intensivos pediátricos.

*there was a lower risk of death (0.19, 95% CI 0.04-0.81). **Conclusions:** in this study, a high mortality rate was found. The factors that were found to be associated with death, can help identify patients who require greater surveillance to try to reduce mortality.*

Keywords: critically ill patients, mortality, intensive care, risk factors, pediatric intensive care unit.

INTRODUCCIÓN

Las tasas de mortalidad en los pacientes pediátricos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) van de 8.5-31%, mientras que las principales causas de ingreso son padecimientos respiratorios, cardiovasculares y oncológicos.¹⁻⁴

El incremento en las tasas de muerte durante su estancia en la UCIP se ha relacionado con las diferentes características de los pacientes, entre estas se encuentran: edad menor de un año, ausencia de inmunizaciones, desnutrición y la presencia de sepsis.³ Existen otros factores agravantes que aumentan significativamente el riesgo de muerte, como el paro cardíaco, requerir soporte inotrópico, enfermedad renal, sobrecarga de volumen intravascular, presencia de leucocitosis o leucopenia, glucosa sérica < 65 o > 200 mg/dL, oximetría < 90% e infecciones nosocomiales.^{1,3,5-7}

Matsumoto y colaboradores informaron una mortalidad de 25% de sus pacientes egresados de la UCIP,⁸ mientras que Pillon y asociados 35% en niños con neoplasias hematológicas.⁹ El objetivo de este estudio fue estimar la frecuencia y factores asociados a la mortalidad de pacientes pediátricos ingresados a una UCIP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, prospectivo, llevado a cabo en el Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCGJIM), Jalisco. Esta institución otorga atención a población abierta, principalmente sin seguridad social y de escasos recursos económicos. El área de Pediatría cuenta con un servicio de urgencias con 15 camas, una UCIP con ocho camas y las salas de hospital con 124 camas; esta últimas, distribuidas en las siguientes especialidades: medicina del adolescente, oncohematología, infectología, nefrología,

neurología, neumología, cirugía y gastroenterología pediátrica.

En este estudio se incluyeron los pacientes hospitalizados en la UCIP, entre septiembre de 2019 y septiembre de 2022. Se registraron sus características demográficas (edad y sexo) y clínicas al momento del ingreso (enfermedad base, causa de ingreso, estado de nutrición, ingreso electivo, inicial o reingreso, asistencia a la ventilación, presión arterial sistólica, fracción inspirada de oxígeno [FIO₂], cociente FIO₂*100/PaO₂, lactato sérico, pH sérico, tasa de filtrado glomerular [TFG], glucosemia, niveles de procalcitonina y calcemia). También se incluyeron las variables relacionadas con el tratamiento y las complicaciones desarrolladas durante la hospitalización (administración de hemoderivados, sepsis, estado de choque, choque refractario a aminas), así como el tipo de admisión (electiva o de urgencia).

Asimismo, los pacientes se clasificaron de acuerdo con su gravedad con la escala PIM 3 (índice pediátrico de mortalidad) y pSOFA (evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica). Para integrar la primera, se requiere de presión arterial sistólica (mmHg), reacción pupilar a la luz (mm), exceso de bases en sangre arterial (mmol/L), ventilación invasiva en cualquier modalidad, fracción inspirada de oxígeno (FIO₂, %), presión arterial de oxígeno (PaO₂, mmHg); con estos datos los pacientes se clasifican en bajo riesgo, alto riesgo o muy alto riesgo.^{10,11} Para la evaluación pSOFA se requiere de: evaluación respiratoria (PaO₂/FiO₂ o saturación de oxígeno/FiO₂), coagulación (plaquetas séricas × 10³/mL), hepático (bilirrubinas séricas, mg/dL), cardiovascular (presión arterial media/ administración de drogas vasoactivas), estado neurológico (escala de Glasgow pediátrica) y renal (creatinina sérica, mg/dL).^{12,13}

Se consideró la mortalidad durante la estancia hospitalaria, así como a los 6 y 12 meses del egreso, estas dos últimas por medio de contacto telefónico.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se resumen en frecuencias simples y porcentajes; las cuantitativas en medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). La tasa de mortalidad se estimó por el cociente del número de defunciones acumuladas al final de un periodo (estancia en la UCIP, 6 meses y 12 meses) entre el número total de pacientes ingresados multiplicado por 100, junto con sus intervalos de confianza 95% (IC95%). Haciendo la aclaración que la mortalidad a los 6 y 12 meses, se estimó de acuerdo con el número de pacientes localizados en cada periodo.

Para la identificación de factores asociados a la mortalidad se realizó un análisis univariado, con la comparación de proporciones entre grupos mediante

la prueba χ^2 o exacta de Fisher y para la comparación de variables cuantitativas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las variables que obtuvieron $p < 0.05$ se sometieron a un análisis multivariable tipo regresión logística, calculando *odds ratio* (OR) e IC95%.

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Institución con número de folio 00076.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron a 315 pacientes (*Tabla 1*), pero dado que hubo quienes ingresaron más de una vez ($n = 62$, 16.4%), en total se contabilizaron 377 ingresos a la UCIP (*Tabla 2*). La

Tabla 1: Factores asociados a muerte en 315 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Variables	Total N = 315 n (%)	Defunciones N = 70 n (%)	Vivos N = 245 n (%)	p*	Análisis multivariado OR (IC95%)
Edad (meses), mediana	60	75.5	57.0	ns	
Sexo masculino	178 (56.5)	51.4	58	ns	
Desnutrición	108/233 (46.4)	28/52 (53.8)	80/181 (44.2)	ns	
Enfermedad base					
Neumonía	61 (19.3)	12 (17.1)	49 (20.0)	ns	
Neoplasia hematológica	51 (16.2)	21 (30.0)	30 (12.2)	< 0.001	4.2 (2.1-8.3) †
Neoplasia sólida	33 (10.5)	8 (11.4)	25 (10.2)	ns	
Trastorno genético	33 (10.5)	6 (8.6)	27 (11.0)	ns	
Lesión por quemaduras	22 (7.0)	6 (8.6)	16 (6.5)	ns	
Neuroinfección	21 (6.6)	5 (7.1)	16 (6.5)	ns	
Sepsis (sin comorbilidad)	15 (4.8)	1 (1.4)	14 (5.7)	ns	
Epilepsia	15 (4.8)	0.0	15 (6.1)	ns	
Traumatismo craneoencefálico	12 (3.8)	0.0	12 (4.9)	ns	
Enfermedad renal crónica	11 (3.5)	3 (4.3)	8 (3.3)	ns	
Diabetes mellitus	10 (3.2)	0.0	10 (4.1)	ns	
Perforación intestinal	9 (2.9)	1 (1.4)	8 (3.3)	ns	
Intoxicación	6 (1.9)	3 (4.3)	3 (1.2)	ns	
Miocardiopatía	4 (1.3)	3 (4.3)	1 (0.4)	0.04	23 (2.3-228) †
Pancreatitis	4 (1.3)	0.0	1.6	ns	
Enfermedad hematológica benigna	4 (1.3)	0.0	4 (1.6)	ns	
Síndrome de Guillain-Barré	2 (0.6)	0.0	2 (0.8)	ns	
Hidrocefalia congénita	1 (0.3)	1 (1.4)	0.0	ns	

* χ^2 para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para cuantitativas.
† Asociación estadísticamente significativa.
ns = no significativo; $p > 0.05$. OR = *odds ratio*. IC95% = intervalo de confianza de 95%.

Tabla 2: Factores asociados a muerte en 377 ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Variables	Ingresos a la UCIP		Análisis bivariado p*	Análisis multivariado OR (IC95%)
	Defunciones N = 70	Vivos N = 307		
Ingreso electivo, %	2.9	18.3	< 0.001	0.19 (0.04-0.81) †
Ventilación mecánica al ingreso, %	81.4	56.9	< 0.001	3.6 (1.7-7.3) †
Choque refractario aminas, %	17.6	5.9	0.001	ns
Presión sistólica [§] [mmHg]	91.5	104.0	0.003	ns
FiO ₂ [§] , %	40 (n = 69)	30 (n = 302)	< 0.001	ns
Lactato [§] [mmol/L]	1.90 (n = 69)	1.2 (n = 299)	< 0.001	1.2 (1.1-1.4) †
pH [§]	7.36 (n = 69)	7.38 (n = 299)	ns	–
TFG [§] [mL/kg/min]	61.90 (n = 69)	100.2 (n = 300)	0.002	ns
Cociente FiO ₂ [†] 100/PaO ₂ [§] [puntos]	0.39 (n = 68)	0.28 (298)	< 0.001	ns
Glucosa sérica [§] [mg/dL]	129.7	108.0	ns	–
Procalcitonina [§] [mg/dL]	7.49 (n = 61)	0.86 (n = 265)	< 0.001	ns
Calcio sérico [§] [mg/dL]	8.0 (n = 68)	8.40 (n = 265)	0.01	ns
Requerir hemoderivados, %	53.7	35.0	0.004	2.4 (1.3-4.3)

* Pruebas de hipótesis χ^2 para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para cuantitativas. † Asociación estadísticamente significativa.

§ Valores expresados como mediana (n).

pH = potencial de hidrógeno. FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno. TFG = tasa de filtración glomerular. ns no significativo; p > 0.05.

OR = odds ratio. IC95% = intervalo de confianza de 95%.

mediana de edad fue de 60 meses (mínima 1, máxima 215, RIQ 119) y 56.5% (178/315) fueron de sexo masculino. La mediana de estancia en la UCIP fue de cuatro días (mínimo 0.5, máximo 180).

Por frecuencia, las principales enfermedades de base fueron: neumonía 19.4% (n = 61), neoplasia hematológica 16.2% (n = 51) y neoplasia sólida 10.5% (n = 33); el resto se indican en la [Tabla 1](#).

Mientras que el motivo más frecuente de ingreso a la UCIP ([Tabla 2](#)) fue el estado de choque (166/377, 44%), seguido de insuficiencia respiratoria (88/377, 23.3%), del síndrome de lisis tumoral (33/377, 8.8%), estatus epiléptico (32/377, 8.5%), hipertensión intracraneal (31/377, 8.2%), cetoacidosis diabética (11/377, 2.9%), lesión renal aguda (9/377, 2.4%) y por último, edema pulmonar (7/377, 1.9%).

Mortalidad

Durante la estancia en la UCIP se presentaron 70 defunciones, con lo que se estimó una tasa de mortalidad de 22.2 (IC95% 17.9-27.1) por cada 100 pacientes ingresados. La causa más frecuente de fallecimiento fue el estado de choque (44/70, 62.9%), seguido de in-

suficiencia respiratoria (n = 11, 15.7%), hipertensión intracraneal (n = 8, 11.4%) y síndrome de lisis tumoral (n = 3, 4.3%). Además, un paciente falleció por estatus epiléptico, uno por cetoacidosis diabética, uno por edema agudo pulmonar y el último, por insuficiencia renal aguda.

La mediana en días de estancia en la UCIP al momento de la defunción fue de 4.5 (mínimo 0.5, máximo 36).

En los 245 pacientes que egresaron, seis meses después ocurrieron 22 defunciones y otras dos más a los 12 meses. Pero se debe comentar que 52 de los egresados (21.2%) no acudieron a sus citas de control en los seis meses posteriores al alta hospitalaria, mientras que para el periodo de 6 a 12 meses otros nueve pacientes se perdieron (24.9%). De esta forma, sin considerar las pérdidas, la tasa de mortalidad a seis meses sería de 29.2% (92/315), IC95% de 24.2 a 34.2; pero la estimación es de 45.7% (144/315), IC95% 40.1 a 51, asumiendo que las pérdidas fueron defunciones. Para la estimación a los 12 meses, la tasas serían de 29.8% (94/315); IC95% 24.8 a 35.2, y de 48.6% (153/315) IC95% 42.9 a 54.2, respectivamente.

Factores asociados a mortalidad

Como se muestra en la *Tabla 1*, las neoplasias hematológicas y miocardiopatías fueron las únicas dos enfermedades de base asociadas a mortalidad. Mientras que en la *Tabla 2* se señala que las variables asociadas estadísticamente a la muerte fueron: ventilación mecánica, nivel elevado de lactato sérico al ingreso y requerir la administración de hemoderivados. Por su parte, como factor protector se encontró el ser un ingreso electivo, en comparación con los de urgencia.

Por último, al comparar los valores obtenidos en de las escalas PIM 3 y pSOFA entre los pacientes que vivieron y fallecieron, el promedio de las puntuaciones fue más bajo en quienes sobrevivieron, tanto para PIM 3 (-11.7, IC95% -15.0 a -8.3) como para pSOFA (-3.3, IC95% -4.5 a -3.0).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una tasa de mortalidad de 22.2 defunciones por cada 100 pacientes que ingresan a una UCIP y los factores de riesgo que se asociaron a mortalidad fueron la presencia de una neoplasia hematológica o miocardiopatía, así como el requerimiento de ventilación mecánica y de hemoderivados, así como niveles elevados de lactato sérico al ingreso.

Los resultados de este estudio son similares a otros, como el de Ballot y colaboradores¹ en Sudáfrica, quienes informaron una mortalidad en su UCIP de 27%, y también encontraron mayor riesgo de muerte en pacientes asistidos a la ventilación, pero cuando los pacientes ingresaron de forma electiva, se mostró como factor protector.

Sin embargo, también hay estudios que han reportado menor mortalidad, como el de Campos-Miño y asociados,¹⁴ quienes analizaron UCIP de varios países de Latinoamérica encontrando una mortalidad promedio de 13.29%. Como factores asociados, estos autores señalan que la mortalidad se relaciona de forma inversa con el número de intensivistas pediátricos y con el número de camas disponibles en las unidades. Al respecto, el incremento de mortalidad en nuestro estudio se podría atribuir, en parte, a la alta frecuencia de pacientes con padecimientos oncohematológicos (26.6%). En una revisión sistemática, Wosten-van Asperen y colegas¹⁵ estimaron una mortalidad de 27.8% para niños con cáncer admitidos en la UCIP, valor que es similar al que se encontró en el presente estudio. También dentro de los factores que se asociaron a muerte tienen coincidencia, como el hecho de que el requerimiento

de ventilación mecánica invasiva incrementó el riesgo. Pero los autores, señalan que la presencia de sepsis, necesitar soporte con inotrópicos y la terapia de sustitución renal se asociaron al fallecimiento.

Al comparar este estudio con otro en niños con enfermedades oncohematológicas ingresados a la UCIP,⁹ se reportó una mortalidad de 30%; como factores asociados encontraron la insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y paro cardiorrespiratorio. Esta frecuencia de mortalidad es muy similar a nuestro estudio, ya que cuando se comparó a los pacientes con neoplasias hematológicas con el resto de los pacientes, la mortalidad fue mayor (30% vs 12.2%, $p < 0.001$).

Es importante destacar que los resultados de este estudio se deben ponderar con respecto a sus limitaciones, siendo las principales que se trata de un sólo centro hospitalario y que el tamaño de muestra podría ser insuficiente para identificar otros factores que en otras publicaciones han mostrado que aumentan el riesgo de mortalidad. A pesar de estas limitaciones, esperamos que la información proporcionada en este estudio coadyuve a mejorar la calidad de atención de los niños y adolescentes atendidos en la UCIP.

REFERENCIAS

1. Ballot DE, Ramdin T, White DA, Lipman J. A comparison between raw and predicted mortality in a paediatric intensive care unit in South Africa. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 829.
2. Jung JH, Sol IS, Kim MJ, Kim YH, Kim KW, Sohn MH. Validation of pediatric index of mortality 3 for predicting mortality among patients admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. *Acute Crit Care*. 2018; 33(3): 170-177.
3. Divecha C, Tullu MS, Chaudhary S. Burden of respiratory illnesses in pediatric intensive care unit and predictors of mortality: experience from a low resource country. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54(8): 1234-1241.
4. Shi T, Nie Z, Huang L, Fan H, Lu G, Yang D et al. Mortality risk factors in children with severe influenza virus infection admitted to the pediatric intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(35): e16861.
5. Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, Sobczak A, Kobylarz K, Stefanidis CJ et al. Factors affecting mortality in children requiring continuous renal replacement therapy in pediatric intensive care unit. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(5): 615-623.
6. Toro-Polo LM, Ortiz-Lozada RY, Chang-Grozo SL, Hernandez AV, Escalante-Kanashiro R, Solari-Zerpa L. Glycemia upon admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018; 30(4): 471-478.
7. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, Pérez-Jiménez C, Ñamendys-Silva SA, Sandoval-Hernández S, Volkow-Fernández P. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 2015; 31: 31-34.

8. Matsumoto N, Hatachi T, Inata Y, Shimizu Y, Takeuchi M. Long-term mortality and functional outcome after prolonged paediatric intensive care unit stay. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(2): 155-160.
9. Pillon M, Sperotto F, Zattarin E, Cattelan M, Carraro E, Contin AE et al. Predictors of mortality after admission to pediatric intensive care unit in oncohematologic patients without history of hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(10): e27892.
10. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997; 23(2): 201-207.
11. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7): 673-681.
12. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10): e172352.
13. Camarena-Vielma L, Lona-Reyes JC, Vázquez-Bojórquez MS, Ramos-Gutiérrez RY, Jiménez-Textcalpa ME, Alatorre-Rendón F et al. Implementation of the pediatric index of mortality 3 and the pediatric sequential organ failure assessment in an intensive care unit in Mexico. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(5): 332-335.
14. Campos-Miño S, Sasbón JS, von Dessauer B. Los cuidados intensivos pediátricos en Latinoamérica. *Med Intensiva*. 2012; 36(1): 3-10. doi: 10.1016/j.medin.2011.07.004.
15. Wosten-van Asperen RM, van Gestel JPJ, van Grotel M, Tschiedel E, Dohna-Schwake C et al. POKER (PICU Oncology Kids in Europe Research group) research consortium. PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 142: 153-163.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Resultados del programa de tamiz metabólico en un hospital privado de la Ciudad de México

Results of the metabolic screening program in a private hospital in Mexico City

Alfonso Velasco-Aznar,* Mario Enrique Rendón-Macías,‡ Horacio Silva-Ramírez,§
Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo,¶ Héctor Cruz-Camino,|| Consuelo Cantú-Reyna,||
Alberto Moscona-Nissan,** Diana Wollenstein-Seligson‡‡

* Hospital Español de México, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México; ‡ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana, Ciudad de México; § Jefe de División de Pediatría, Hospital Español de México, Ciudad de México; ¶ Universidad La Salle, Hospital Español de México, Ciudad de México; || Genomi-k, Monterrey, Nuevo León; ** Estudiante Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México; ‡‡ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: el tamiz metabólico neonatal es una herramienta que permite identificar pacientes con diferentes enfermedades, desde etapas preclínicas. **Objetivo:** informar la prevalencia al nacimiento de enfermedades metabólicas, detectadas mediante el programa de tamiz metabólico neonatal ampliado de un hospital privado de la Ciudad de México. **Material y métodos:** estudio transversal y descriptivo, que incluye los resultados de todos los estudios de tamizaje realizados en recién nacidos (RN), en un periodo de siete años (2016-2023). Las muestras de sangre se tomaron por punción entre el segundo y quinto día de vida. Las tasas se presentan en casos por 10,000 nacidos vivos. **Resultados:** en el periodo mencionado, 10,442 RN fueron estudiados. En 41 (0.4%) pacientes se identificó una enfermedad específica, mientras que en 77 se detectaron estados de portador de distintas enfermedades. Las enfermedades que se diagnosticaron fueron: deficiencia de glucosa 6 deshidrogenasa (tasa 31.6), hipotiroidismo congénito (tasa 2.8), fenilcetonuria (tasa 1.9), tirosinemia (tasa 0.95); deficiencia de cadena corta del acil-CoA deshidrogenasa (tasa 0.95) y fibrosis quística (tasa 0.95). **Conclusiones:** las prevalencias de enfermedades detectadas por tamiz neonatal obtenidas en el presente estudio

ABSTRACT

Introduction: the neonatal metabolic screen is a tool that allows identifying patients with different diseases, from preclinical stages. **Objective:** to report the birth prevalence of metabolic diseases detected through the expanded neonatal metabolic screening program of a private hospital in Mexico City. **Material and methods:** cross-sectional and descriptive study, which includes the results of all screening studies performed on newborns, over a seven-year period (2016-2023). Blood samples were taken by puncture between the second and fifth day of life. Rates are presented in cases per 10,000 live births. **Results:** during the period, 10,442 newborns were studied. A specific disease was identified in 41 (0.4%) patients, while carrier states of different diseases were detected in 77. The diseases diagnosed were: glucose-6 dehydrogenase deficiency (rate 31.6), congenital hypothyroidism (rate 2.8), phenylketonuria (rate 1.9), tyrosinemia (rate 0.95), short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (rate 0.95), and cystic fibrosis (rate 0.95). **Conclusions:** the prevalence of diseases detected by neonatal screening obtained in the present study is similar to that previously reported in Mexico, with

Correspondencia: Dr. Alfonso Velasco-Aznar, E-mail: alfonsovelascoaznar@gmail.com

Citar como: Velasco-Aznar A, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H, Gerardo-Del Hoyo MN, Cruz-Camino H, Cantú-Reyna C et al. Resultados del programa de tamiz metabólico en un hospital privado de la Ciudad de México. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 221-226. <https://dx.doi.org/10.35366/117389>



son semejantes con lo reportado previamente en México, con excepción de la deficiencia de glucosa 6 deshidrogenasa que es mucho más alta.

Palabras clave: tamiz metabólico, recién nacidos, prevalencia, tasa, diagnóstico, enfermedades raras.

the exception of glucose 6 dehydrogenase deficiency, which is higher.

Keywords: metabolic screening, newborn, prevalence, rate, diagnosis, rare diseases.

INTRODUCCIÓN

Algunas enfermedades asociadas a errores innatos en el metabolismo, aunque raras, pueden ser diagnosticadas en sus etapas subclínicas, a fin de otorgar tratamiento oportuno, lo cual puede prevenir complicaciones fatales o incapacitantes.

En México, el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas inició en 1973, dirigido a la detección de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia con breve duración.^{1,2} Para el año 1986, fue reiniciado, pero ahora dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, pero solo se realizó en algunas instituciones. Pero fue hasta el año 1988 que la Secretaría de Salud emitió la norma técnica de prevención del retardo mental causado por hipotiroidismo congénito, a fin de llevar a cabo la pesquisa universal, de manera obligatoria, a todos los recién nacidos mexicanos; esta Norma Oficial Mexicana fue refrendada en el 2013.^{3,4}

A partir de la implantación del tamiz metabólico neonatal (TMN) en México, se han reportado diferentes tasas de prevalencias para las diversas enfermedades detectadas al nacimiento.⁵⁻⁸ Sin embargo, los informes con mayor número de población han sido principalmente para la detección de hipotiroidismo⁸⁻¹³ y fenilcetonuria,^{13,14} pero en sectores de asistencia pública.

El Hospital Español de México, ubicado en la Ciudad de México es un centro de atención privada, el cual presta atención, entre otras especialidades, de ginecobstetricia, además de disponer de un hospital pediátrico considerado de segundo y tercer nivel que incluye una unidad de cuidados intensivos pediátricos y otra unidad de cuidados intensivos neonatales. En este hospital, el TMN ampliado inició desde octubre de 2016 de forma universal, a todo neonato nacido en sus instalaciones. El objetivo de este trabajo es informar las tasas de prevalencia neonatal, en los últimos 7 años, de algunas enfermedades metabólicas detectadas por tamiz metabólico. Es importante mencionar que por tratarse de una sola institución, las tasas presentadas pueden diferir a lo reportado a nivel nacional e internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal y retrospectivo, realizado en el periodo de 1º de octubre de 2016 a 20 de julio de 2023. La información que se presenta corresponde a los reportes de todos los estudios de TMN ampliado realizados en recién nacidos (RN) del Hospital Español de México, independientemente de su edad gestacional, y que sobrevivieron al menos 72 horas para la toma de la muestra.

El tamiz neonatal que se ha venido realizando está dirigido a identificar 76 enfermedades: trastornos de oxidación de ácidos grasos (n = 12), trastornos de ácidos orgánicos (n = 19), trastornos de los aminoácidos, incluidos los del ciclo de la urea, (n = 22), enfermedades por depósito lisosomal (n = 6), así como otras condiciones (hematológicas, endócrinas, entre otras) (n = 17).

Las muestras han sido obtenidas de sangre capilar, por punción y recolectadas en una tarjeta de Guthrie y analizadas en un laboratorio independiente (Genomi-k®). En este laboratorio, las muestras se procesan con diferentes técnicas (espectrometría de masas de tándem, fluorometría, técnicas enzimáticas, entre otras), dependiendo de la enfermedad a analizar.

Los resultados de tamizaje se entregan a los padres y a su médico tratante, quien define el manejo posterior de cada paciente. La confirmación de los casos positivos se lleva a cabo mediante estudios genéticos y/o clínicos.

Análisis estadístico. Se presenta el total de casos positivos acumulados en el periodo de siete años, así como las tasas ajustadas por cada 10,000 nacidos vivos. Cada tasa es mostrada con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), basado en una distribución de Poisson.

Aspectos éticos

El estudio se consideró sin riesgo dado que la información fue obtenida de manera directa del registro de los resultados. La información se presenta en grupo, sin diferenciar por sexo o edad gestacional, a fin de conservar el anonimato de los pacientes. La autorización por

tanto fue obtenida por parte del laboratorio y para fines de esta investigación. El proyecto fue aprobado por el comité de investigación y ética del hospital.

RESULTADOS

Se revisaron 10,442 reportes de TMN correspondientes al periodo de estudio. En la *Tabla 1* se muestra que hubo 111 RN (1.06%) con la confirmación de una enfermedad metabólica, incluyendo enfermedades que en general no impactan en la salud (i.e., tirosinemia neonatal transitoria, heterocigotos para hemoglobinopatías y pseudodeficiencias para enfermedades por depósito lisosomal).

Con relación a los hallazgos más frecuentes, la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa fue la más prevalente, con una tasa de 31.6 por cada 10,000 nacidos vivos, los casos fueron confirmados por medio de PCR y para algunas de las siguientes cinco variantes en el gen G6PD: c.202G>A, c.376A>G, c.563C>T, c.1388G>A, c.1376G>T.

Con respecto a hipotiroidismo congénito y fibrosis quística, las tasas fueron de 2.8 y 0.9 por cada 10,000, respectivamente. La primera se confirmó con pruebas de función tiroidea, mientras que la fibrosis quística por estudio molecular en el gen *CFTR*.

Solo hubo tres pacientes con algún trastorno de aminoácidos: dos neonatos con fenilcetonuria y uno con tirosinemia tipo III; ambas condiciones se confirmaron mediante la cuantificación de aminoácidos en plasma.

Con relación a trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, se detectó un solo paciente, el cual se diagnosticó con deficiencia de la cadena corta de acil-CoA deshidrogenasa (SCAD) por la cuantificación de ácidos orgánicos en orina.

En cuanto a hallazgos que generalmente no impactan en la salud, el grupo más prevalente fue el de heterocigotos para hemoglobinopatías (n = 47). Se documentaron 25 neonatos con hemoglobina "S" (53%), seguido para la hemoglobina "C" (n = 6, 12.7%), hemoglobina "D" (n = 3, 6.3%), hemoglobina E (n = 2, 4.2%) y 11 para otras variantes desconocidas. La confirmación diagnóstica del estado heterocigoto de los primeros 36 RN se estableció por PCR.

Por su parte, la tirosinemia neonatal transitoria se identificó en 13 casos, que fueron confirmados por una cuantificación negativa de aminoácidos en plasma.

Por último, para enfermedades por depósito lisosomal, como también se muestra en la *Tabla 1*, se identificaron variantes genéticas benignas en alelos de pseudodeficiencia o variantes patogénicas en estado

heterocigoto. En específico, la variante genética en el gen GLA –asociada a enfermedad de Fabry– obtenida de un RN fue clasificada como variante de significado incierto (VUS). En todos estos casos, sólo se informó a los padres de este hallazgo.

DISCUSIÓN

El TMN ha sido durante los últimos años el recurso más adecuado para la identificación de pacientes con enfermedades raras, algunas de las cuales tienen alto

Tabla 1: Tasas de prevalencias al nacimiento de enfermedad detectadas por tamiz metabólico en 10,442 recién nacidos en un hospital privado de la Ciudad de México.

Enfermedades	No. de casos	Tasa × 10,000 RN (IC95%)	Prevalencia en 1 por cada RN vivos
Aminoacidopatías			
Fenilcetonuria	2	1.9 (0.24-7.2)	5,000
Tirosinemia tipo III	1	0.9 (0.02-5.6)	10,000
Trastornos de oxidación de ácidos grasos			
SCAD	1	0.9 (0.02-5.6)	10,000
Trastornos hematológicos			
Deficiencia de G9PD	33	31.6 (22.7-46.3)	300
Otras			
Hipotiroidismo congénito	3	2.8 (0.24-7.2)	3,500
Fibrosis quística	1	0.9 (0.02-5.6)	10,000
Hallazgos adicionales			
Tirosinemia neonatal transitoria	13	12.4 (6.9-22.2)	800
Enfermedad de Pompe (pseudodeficiencia)	2	1.9 (0.24-7.2)	5,000
Enfermedad de Fabry (pseudodeficiencia)	1	0.9 (0.02-5.57)	10,000
Heterocigoto para enfermedad Niemann Pick (A/B)	2	1.9 (0.24-7.2)	5,000
Heterocigoto para enfermedad de Krabbe	2	1.9 (0.24-7.2)	5,000
Heterocigoto para mucopolisacaridosis tipo I	3	2.8 (0.24-7.2)	3,500
Heterocigotos para hemoglobinopatías	47	45 (33-60)	230

G6PD = glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. IC95% = intervalo de confianza de 95%. RN= recién nacido. SCAD = deficiencia de cadena corta del acil-CoA deshidrogenasa.

impacto en la morbilidad y mortalidad. En este estudio, presentamos los resultados en casos detectados en un centro médico privado, en un periodo de siete años, pero que se han tamizado más de 10,000 RN. Esto último, significó la posibilidad de la detección de enfermedades que en general tienen prevalencias muy bajas.

Para disponer de un punto de comparación de nuestros resultados, en la *Tabla 2* mostramos las tasas de prevalencia con otros informes nacionales e internacionales. En México, las tres enfermedades con mayor número de casos son el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria (o hiperfenilalaninemia)⁸⁻¹⁴ y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).¹⁵ Para el hipotiroidismo congénito, su prevalencia ha

sido estimada desde 3.8 hasta 9.8 por cada 10,000 nacidos vivos; estos valores son un tanto superiores a la tasa encontrada en nuestra población (2.8:10,000). No obstante, al comparar con otros países, esta tasa es semejante (Costa Rica con 3.1,¹⁶ Estados Unidos con 3.6,¹⁷ China de 4.8-5.8,^{18,19} Nueva Zelanda con 5.0).²⁰

Con respecto a la fenilcetonuria, nuestra tasa fue discretamente más alta a otras reportadas en México (1.9, en comparación con 1.4-1.6 por 10,000); pero se encuentra dentro de la variabilidad esperada. En Costa Rica es de 2.1;¹⁶ mientras que, en el estudio de Cornejo y colegas²¹ en Chile, reportaron una tasa de 5.2. En Asia esta condición parece tener una mayor variabilidad (e.g., China de 3.9-8.7; Tailandia 0.3).^{22,23} En el caso

Tabla 2: Comparación de resultados publicados, sobre la prevalencia de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y glucosa-6-deshidrogenasa en México.

Tipo de población	Cobertura	Autor	Total de población	Tasa x 10,000 nv	IC95%
Hipotiroidismo congénito					
Nacional	Derechohabientes del IMSS	Rendón-Macías ⁸	2'777,292	4.6	2.2-8.7
Nacional	Referencia	Vela M ⁹	1'379,717	4.0	1.2-9.6
Regional	Estado de Tabasco	Rodríguez-León ¹²	428,627	5.6	2.8-10.2
Regional	CDMX, Estado de México, estado de Tlaxcala	Velázquez ¹³	140,163	5.5	2.8-10.2
Nacional	Secretaría de Marina (18 estados)	Trigo-Madrid ⁵	5,205	3.8	1.6-7.2
Regional	Derechohabientes del ISSSTE Jalisco, Nayarit y Aguascalientes	Topete-González ¹⁰	4,049	9.8	5.4-15.7
Local	Hospital privado	Estudio actual	10,442	2.8	0.24-7.2
Hiperfenilalaninemia/fenilcetonuria					
Nacional	Referencia	Vela-Amieva ¹⁴	1'267,122	HFA = 3.6 PKU = 1.6	1.6-7.2
Regional	CDMX, Estado de México, estado de Tlaxcala	Velázquez ¹³	140,163	PKU = 1.4	0.6-3.6
Regional	Estado de Nuevo León	Torres-Sepúlveda ⁶	42,163	HFA = 2.3	0.6-3.6
Local	Hospital privado	Estudio actual	10,442	PKU = 1.9	0.2-7.2
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa					
Regional	Estado de Nuevo León	Villarreal-Martínez ¹⁵	96,152	3.9	1.6-7.2
Regional	CDMX referencia	Zamorano-Jiménez ²⁸	21,619	1.8	0.6-3.6
Regional	Estado de Nuevo León	Cantú-Reyna ²⁷	10,000	2.6	1.0-5.5
Regional	Secretaría de Marina (18 estados)	Trigo-Madrid ⁵	5,205	0.9	0.05-4.9
Local	Hospital privado	Estudio actual	10,442	33.6	22.7-46.3

IC95% = intervalo de confianza de 95%. IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social. ISSSTE = Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. nv = nacidos vivos. HFA = hiperfenilalaninemia. PKU = fenilcetonuria.

de Europa, Alemania ha reportado una tasa de 7.8,²⁴ mientras que Turquía, de 12.6.²⁵ Las diferencias en el mundo se explican por la variación poblacional.²⁶

Por otro lado, un hallazgo relevante fue la tasa de pacientes con deficiencia de G6PD elevada; en estudios previos en México señalan tasas menores a 2.6.^{5,15,27,28} En este estudio la tasa fue de 33 por cada 10,000 RN, pero esta cifra es semejante a la reportada en otros países como Irán (31.5)²⁹ y Egipto (42.7).³⁰ Aunque supera a las reportadas en España (14.6)³¹ y Jordania (14.5),³² pero es menor que en Indonesia (52.1),³³ China (73.3)³⁴ y Grecia (77.3).³⁵ Al respecto es necesario señalar que en el hospital donde se realizó el presente estudio, se atiende a un gran número de ciudadanos españoles -o descendientes-, lo cual probablemente explique la alta tasa encontrada.

Sobre fibrosis quística, en este reporte se identificó un solo caso (tasa 0.9), cifra semejante a la informada en Yucatán, México⁷ de 0.72. En Nueva Zelanda,²⁰ un informe con 293,000 pacientes estimó una prevalencia de 2.38 casos por cada 10,000 nacimientos.

En cuanto a la tirosinemia neonatal transitoria, encontramos un gran número de casos (n= 13, tasa 12.4). En México, sólo el estudio⁶ en Nuevo León, pero con una muestra mayor, estimó una tasa de 0.23. Esto puede atribuirse a la posibilidad de atender más neonatos de pretérmino tardío.

Además de los hallazgos previos, se debe destacar que el programa de TMN del Hospital Español ha permitido identificar casos con sospecha de enfermedades por depósito lisosomal, las cuales se descartaron por tratarse de pseudodeficiencias o que se determinó eran heterocigotos. Si bien, fueron pocos casos, las tasas se asemejan a lo informado por Navarrete-Martínez y colaboradores.³⁶ en población derechohabiente de Petróleos Mexicanos. Estos autores, reportan para la enfermedad de Pompe una tasa para pseudodeficiencia de 4:10,000 (mayor al 1.9 de este estudio); para Niemann-Pick A/B, 0.99 para casos heterocigotos (1.9 en este estudio), y casos heterocigotos para mucopolisacaridosis tipo I encontraron 0.99 (2.8 en el presente estudio). Sin embargo, no reportaron casos heterocigotos para enfermedad de Krabbe ni de Fabry, por lo que no podemos comparar nuestros resultados. La detección de estos casos resulta importante ya que permite ofrecer asesoramiento genético que incluye información sobre el riesgo de recurrencia y riesgo reproductivos. En específico, los pacientes heterocigotos para hemoglobina "S" tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma medular renal por lo que se recomienda la realización anual de examen general de orina para su detección temprana.³⁷

Algunas limitaciones del presente estudio son necesarias señalar, a fin de ponderar los resultados presentados. La primera es que la información corresponde a un hospital privado, por lo que no es posible extrapolar los hallazgos a otras poblaciones, particularmente de México. A pesar de lo anterior, este estudio tiene como fortalezas que se pudieron evaluar siete años y que el número de neonatos tamizados fue superior a los 10,000

REFERENCIAS

1. Velázquez A, Villareal M, Galindo M. Newborn genetic screening: the Mexican program. In: Armendares S, Lisker R, Ebling F, Henderson I, editors. *Human genetics*. Amsterdam: Excerpta Médica; 1977. pp. 214-224.
2. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009; 66(5): 431-439.
3. Norma técnica 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. México: Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo CDXX; 1988. pp. 89-90.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013 Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/tamiz-metabolico-neonatal-y-auditivo#:~:text=El%20tamiz%20metab%C3%B3lico%20consiste%20en,cong%C3%A9nita%20y%20deficiencia%20de%20biotinidasa>
5. Trigo-Madrid M, Díaz-Gallardo J, Mar-Aldana R, Ruiz-Ochoa D, Moreno-Graciano C, Martínez-Cruz P et al. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. *Acta Ped Mex*. 2014; 35(6): 448-458.
6. Torres-Sepúlveda MR, Martínez-de Villareal LE, Esmer C et al. Expanded newborn screening. Using tandem mass spectrometry: two years' experience in Nuevo León, México. *Sal Pub Mex*. 2008; 50(3): 200-206.
7. Ibarra-González I, Campos-García FJ, Herrera-Pérez LA et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. 2018; 25(3): 119-125.
8. Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla A, Villasis-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(5): 478-485.
9. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen*. 1999; 6: 77-79.
10. Topete-González LR, Ramírez-García SA, Macías-López IM et al. Incidencia de hipotiroidismo y niveles séricos de tiroxina en neonatos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(2): 136-141.
11. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez Andrade M, Ortiz-Cortes J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Sal Pub Mex*. 2004; 46(2): 141-148.
12. Rodríguez-León GA, García-Rodríguez JF, Castillo-Orueta ML, Rodríguez-Santiago GA. Hipotiroidismo congénito y tamiz neonatal como método de detección oportuna en Tabasco. *Salud Tab*. 2013; 19(1): 19-22.

13. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Sal Pub Mex*. 1994; 36(3): 249-256.
14. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Herrera-Pérez LA, Caamal-Parra G, Belmont-Martínez L, García Flores EP. Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Act Ped Mex*. 2018; 39(Sup 1): 25S-34S.
15. Villarreal-Martínez L, Torres-Sánchez KA, Ibarra-Ramírez M, Martínez-Garza LE, Villarreal-Martínez DZ, Viera DAG et al. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborns in northeast Mexico. *Am J Perinatol*. 2024; 41(S 01): e573-e576. doi: 10.1055/a-1926-0075.
16. de Céspedes C, Saborío M, Trejos R, Abarca G, Sánchez A, Rojas L. Evolution, and innovations of the national neonatal and high-risk screening program in Costa Rica. *Rev Bio Trop*. 2004; 54(3): 451-466.
17. Rastogi MV, LaFranchi SH, Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5; 17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
18. Chen WH, Hsieh SL, Hsu KP, Chen HP, Su XY, Tseng YJ et al. Web-based newborn screening system for metabolic diseases: machine learning versus clinicians. *J Med Internet Res*. 2013; 15(5): e98.
19. Kui Deng, Chunhua He, Jun Zhu et al. Incidence of congenital hypothyroidism in China: data from the national newborn screening program 2013-2015. *J Ped Endocrin Metabol*. 2018; 31(6): 601-608.
20. Ministry of Health. Newborn Metabolic Screening Programme: Annual report 2018. Wellington: Ministry of Health; 2019. Available in: https://www.nsu.govt.nz/system/files/page/newborn-metabolic-screening-programme-annual-report-2018-12nov2019_final.pdf
21. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33(3): 301-306.
22. Liangcheng X, Tao J, Denog K et al. Phenylketonuria incidence in China between 2013 and 2017 based on data from the Chinese newborn screening information system: a descriptive study. *BMJ Open*. 2019; 9(8): e031474.
23. Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Krasao P, Chaisomchit S, Waiyasilp S. Neonatal screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34(Suppl 3): 94-100.
24. Lindner M, Gramer G, Haegel G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 44.
25. Toktas I, Saribas S, Canpolat S, Erdem O, Ozbek MN. Evaluation of patients diagnosed with phenylketonuria and biotinidase deficiency by the newborn screening program: a ten-year retrospective study. *Turk J Pediatr*. 2022; 64(6): 985-992.
26. Shoraka HR, Haghdooost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020; 63(2): 34-43.
27. Cantú-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, González HJ, Vazquez-Cantú M et al. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *J Inborn Error Metab Screen*. 2016; 4: 1-8.
28. Zamorano-Jiménez CA, Baptista-González H, Bouchán-Valencia P et al. Molecular identification of glucosa-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) detected in neonatal screening. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 31-37.
29. Iranpour R, Hashemiopour M, Amini A et al. Newborn Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Isfahan, Iran: a quantitative assay. *J Med Screen*. 2008; 15(2): 62-64.
30. Elella SA, Tawfik M, Barseem N, Moustafa W. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates in Egypt. *Ann Saudi Med*. 2017; 37(5): 362-365.
31. Mañu-Pereira MM, Cabot A, Martínez González A et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfatalasemia y déficit de G6PDH. *Med Clin*. 2007; 129(5): 161-164.
32. Al-Lawama M, Ghanem N, Arabiat E et al. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the potential of neonatal complication prevention. *JPNIM*. 2022; 11(1): e110120. doi: 10.7363/110120.
33. Kaban R, Wijaya V. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in neonates in Bunda Women's and Children's Hospital, Jakarta, Indonesia. *PI*. 2011; 51(1): 29-33.
34. Fu C, Luo S, Li Q, Xie B, Yang Q, Geng G et al. Newborn screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi, China: determination of optimal cutoff value to identify heterozygous female neonates. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 833. doi: 10.1038/s41598-017-17667-6.
35. Molou E, Schulpiss K, Thodi G, Georgiou V, Dotsikas Y, Papadopoulos K. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Greek newborn: the Mediterranean C563T mutation screening. *Scand J Clin Lab Inv*. 2014; 74(3): 259-263.
36. Navarrete-Martínez JI, Limón-Rojas AE, Gaytán-García MJ et al. Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(1): 16-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.03.001.
37. Origa R, Gianesin B, Longo F, Di Maggio R, Cassinerio E, Gamberini MR et al. Incidence of cancer and related deaths in hemoglobinopathies: a follow-up of 4631 patients between 1970 and 2021. *Cancer*. 2023; 129(1): 107-117.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Prevalencia de enfermedades metabólicas congénitas detectadas mediante tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca, México

Prevalence of congenital metabolic diseases detected by neonatal screening in Oaxaca, Mexico

Rosaluz Concepción Vásquez-Martínez,* Fernando Franuel Martínez-Chávez,‡ Agustín Lugo-Radillo,§ Enrique Villarreal-Ríos,¶ Liliana Galicia-Rodríguez, ¶ Jesús Elizarrarás-Rivas||

* Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 65, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca;

‡ Unidad de Medicina Familiar No. 38, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca; § Facultad de Medicina, Universidad

Autónoma de Oaxaca; ¶ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro social

Querétaro; || Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social Oaxaca, Oaxaca. México.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades metabólicas congénitas (EMC) son causadas por una mutación genética que origina disfunción enzimática específica que pueden diagnosticar con el tamiz neonatal. **Objetivo:** determinar la prevalencia de EMC identificadas por tamiz neonatal, en recién nacidos (RN) atendidos en una Unidad de Medicina Familiar de la ciudad de Oaxaca, México. **Material y métodos:** estudio transversal y descriptivo realizado con RN atendidos en el periodo 2019 a 2022. El tamiz neonatal se realizó con la tarjeta de Guthrie y la confirmación de una EMC fue por pruebas diagnósticas específicas. Las tasas de prevalencia se presentan en casos por 1,000 RN. **Resultados:** en el periodo de estudio, a 1,859 RN se les realizó tamiz neonatal. Ochenta y cinco RN tuvieron un resultado positivo al tamiz, con lo que se obtuvo una prevalencia de 45.7 por 1,000 RN, siendo el hipotiroidismo el más frecuente (tasa 16.7). De los 85 detectados, la confirmación diagnóstica se obtuvo en nueve pacientes: siete con hiperplasia suprarrenal y dos de hipotiroidismo congénito. **Conclusiones:** en este estudio, la prevalencia de la hiperplasia suprarrenal congénita e hipotiroidismo congénito es mayor a la reportada previamente en México, a nivel nacional.

Palabras clave: tamizaje neonatal, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia, biotinidasa.

ABSTRACT

Introduction: congenital metabolic diseases (CMD) are a group of disorders caused by a genetic mutation that leads to specific enzymatic dysfunction and can mostly be diagnosed through neonatal screening. **Objective:** to determine the prevalence of CMD identified by neonatal screening in newborns care for in a Family Medicine Unit in Oaxaca City, Mexico. **Material and methods:** cross-sectional study carried out with newborns treated in the period 2019 to 2022. The neonatal screening was performed with the Guthrie card and the confirmation of a CME was made by specific diagnostic tests. Prevalence rates are presented in cases per 1,000 newborns. **Results:** during the study period, 1,859 newborns underwent neonatal screening. Eighty-five newborns had a positive result on the screening, resulting in a prevalence of 45.7 per 1,000 newborns, with hypothyroidism being the most frequent (rate 16.7). Of the 85 with a positive screening, diagnostic confirmation was obtained only in nine patients: seven with adrenal hyperplasia and two with congenital hypothyroidism. **Conclusions:** in this study, the prevalence of congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism is higher than that previously reported in Mexico, at the national level.

Keywords: neonatal screening, hypothyroidism, adrenal hyperplasia congenital, cystic fibrosis, galactosemias, biotinidase.

Correspondencia: Liliana Galicia-Rodríguez, E-mail: lilianagalicia@hotmail.com

Citar como: Vásquez-Martínez RC, Martínez-Chávez FF, Lugo-Radillo A, Villarreal-Ríos E, Galicia-Rodríguez L, Elizarrarás-Rivas J. Prevalencia de enfermedades metabólicas congénitas detectadas mediante tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca, México. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 227-231. <https://dx.doi.org/10.35366/117390>

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas congénitas (EMC) son causadas por una mutación genética que origina disfunción enzimática específica, conduciendo a la alteración del funcionamiento normal de la célula.¹⁻⁶ En la actualidad, para algunas de estas enfermedades se cuenta con el tratamiento específico, por lo que la demora en el diagnóstico se asocia con deterioro de la salud del paciente.^{7,8}

Desde hace años, como política pública en México se ha implementado la detección temprana de las EMC mediante el tamiz neonatal;⁹⁻¹¹ este tamiz incluye al hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, deficiencia de biotinidasa, galactosemia y fibrosis quística.^{9,12} Cuando el tamiz neonatal es positivo, se establece la sospecha de un padecimiento, pero se requieren de pruebas diagnósticas específicas para comprobar que se trata de una enfermedad metabólica.^{9,12}

La política de salud para llevar a cabo el tamiz neonatal de todo recién nacido en México se inició en 1996 y se reforzó en el año 2007. Antes de establecer de manera sistemática los programas de tamiz neonatal, la prevalencia reportada de hipotiroidismo congénito era 1 en 7,000 nacidos vivos.^{2,13} Ahora se sabe que la prevalencia al nacimiento de esta condición varía en función del área geográfica, la etnia de origen, el aporte de yodo, la forma en que se toma la muestra y la calidad del procesamiento de las muestras.⁶

Teniendo en cuenta que puede haber variaciones de las tasas de detección de EMC, parece necesario determinar la prevalencia en una población con características particulares en cuanto al área geográfica y por tipo de etnia. Así, el objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de las EMC en la ciudad de Oaxaca, México, en recién nacidos (RN) que tuvieron confirmación diagnóstica, pero que primero fueron detectados por tamiz neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y descriptivo de RN atendidos en la Unidad de Medicina Familiar No. 65 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicada de la ciudad de Oaxaca, México, entre los años 2019 y 2022.

En esta unidad médica se realiza de manera sistemática el tamiz neonatal para la detección y atención integral de las EMC. El programa consiste en que en todo RN (entre el tercer y quinto día de vida) que no requiere hospitalización al nacer se tome por el personal de enfermería una muestra sanguínea del talón

del bebé, esta muestra se deposita en una tarjeta de Guthrie y se envía al laboratorio. Mientras que en los RN que requieren hospitalización, la toma del tamiz neonatal es responsabilidad de la enfermera encargada de la atención del niño en cuidados especiales.

Cuando el resultado es positivo, se notifica de manera inmediata a la unidad médica de adscripción a través del departamento de epidemiología, para la localización del RN en un plazo máximo de 72 horas, a fin de tomar muestras para llevar a cabo la prueba confirmatoria específica y canalizar al paciente, con carácter de urgente, al servicio de pediatría hospitalaria para su atención. Asimismo, se realiza el estudio epidemiológico de cada caso y se registran los datos del paciente en el sistema de vigilancia epidemiológica.

Los diagnósticos de EMC por tamiz neonatal incluyen hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de biotinidasa. Mientras que la confirmación del caso se realiza utilizando las pruebas específicas de cada enfermedad señaladas en el lineamiento técnico-médico para la detección y atención integral de las EMC del IMSS: 1) para hipotiroidismo congénito, perfil tiroideo; 2) hiperplasia suprarrenal congénita, con la determinación plasmática de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, testosterona y cortisol; 3) fenilcetonuria, con la cuantificación sérica de fenilalanina y tirosina; 4) en fibrosis quística, pruebas de cloruros en sudor (iontoforesis cuantitativa, con pilocarpina y titulación de cloro); 5) galactosemia, mediante la cuantificación de galactosa-1-fosfato en plasma y de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa en sangre total y 6) para la deficiencia de biotinidasa, por la cuantificación sérica de la actividad de biotinidasa.

Para este estudio, se incluyeron los expedientes de RN en los que se realizó la toma del tamiz neonatal, independientemente de su condición de salud (p. ej. prematuridad) o servicio de atención (si requirió o no cuidados intensivos). No se incluyeron expedientes con información insuficiente.

Las variables de estudio del RN son: sexo, edad gestacional y peso al nacer; además de edad de la madre. La edad gestacional se categorizó en prematuro extremo (< 28 semanas de gestación [SDG]), muy prematuro (28 a 32 SDG), prematuro moderado (32 a 34 SDG), prematuro tardío (34 a 37 SDG), de término (37 a 41 SDG) y posttérmino (> 42 SDG). El peso al nacimiento se agrupó en: extremadamente bajo (500 a 999 g), muy bajo (1,000 a 1,499 g), bajo (1,500 a 2,499 g), adecuado (2,500 a 3,999 g) y macrosómico (4,000 g o más).¹⁴

Análisis estadístico: los datos se presentan como frecuencias simples, así como por tasas ajustadas a casos por cada 1,000 nacidos con tamiz, para todo el periodo. Cada tasa es mostrada con su intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Aspectos éticos: el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Unidad.

RESULTADOS

Entre 2019 y 2022, hubo un total de 1,980 nacimientos y se tamizaron 1,859 RN, lo cual que corresponde al 93.9%. En los 1,859 RN, predominó el sexo masculino con 58.2%, en 2.5% de los casos el sexo fue indeterminado. Setenta y dos punto dos por ciento tuvo una edad gestacional de término y 77.2% con peso adecuado al nacimiento; la edad materna de 25 a 30 años se presentó en 38% de los casos (*Tabla 1*).

En los 1,859 RN tamizados se identificaron 85 casos positivos. Con esta información, la prevalencia de EMC

por tamiz neonatal fue 45.7 (IC 95%; 43.5-48.0) casos por 1,000 RN; siendo la enfermedad más frecuente el hipotiroidismo congénito con 16.7 (IC 95%; 15.0-18.4) (*Tabla 2*).

De los 85 casos positivos por tamiz, solo a nueve (10.6%) se les confirmó con hiperplasia suprarrenal congénita a siete RN y a dos RN con hipotiroidismo congénito. La prevalencia para ambas enfermedades se presenta en la *Tabla 2*.

DISCUSIÓN

Lo publicado en la literatura en torno a la prevalencia de EMC no asume un patrón uniforme, las prevalencias son variadas, entre 3.5 por 10,000¹⁵ y 6.5 por 10,000¹⁶ cuando se comparan países, pero dentro de cada país la variación puede ser mayor.⁶

En relación con la tasa de prevalencia de casos identificados en el presente estudio por tamiz (45.7 por cada 1,000 casos) y casos confirmados (5.4 por cada 1,000 casos), se debe reconocer que es muy superior a lo encontrado en otras publicaciones. Para entender esta información, es importante reconocer que se realizó tamizaje a 93.9% de los RN, lo cual es superior a lo reportado en otros estudios (85%) pero, además, todos los casos positivos al tamizaje fueron sometidos a la prueba confirmatoria.^{12,17-19}

Por otro lado, es necesario comentar que, en todo el mundo, el hipotiroidismo congénito es la EMC más frecuente confirmada al nacimiento; sin embargo, en este estudio fue hiperplasia suprarrenal congénita; lo anterior, a pesar de que hubo mayor número de casos de hipotiroidismo detectados por tamiz. Esta discrepancia podría explicarse ya que, de manera habitual, el hipotiroidismo congénito es más común en mujeres, en una relación de 3:1, sin embargo, en el presente estudio, fue mayor el número de hombres que el de mujeres (relación 1.48:1).^{6,20} Además, en vista que en la población que estudiamos fue muy alta la prevalencia de prematuro: uno de cada cuatro nacimientos, es más probable que hubiera casos falsos positivos. Se ha descrito que en RN prematuros por alteraciones transitorias en la madurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se presentan falsos positivos, los cuales se descartan con la prueba confirmatoria.²¹⁻²³

Mientras que el número elevado de hiperplasia suprarrenal en nuestro estudio puede explicarse por la frecuencia de 2.5%, de RN con sexo indeterminado (seguramente por genitales ambiguos), lo cual es común en esta condición metabólica.^{12,17-19}

Tabla 1: Características gestacionales de los recién nacidos que se tomó muestra de tamiz neonatal en la ciudad de Oaxaca (N = 1,859).

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	1,083 (58.2)
Femenino	729 (39.2)
Indeterminado	47 (2.5)
Edad gestacional	
Prematuro extremo	47 (2.5)
Muy prematuro	71 (3.8)
Prematuro moderado	71 (3.8)
Prematuro tardío	282 (15.2)
Término	1,341 (72.2)
Posttérmino	47 (2.5)
Peso al nacer	
Extremadamente bajo	47 (2.5)
Muy bajo peso	71 (3.8)
Bajo peso	211 (11.4)
Peso adecuado	1,435 (77.2)
Macrosómico	95 (5.1)
Edad materna, (años)	
15-19	47 (2.5)
20-24	212 (11.4)
25-30	706 (38.0)
31-35	516 (27.8)
36-40	307 (16.5)
Más de 40	71 (3.8)

Tabla 2: Tasa de prevalencia de casos sospechosos y confirmados de enfermedades metabólicas congénitas en recién nacidos (RN) tamizados.

	Sospechosos			Confirmados		
	Por cada 1,000 RN	IC95%		Por cada 1,000 RN	IC95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Hipotiroidismo congénito	16.68	14.99	18.40	1.61	1.04	2.18
Fenilcetonuria	2.69	1.95	3.43	0	0	0
Hiperplasia suprarrenal congénita	15.06	13.43	16.69	3.77	2.90	4.64
Fibrosis quística	10.76	9.35	12.17	0	0	0
Galactosemia	0.54	0.21	0.87	0	0	0
Deficiencia de biotinidasa	0	0	0	0	0	0
Total de casos	45.72	43.46	47.98	5.38	4.35	6.41

Los resultados presentados crean un precedente del comportamiento de estas enfermedades en la población de estudio, con un resultado diferente a lo reportado en la literatura, lo que abre la pauta para generar nuevas líneas de investigación y estudiar, en caso de corroborarse en otros estudios, las posibles causas de la mayor frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita en el sur del país. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que la principal limitación del estudio es que la información solo proviene de una unidad médica, lo cual impide generalizar los hallazgos a otras poblaciones.

REFERENCIAS

- Chávez-Ocaña S, Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018; 85(3): 159-167.
- Rodríguez A, Sanz M, Dulín E, Rodríguez Arnao MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017; 8(Suppl): 47-61.
- Rodríguez SA, Chueca GMJ, Aljja MM, Ares SS, Moreno NJC, Rodríguez AMD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr.* 2019; 90(4): 250.e1-250.e8.
- Cabello A JF, Gliugliani R. Errores innatos del metabolismo. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26(4) 483-486.
- Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla A, Villasís-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22(5): 478-485. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00955.x
- Hinojosa TM, Vela AM, Ibarra GI, de Cosío FA, Herrera PLA, Caamal PG et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39: 5S-3S. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1717>
- Sutton VR, Hahn S, TePas E. Inborn errors of metabolism: identifying the specific disorder. *UpToDate.* 2022; 1-21.
- Sutton VR, Hahn S, TePas E. Metabolic emergencies in suspected inborn errors of metabolism: presentation, evaluation, and management. *UpToDate.* 2022; 1-28.
- García FEP, Herrera MN, Hinojosa TMA, Vergara VM, Halley CME. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). *Acta Pediatr Mex.* 2018; SI(39): 57S-65S.
- Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update - an endo-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021; 31(3): 387-419.
- López Galera RM, Castiñeiras Ramos D, Rocha H. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95: e1-14.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento técnico-médico para la detección y atención integral de las enfermedades metabólicas congénitas. 2020; 06-109.
- Díaz A, Lipman Díaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014; 35(8): 336-347.
- Phaloprakam C, Manusirivithaya S, Boonyarittipong P. Risk score comprising maternal and obstetric factors to identify late preterm infants at risk for neonatal intensive care unit admission. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(5): 680-688.
- Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38(2): 187-191.
- McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. *Pediatrics.* 2018; 142(4): e20181199. doi: 10.1542/peds.2018-1199.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. GPC Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa. Catálogo Maestro de Guías Práctica Clínica IMSS-715-14. *CENETEC.* 2014; 1-16.

18. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 87(2): 116.e1-116.e10.
19. Hinojosa TM, Arguinzoniz VS, Herrera PLA, Caamal-Parra G, Ibarra GI, Vela AM et al. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediátrica de México*. 2018; 39: 14S-24. doi: 10.18233/APM39No6pp14S-24-S1718.
20. Santiago Ramírez MDLA, Rosas Sumano AB. Oportunidad en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por tamiz neonatal en el Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2012; 29(1): 7-12.
21. Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns - The challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1-12.
22. Sánchez GE. Factores para un embarazo de riesgo. *Rev Méd Sinerg*. 2019; 4(9): e319. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/319>
23. Guía de Práctica Clínica. Prevención, detección y diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el primer nivel de atención. México, D.F.: ISSSTE; 2015. Disponible en: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/ISSSTE-135-08/ER.pdf>

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Prevalencia al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado de la Ciudad de México: reporte de 7 años de tamizaje

Prevalence of hemoglobinopathies at birth in a private hospital in Mexico City: report on 7 years of screening

Diana Wollenstein-Seligson,* Mario Enrique Rendón-Macías,[‡] Horacio Silva-Ramírez,[§] Moisés Noé Gerardo-Del Hoyo,[¶] Kerem Yam,* Alfonso Velasco-Aznar,* Héctor Cruz-Camino,^{||} Consuelo Cantú-Reyna^{||}

* Hospital Español, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México; [‡] Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana, Ciudad de México; [§] Jefe de la División de Pediatría del Hospital Español, Universidad La Salle, Ciudad de México; [¶] Hospital Español, Universidad La Salle, Ciudad de México; ^{||} Genomi-k, Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

Introducción: las hemoglobinopatías son enfermedades hereditarias autosómicas recesivas ocasionadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de las cadenas de globinas. El tamiz neonatal permite su detección. **Objetivo:** informar sobre las prevalencias al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado. **Material y métodos:** se trata de un estudio descriptivo, sobre los reportes de los resultados del tamiz para hemoglobinopatías realizados en todo recién nacido, en el periodo de siete años. **Resultados:** de 10,698 neonatos estudiados, en 48 se confirmó una hemoglobinopatía, con lo cual se calculó una tasa de 46 por 10 mil (IC95%: 30 a 59). Se confirmó un paciente con enfermedad de hemoglobina H y otro con riesgo de alfa-talasemia. El resto fueron heterocigotos para hemoglobinopatías estructurales. **Conclusión:** aunque la prevalencia de hemoglobinopatía es baja, la tasa se encuentra dentro de lo esperado a nivel nacional y mundial.

Palabras clave: hemoglobinopatías, tamizaje, recién nacido, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: hemoglobinopathies are autosomal recessive hereditary diseases caused by quantitative or qualitative alterations in the globin chains. Neonatal screening allows their detection. **Objective:** to report on the birth prevalence of hemoglobinopathies in a private hospital seven years after its implementation. **Material and methods:** this is a descriptive study on the results of the screening for hemoglobinopathies performed on all newborns over a seven-year period. **Results:** of 10,698 newborns studied, 48 were confirmed to have hemoglobinopathy, which gave a rate of 46 per 10,000 (95% CI: 30 to 59). One patient was confirmed with hemoglobin H disease and another at risk for alpha-thalassemia. The rest were heterozygous for structural hemoglobinopathies. **Conclusion:** although the prevalence of hemoglobinopathy is low, the rate is within what is expected at national and global levels.

Keywords: hemoglobinopathies, screening, newborn, prevalence.

Correspondencia: Mario Enrique Rendón-Macías, E-mail: drmariorendon@gmail.com

Citar como: Wollenstein-Seligson D, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H, Gerardo-Del Hoyo MN, Yam K, Velasco-Aznar A et al. Prevalencia al nacimiento de hemoglobinopatías en un hospital privado de la Ciudad de México: reporte de 7 años de tamizaje. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 232-235. <https://dx.doi.org/10.35366/117391>

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías (HbP) constituyen un amplio grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas ocasionadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de la cadena de globina,^{1,2} que condicionan cambios en la estructura o en la síntesis de la hemoglobina.²

Las hemoglobinopatías se clasifican en dos grupos: 1) por alteraciones cuantitativas (síndromes talasémicos) asociadas a una disminución o ausencia total en la síntesis de una o varias cadenas de globina estructuralmente normales y 2) las cualitativas o estructurales, donde las cadenas de globina son anormales por sustitución de uno o más aminoácidos en el interior de la molécula;^{1,2} el ejemplo más conocido es la drepanocitosis o enfermedad de células falciformes.¹

Se estima que alrededor de 7% de la población mundial es portadora de una hemoglobinopatía,^{1,2} lo que significa que, entre 300,000 y 500,000 recién nacidos (RN) al año, presentan este tipo de alteraciones, predominando la talasemia y la anemia de células falciformes.¹

Las hemoglobinopatías son las enfermedades monogénicas más comunes en algunas poblaciones de África, el área mediterránea, el Caribe, América Central y América del Sur. Pero por tipo específico, la frecuencia de estas condiciones es diferente, así la hemoglobina S (HbS) es más prevalente en África; la hemoglobina C (HbC) en África Occidental, la hemoglobina E (HbE) en el sureste asiático, y la hemoglobina D (HbD) en el Punjab, India.^{2,3}

Dado que es un padecimiento de origen genético, los pacientes homocigotos o doble heterocigotos presentan la enfermedad cursado con anemia y otros síntomas, los cuales afectan su calidad de vida y causan muertes tempranas; mientras que los heterocigotos suelen ser asintomáticos, pero son portadores.²

El tamiz metabólico neonatal es un programa de salud pública dirigido a detectar de manera oportuna varios tipos de enfermedades, donde se incluye las hemoglobinopatías.⁴ En México, en 1973, se inició un programa de tamiz neonatal para la detección de fenilcetonuria, galactosemia, tirosinemia y homocistinuria.^{4,5} Durante el transcurso se han ampliado las enfermedades que pueden ser detectadas. En octubre del 2003, se estableció la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y el Control de los Defectos de Nacimiento^{4,6} con el objetivo de realizar tamizaje uni-

versal, pero para 2010, la norma se modificó (PROY-NOM-034-SSA2-2010 y NOM-034.SSA2-2013),^{4,7,8} aumentando el espectro de enfermedades, incluyendo las hemoglobinopatías.

El objetivo de este trabajo es describir las prevalencias de hemoglobinopatías detectadas al nacimiento mediante el tamizaje realizado a todo RN en hospital privado de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado con los reportes del tamiz metabólico para identificar hemoglobinopatías, en el periodo del 1º de octubre de 2016 hasta 1º de septiembre de 2023; el tamiz se ha venido realizado a todos los neonatos nacidos en el mismo hospital, tanto de término como prematuros.

Las muestras de sangre se obtienen del talón del RN durante la estancia hospitalaria, más comúnmente dentro de la primera semana de vida, depositándola en papel filtro. Cada estudio se realiza previo consentimiento informado de los padres.

Las muestras fueron procesadas en el Centro Genomi-k SAPI de CV. En un primer instante, por el método de isoelectroenfoque (también conocido como enfoque isoelectro o IEF, que es una variante de electroforesis) se busca la existencia de bandas indicativas de HbS, C, D, E/O beta-talasemia. De ser positivas, de la misma muestra se corre por PCR-AS (PCR por alelo específico) para la detección de variantes genéticas (c.19G>A para HbC, c.20A>T para HbS, c.79G>A para HbE, c.364G>C para HbD, c.364G>A para HbO; y para talasemias c.79A>G y c.138C>T para beta-talasemias y c92+6T>C betatalasemias). En los casos donde se requiere la confirmación genética posterior, se realiza MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), a partir de una muestra sanguínea.

Análisis estadístico. Se presentan las tasas de prevalencia al nacimiento por 10,000 nacidos vivos. Para cada tasa se obtuvo su intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Aspectos éticos. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital, se consideró un estudio sin riesgo, por su carácter de ser retrolectivo. Se mantuvo la confidencialidad y anonimato de los pacientes.

Por otro lado, es conveniente señalar que el informe de los resultados obtenidos de cada prueba siempre se otorga a los familiares, quienes reciben asesoramiento para la vigilancia de sus hijos.

RESULTADOS

En el periodo analizado se tamizaron a 10,609 neonatos. Sólo se detectaron dos pacientes con hemoglobinopatía cualitativa, uno con enfermedad de hemoglobina H con tres deleciones a los genes de la globina A (*HBA1* y *HBA2*); el segundo con rasgo de alfa-talasemia por presentar dos deleciones para los genes *HBA1* y *HBA2*. Ambos eran doble heterocigoto.

No hubo pacientes con forma homocigota de enfermedad talasémica o hemoglobinopatía estructural.

Mediante la técnica de isoelectroenfoque se encontraron 60 RN con sospecha de hemoglobinopatías, 34 (56.6%) hombres y 26 (43.4%) mujeres; 12 (20%) prematuros y 48 (80%) de término. En 49 (81.6%) pacientes se confirmó una condición de alteración cuantitativa o cualitativa, dando una tasa de positividad a hemoglobinopatías de 46 casos por 10,000 nacidos vivos (IC95% 30 a 59), o bien, un caso por cada 216 tamizajes.

En los 49 confirmados, 26.5% (13/49) fueron heterocigotos a una enfermedad cuantitativa, dos de ellos para la hemoglobina A1 y A2 (*Tabla 1*). En cuanto a hemoglobinopatías cualitativas o estructurales se encontraron 36 pacientes, todos heterocigotos o portadores asintomáticos. De estos últimos, la mayoría fueron heterocigotos para la hemoglobina S (25/36 o 69.4%).

DISCUSIÓN

El tamizaje metabólico neonatal ampliado (TMNA) es útil para la detección temprana de distintos tipos de

hemoglobinopatías, lo cual permite brindar de forma oportuna cuidados específicos, para prevenir complicaciones, ofrecer tratamientos oportunos y otorgar asesoramiento genético. Se ha descrito que, cuando se realiza el diagnóstico de anemia falciforme en el periodo neonatal, se puede reducir la morbilidad y mortalidad durante los primeros cinco años de vida.^{2,3,9}

Las hemoglobinopatías causan 3.4% de muertes en niños menores de cinco años.¹⁰ A nivel mundial, La HbS es la variante estructural más frecuente. Alrededor de 15% de los niños con anemia falciforme presentan complicaciones como síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, ictus y crisis de dolor vasooclusivo. La vaso-oclusión esplénica provoca hipoesplenismo y, de manera secundaria, mayor riesgo de infección por gérmenes encapsulados, por lo que las principales causas de mortalidad son sepsis y crisis aplásicas.^{3,9-11} En los países desarrollados, la supervivencia ha mejorado mediante la detección neonatal, permitiendo iniciar una profilaxis temprana, vacunación y tratamiento antibiótico.^{9,10,12,13} Pero es conveniente mencionar, que en este estudio no se encontraron casos de anemia de células falciformes.

La frecuencia de hemoglobinopatías en México ha sido poco estudiada.¹⁴⁻¹⁶ En 2020, Cruz-Camino y colaboradores, en un estudio realizado en Monterrey, México, reportaron una incidencia de hemoglobinopatías de 50.2 por 10,000 nacidos, valor que es similar a la tasa de 46 que informamos en este estudio. Estos autores, también señalan predominio de la HbS con 56.6%,¹⁵ lo cual es muy semejante a nuestro estudio (69.4%). La escasa prevalencia de casos detectados de talasemia o enfermedad de células falciformes en nuestros pacientes muy probablemente se debe a que es baja la frecuencia de atención de poblaciones afromexicanas.

Por último, es importante mencionar que el tamizaje de este tipo de enfermedades también es de utilidad para establecer estados de portador y estudiar a los demás miembros de la familia. Esto último es básico para ofrecer consejería genética, tanto a los padres para futuros embarazos, como a los mismos pacientes, cuya descendencia podría verse afectada por la enfermedad.⁹

Tabla 1: Resultados del tamiz para hemoglobinopatías.

	Número de pacientes
Enfermedad de hemoglobina H	1
Hallazgo molecular: heterocigoto para α -3.7 (deleción parcial de <i>HBA1</i> y <i>HBA2</i>) y α -SEA (deleción de <i>HBA1</i> y <i>HBA2</i>)	
Riesgo de alfa-talasemia	1
Hallazgo molecular: heterocigoto para α -MED1 (deleción de genes <i>HBA1</i> y <i>HBA2</i>)	
Otras variantes de hemoglobina y HbA	11
Heterocigotos para hemoglobinopatías estructurales	36
Heterocigotos para hemoglobina S (HbS)	25
Heterocigotos para hemoglobina C (HbC)	6
Heterocigotos para hemoglobina D (HbD)	3
Heterocigotos para hemoglobina E (HbE)	2

REFERENCIAS

1. Jiménez Cobo C, Sebastián Pérez E, Sevilla Navarro J. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatr Integral*. 2021; 25(5): 241.e1-241.e13.
2. Varela I, Sequera A, Olivero R. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Salus*. 2013; 17(2): 6-12.

3. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115(22): 4331-4336.
4. Navarrete-Martínez JI, Cervantes-Barragán DE, Limón-Rojas AE, Wakida-Kusonoki G, Galindo-Delgado P, Escamilla J et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros desórdenes detectados por tamiz metabólico ampliado de Pemex. *Rev Méd Petrol Mex*. 2018; 2(11): 72-83.
5. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Sal Pub Mex*. 1994; 36: 249-256.
6. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. 2003 [Consultado el 24 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/034ssa202.html>
7. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-034-SSA2-2010, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. 2012 [Consultado el 24 de agosto de 2015]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/cdi/nom/comp/Proy-NOM-034-SSA2-2010_181012.pdf
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación. 2014. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5349816&fecha=24/06/2014#gsc.tab=0 [Consultado el 15 de noviembre de 2023]
9. García Giménez O, Chacín Torrealba M, Bravo Urquiola M et al. Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos en diferentes centros hospitalarios de Venezuela. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(4): 314-318.
10. Aguirre M, Medina D, Araujo MV, Campo MA, Castro A, Fernández-Trujillo L et al. Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en países en desarrollo. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(4): 568-572.
11. Reparaz P, Serrano I, Adan-Pedroso R et al. Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital terciario. *Anal Pediatr*. 2022; 97: 4-11.
12. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(11): 4023-1027. doi: 10.1182/blood-2003-11-3758.
13. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115(17): 3447-3452. doi: 10.1182/blood-2009-07-233700.
14. Vela-Amieva M, Blemont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Ped Méx*. 2009; 30(3): 156-162.
15. Cruz-Camino H, Martínez Cervantes EA, Cantú-Reyna C, Vázquez-Cantú DL, Zea-Rey A, Gómez Gutiérrez R et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales. *Acta Pediatr Esp*. 2020; 78(3-4): e25-e32.
16. Hernández Verdugo LY, Fernández Bautista MF, Domínguez Camacho A, Median Pérez C, Navarrete Martínez JI, Cervantes Barragán DE, et al. Prevalencia de anemias hemolíticas hereditarias detectas por tamiz metabólico amplio en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos. *Rev Mex Ped*. 2023; 90(2): 57-62. doi: 10.35366/113266.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Quilomicronemia familiar en un lactante de dos meses

Familial chylomicronemia in a two-month-old infant

Karina Alexandra Camacho-Contreras,* Andrea Carolina Zárate-Vergara,‡
Carlos Cuadros-Mendoza,§ Karen Linceyth Becerra-Riaño,¶ Irina Suley Tirado-Pérez||

* Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Internacional de Colombia (HIC); ‡ Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Clínica Especializada la Concepción, Sincelejo; § Departamento de Gastroenterología Pediátrica, HIC; ¶ Residente, Universidad de Santander, Colombia; || Universidad Piloto de Colombia, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia

RESUMEN

Introducción: la quilomicronemia familiar (QMF) es un trastorno metabólico genético, caracterizado por niveles elevados de lípidos. **Objetivo:** presentar un paciente con QMF, sin antecedentes familiares de esta condición. **Caso clínico:** lactante de dos meses de edad atendido por evacuaciones diarreicas, pero que durante la toma sanguínea para estudios de laboratorio, el suero se identificó de aspecto lechoso. El análisis lipídico evidenció hipertrigliceridemia extrema (>14,000 mg/dL). Mientras que el estudio genético confirmó la deficiencia familiar de lipoproteína lipasa secundaria a dos variantes patogénicas heterocigotas (LPL [NM_000237.3]: c.127dup; p. Leu43ProfsTer5 y LPL [NM_000237.3]: c.1136del; p. Thr379IlefsTer14). El paciente se manejó con plasmaféresis y dieta especial, obteniendo buena respuesta terapéutica. **Conclusiones:** la QMF es una condición infrecuente que altera la capacidad de metabolizar los triglicéridos y puede causar complicaciones potencialmente letales. Su reconocimiento y tratamiento oportuno es importante para prevenir complicaciones.

Palabras clave: hiperquilomicronemia familiar, triglicéridos, hipertrigliceridemia, dislipidemias, lactante.

ABSTRACT

Introduction: familial chylomicronemia (FCM) is a genetic metabolic disorder, characterized by elevated lipid levels. **Objective:** we present a patient with FCM, without a family history of this condition. **Clinical case:** 2-month-old infant seen for diarrheal stools, but during blood sampling for laboratory studies, the serum was identified as milky in appearance. Lipid analysis showed extreme hypertriglyceridemia (>14,000 mg/dL). Genetic testing confirmed familial lipoprotein lipase deficiency, secondary to two heterozygous pathogenic variants (LPL (NM_000237.3): c.127dup; p. Leu43ProfsTer5 and LPL (NM_000237.3): c.1136del; p. Thr379IlefsTer14). The patient was managed with plasmapheresis and a special diet, obtaining a good therapeutic response. **Conclusions:** FCM is a rare condition that impairs the ability to metabolize triglycerides and can cause potentially life-threatening complications. Its early recognition and treatment is important to prevent complications.

Keywords: familial hyperchylomicronemia, triglycerides, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, infant.

Correspondencia: Irina Suley Tirado-Pérez, E-mail: irinasuley@gmail.com

Citar como: Camacho-Contreras KA, Zárate-Vergara AC, Cuadros-Mendoza C, Becerra-Riaño KL, Tirado-Pérez IS. Quilomicronemia familiar en un lactante de dos meses. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 236-239. <https://dx.doi.org/10.35366/117392>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de quilomicronemia familiar (QMF) es una condición rara y poco reportada con un cuadro clínico inespecífico. Se estima que afecta alrededor de 3,000 a 5,000 pacientes en todo el mundo, con una tasa de 1-10 casos por cada millón de habitantes.¹ Se han descrito dos grandes grupos: el síndrome de QMF monogénica (FCS *familial chylomicronemia syndrome*) y el síndrome de quilomicronemia multifactorial (MCS).¹

La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima clave involucrada en la hidrólisis y eliminación de triglicéridos del plasma. Su deficiencia condiciona niveles muy altos de triglicéridos plasmáticos > 10 mmol/L (\geq 880 mg/dL), los cuales pueden asociarse con algunos signos y síntomas durante la niñez, como retraso en el crecimiento, *lipemia retinalis*, xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia y pancreatitis aguda.²

La mayoría de los casos ocurren por predisposición genética.³ El diagnóstico temprano o presintomático requiere un alto índice de sospecha y en general está relacionado con antecedentes familiares. Entre más temprano se inicia el tratamiento específico, el pronóstico a largo plazo es mejor.⁴

Debido a la rareza en la detección de casos en la etapa de lactantes, informamos el caso de un paciente con deficiencia de LPL, a quien se documentó ser portador de dos variantes patogénicas heterocigotas que no han sido descritas previamente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino de dos meses de edad, oriundo de Cúcuta, Colombia, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

El cuadro clínico consistió en evacuaciones lientéricas, acompañadas de emesis, síntomas respiratorios (congestión nasal y tos) y al parecer, con fiebre. En el momento de la primera evaluación, el paciente era alimentado con leche materna y fórmula infantil. Al

examen físico no mostraba rasgos dismórficos y el peso y talla eran adecuados para su edad. Como datos anormales, sólo se identificó hepatoesplenomegalia leve y no se observaron lesiones tipo xantomas ni eruptivas. La fundoscopia no reveló *lipemia retinalis*. La sospecha inicial fue de disentería por lo que recibió ceftriaxona.

Cuando se tomó muestra sanguínea para exámenes de laboratorio se observó un suero de aspecto lechoso, por lo que se analizó el perfil lipídico, evidenciando hipertrigliceridemia, > 14,000 mg/dL. Con este resultado se investigó malabsorción por compromiso exocrino del páncreas; sin embargo, los electrolitos séricos, enzimas hepáticas, lipasa y amilasa fueron normales. Entonces, se estudió la posibilidad de deficiencia familiar de LPL. El análisis genético documentó la presencia de dos variantes patogénicas heterocigotas en el gen LPL: LPL (NM_000237.3): c.127dup; p. Leu 43 ProfsTer 5 y una segunda variante: LPL (NM_000237.3): c.1136del; p. Thr379IlefsTer14. Estas variantes se han asociado con hiperlipidemia combinada familiar de herencia autosómica dominante, así como con deficiencia de LPL de herencia autosómica recesiva (*Tabla 1*).

Con el diagnóstico de QMF y para prevenir complicaciones de coagulación, se instauró heparina e insulina regular a infusión por 48 horas, sin observar respuesta clínica. Se decidió manejo con plasmaféresis en dos sesiones de ultrafiltrado y recambio plasmático, logrando disminución de triglicéridos (*Tabla 2*). De forma adicional se inició con nutrición enteral con fórmula polimérica (Monogen®) a base de proteínas de suero con bajo contenido en triglicéridos de cadena larga (16%) y alto contenido en triglicéridos de cadena media (84%) con ácidos grasos esenciales, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico.

A un año de seguimiento ambulatorio, no ha requerido hospitalizaciones, ni ha presentado episodios de pancreatitis u otras complicaciones.

Tabla 1: Estudio genético: evidencia de las mutaciones de lipoproteína lipasa (LPL).

Gen	Variante genética	Tipo de variante	Cigosis	Significado clínico
LPL (NM_000237.3)	c.127dup (p.Leu43ProfsTer5)	<i>Frameshift</i>	Heterocigosis	Probablemente patogénica
	c.1136del (p.Thr379IlefsTer14)	<i>Frameshift</i>	Heterocigosis	Probablemente patogénica

Se ha empleado la nomenclatura sugerida por HGVS.
No se han identificado CNV en los genes analizados.

Tabla 2: Paraclínicos del paciente que muestran alteración de los niveles de perfil lipídico.

	26.01.2022	28.01.2022	01.02.2022	04.02.2022
Colesterol total (mg/dL)	–	756	401	380
Colesterol de alta densidad HDL (mg/dL)	–	6	14	16
Colesterol de baja densidad HDL (mg/dL)	–	–	–	195
Triglicéridos (mg/dL)	> 14,000	7,771	1,115	845

DISCUSIÓN

La QMF es una condición monogénica donde se altera la capacidad de metabolizar los triglicéridos de las lipoproteínas, causando elevación extrema de los triglicéridos plasmáticos y generando complicaciones como la pancreatitis, falla multiorgánica o insuficiencia pancreática.^{2,5,6} La causa más común de QMF es la deficiencia de LPL, enzima que hidroliza triglicéridos circulantes para su captación tisular.

Las mutaciones en genes (como *APOC2*, *APOAV*, *LMF-1*, *GPIHBP-1*) que codifican para proteínas que regulan la maduración, transporte o polimerización de lipoproteína LPL-1, pueden estar involucradas, pero en alrededor de 30% de los pacientes no se identifica alguna variante genética causal.^{7,8}

Las cifras de prevalencia de la QMF tienen variaciones en el mundo; en África un estudio informó una prevalencia de 1 en 30,000 habitantes (h), en Dinamarca 1 en 160,000 h, mientras en España 1 en 450,000 h. Para Colombia se estima que existen entre 160 a 300 pacientes.^{6,9}

En el caso que presentamos se confirmó deficiencia familiar de LPL por dos variantes genéticas de la LPL (NM_000237.3): c.127dup; p. Leu 43ProfsTer 5, lo cual podría relacionarse con un genotipo heterocigoto compuesto. La heterocigosis consiste en la duplicación de una citosina en la posición 127 del ADNc, en el exón 2 del gen (c.127dup); a nivel de la proteína produce el cambio (*frameshift*) de corrimiento del marco de lectura, conllevando a una señal de parada prematura en el codón 48 (p.Leu43ProfsTer5) y una proteína acortada de 476 aminoácidos.^{8,10} Probablemente este caso se trate de un genotipo heterocigoto compuesto. Esta variante produce un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD (*nonsense mediated decay*) o una proteína no funcional, por lo que se espera un efecto deletéreo sobre la proteína.

La segunda variante: LPL (NM_000237.3): c.1136del; p.Thr379IlefsTer14; heterocigosis proba-

blemente patogénica en el gen LPL, que consiste en la delección de una citosina en la posición 1.136 del ADNc, en el exón 7 del gen (c.1136del); a nivel de la proteína produce el cambio de corrimiento del marco de lectura, que lleva a una señal de parada prematura en el codón 393 (p.Thr379IlefsTer14), en una proteína de 476 aminoácidos.^{11,12} Esta variante produce un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD o una proteína no funcional.¹⁰

Es importante destacar que estas dos variantes no se encuentran reportadas en las bases de datos ClinVar, HGMD o LOVD. Se consultó la herramienta de predicción *in silico* (*MutationTaster*), la cual las clasifica como variantes deletéreas. Según el *American College of Medical Genetics and Genomics*, las variantes se clasifican como probablemente patogénicas dado que se trata de variantes nulas en un gen, con un mecanismo conocido de patogenicidad.^{11,12}

La QMF debe sospecharse cuando se determinan niveles muy elevados de hipertrigliceridemia, lo cual se puede acompañar de xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* o dolor abdominal.⁷ Las mutaciones de pérdida de función conducen a una reducción significativa en la degradación de moléculas ricas en triglicéridos como quilomicrones y VLDL, dando como resultado una hipertrigliceridemia grave.^{6,13}

Como en el caso que presentamos, el suero de estos pacientes a menudo puede ser opalescente o lechoso; mientras que la acumulación de triglicéridos en la piel provoca una respuesta inflamatoria local, caracterizada por lesión tipo pápula amarillenta prominente llena de macrófagos que contienen lípidos y rodeada por un borde rojo, llamado xantoma eruptivo.⁶

El examen oftalmológico puede revelar *lipemia retinalis*, que es la aparición de venas del fondo del ojo blancas, descoloridas y áreas de color rosa salmón. Esta condición, sin embargo, no está asociada con discapacidad visual.^{4,12}

Por otro lado, los macrófagos infiltrantes y las células de Kupffer captan grandes cantidades de quilomicrones en el hígado, lo que lleva a la hepatomegalia.

También se puede observar un fenómeno similar en el bazo.^{8,14} La complicación clínica más grave es la pancreatitis aguda, ya que genera desenlaces fatales hasta en 30% de los casos por necrosis o insuficiencia pancreática, absceso o pseudoquistes pancreáticos y pancreatitis crónica.¹³

La deficiencia de LPL se presenta usualmente en la niñez con el cuadro clínico mencionado, causado por alteración de la ruta de eliminación de quilomicrones que induce una acumulación de triglicéridos en plasma. Los síntomas suelen resolverse con la restricción de la grasa dietética total.^{4,15}

Actualmente, la determinación de la actividad de LPL-1 ha sido cambiada por el análisis genético como el estándar de oro para el diagnóstico de precisión de la QMF. En general se usan dos técnicas de secuenciación: secuenciación de Sanger o secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés).¹³

El tratamiento es nutricional, con base en una dieta muy baja en grasas (aporte <15% de las calorías totales diarias), pero con adecuada cantidad de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales. Esto último es importante ya que su deficiencia altera el crecimiento y desarrollo neurológico.^{15,16} En nuestro caso se prescribió fórmula polimérica a base de proteínas de suero con bajo contenido en triglicéridos de cadena larga y alto contenido en triglicéridos de cadena media, con lo que se logró un buen control. Por otro lado, se disponen de opciones farmacológicas con fibratos y ácidos grasos omega 3. Pero, recientemente se ha propuesto utilizar agentes biotecnológicos dirigidos a los defectos moleculares propios de la enfermedad, que incluyen un oligonucleótido dirigido contra apoC-III (volanesorsén), un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proteína 3 similar a la angiopoyetina (evinacumab).^{7,16,17}

Por último, la plasmaféresis se puede utilizar para reducir de forma rápida las concentraciones séricas elevadas de triglicéridos, lo cual puede evitar la pancreatitis asociada a la hipertrigliceridemia.^{17,18}

En cuanto al pronóstico de estos niños, hay poca información, pero se recomienda mantener una vigilancia de los niveles de triglicéridos en plasma, en intervalos de tres a seis meses. Además de la aparición de comorbilidades, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial o diabetes mellitus.¹⁶

REFERENCIAS

- Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019; 283: 137-142.
- Cohen H, Stefanutti C; The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2021; 23(6): 30.
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020; 287(4): 340-348.
- Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Familial chylomicronemia and multifactorial chylomicronemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2021; 33 Suppl 2: 56-62.
- Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(5): 1234-1243.e5.
- Ruiz AJ, Patiño LF, Amaya K, Gómez JE, Ordóñez F, Paternina S et al. Hipercolesterolemia familiar: serie de 36 casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigótica. *Rev Colomb Cardiol*. 2020; 27(6): 501-510.
- Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomicronemia familiar [Familial chylomicronemia]. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(4): 348-358.
- Rahalkar AR, Giffen F, Har B, Ho J, Morrison KM, Hill J et al. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009; 87(3): 151-160.
- Toro JM, Román-González A, Builes-Barrera CA. Identifying familial hypercholesterolemia in Colombia. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(4): 1106-1107.
- Bruikman CS, Hovingh GK, Kastelein JJP. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(3): 262-266.
- Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016; 354(6319): aaf7000.
- Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Lohr JM, Aversa M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl*. 2017; 23: 1-7.
- Raffan E, Semple RK. Next generation sequencing—implications for clinical practice. *Br Med Bull*. 2011; 99: 53-71.
- Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo IA. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar [A genetic view of familial hypercholesterolemia]. *Nutr Hosp*. 2015; 32(6): 2421-2426.
- Paragh G, Németh Á, Harangi M, Banach M, Fülöp P. Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis*. 2022; 21(1): 21.
- Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric dyslipidemia: recommendations for clinical management. *South Med J*. 2015; 108(1): 7-14.
- Reeskamp LF, Tromp TR, Defesche JC, Grefhorst A, Stroes ESG, Hovingh GK et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(8): 875-883.
- Valencia-Enciso N, Mendivil CO. New biotechnological treatments for lipid disorders. *Rev Invest Clin*. 2018; 70(5): 244-254.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Meningitis neonatal por *Streptococcus bovis*: a propósito de un caso

Neonatal meningitis due to Streptococcus bovis: a case report

Carlos Andrés Sánchez-Pinzón,* Cindy Margarita Atencia-Herrera,*
María Margarita Sánchez-Tordecilla,* María del Pilar Hoyos-Zapata,* Magda Puerta-Lara*

* Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la meningitis bacteriana causada por *Streptococcus bovis* es una condición poco común que afecta alrededor a 0.5% de los casos de meningitis en la infancia. El propósito de este artículo es informar sobre el caso de un neonato con meningitis por *Streptococcus bovis*. **Presentación del caso:** neonato de sexo masculino, nacido a término a las 39 semanas, con peso de 2,865 gramos y longitud de 50 cm. Fue valorado en urgencias por fiebre, irritabilidad e hipoxia de una hora de evolución. En la exploración física presentaba temperatura de 38.1 °C y aspecto séptico. Se realizó punción lumbar donde se identificó *Streptococcus bovis* en el cultivo de líquido cefalorraquídeo. Requirió tratamiento con penicilina G durante 16 días y soporte vasoactivo en las primeras 72 horas por choque séptico. El paciente evolucionó de forma satisfactoria y no presentó secuelas neurológicas. **Conclusiones:** la meningitis causada por *Streptococcus bovis* es un evento poco común y puede estar relacionada con casos graves de sepsis neonatal. El tratamiento recomendado es el uso de penicilina G.

Palabras clave: meningitis bacteriana, neonato, *Streptococcus bovis*.

ABSTRACT

Introduction: bacterial meningitis caused by *Streptococcus bovis* is a rare condition, affecting approximately 0.5% of meningitis cases in childhood. This paper aims to report on a case of a neonate with *Streptococcus bovis* meningitis. **Case presentation:** a male neonate, born at full term at 39 weeks, weighed 2865 grams and was 50 cm in length. He was evaluated in the emergency department for symptoms of fever, irritability, and hypoxia that had developed over the course of an hour. Physical examination revealed a temperature of 38.1°C and a septic appearance. Lumbar puncture was performed, and *Streptococcus bovis* was identified in the cerebrospinal fluid culture. The neonate required treatment with Penicillin G for 16 days and vasopressor support during the first 72 hours for septic shock. The patient recovered satisfactorily and showed no neurological sequelae. **Conclusions:** meningitis caused by *Streptococcus bovis* is uncommon and might be associated with severe cases of neonatal sepsis. The recommended treatment is Penicillin G.

Keywords: bacterial meningitis, newborn, *Streptococcus bovis*.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad en niños,¹ en especial en menores de tres meses.² Se ha estimado que su incidencia es de 7.08 casos por cada 100,000

personas.^{3,4} La mortalidad por meningitis neonatal oscila entre 5-20% y las secuelas neurológicas entre 20-50%, incluso en países desarrollados.^{2,5}

En pacientes menores de tres meses con meningitis bacteriana los agentes etiológicos más comunes son; *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B),

Correspondencia: Carlos Andrés Sánchez-Pinzón, E-mail: carlos.sanchez@chsm.com

Citar como: Sánchez-Pinzón CA, Atencia-Herrera CM, Sánchez-Tordecilla MM, Hoyos-Zapata MP, Puerta-Lara M. Meningitis neonatal por *Streptococcus bovis*: a propósito de un caso. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 240-242. <https://dx.doi.org/10.35366/117393>

Staphylococcus aureus y *Escherichia coli*.⁶ En este contexto, el *Streptococcus bovis* es un patógeno infrecuente, siendo extremadamente raro como agente etiológico de meningitis en neonatos,^{4,7} ocasionando cuadros graves, incluso llevando a la muerte.^{8,9}

Presentamos el caso de un recién nacido con meningitis por *Streptococcus bovis* atendido en un centro de referencia en la ciudad de Cartagena, Colombia, ya que son escasos los reportes en el mundo, incluyendo a Latinoamérica.¹⁰ Esperamos que la información de las manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución clínica sirva a los profesionales de la salud para la identificación de pacientes semejantes.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido de sexo masculino, hijo de madre de 33 años, producto de cuarta gestación a término de 39 semanas. Fue un embarazo de alto riesgo por incompetencia cervical, por lo que se realizó cerclaje hasta la semana 38; se describe que en un cultivo recto-vaginal para *Streptococcus* del grupo B fue negativo.

El neonato se obtuvo por vía vaginal, con peso al nacer de 2,865 g y longitud de 50 cm, adaptación neonatal espontánea; las pruebas para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple, virus de inmunodeficiencia humana y sífilis fueron negativas. Egresó con la madre al día siguiente del parto.

El paciente fue traído a urgencias del Centro Hospitalario Serena del Mar en Cartagena, Colombia, a los 8 días de vida, por un cuadro clínico de una hora de evolución consistente en fiebre, irritabilidad e hiporexia. Al examen físico, el paciente se encontraba en regulares condiciones generales, pero de “aspecto séptico”. Presión arterial 106/71 mmHg, frecuencia cardiaca 166 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 57 por minuto y temperatura de 38.1 °C; peso de 2,980 g y longitud de 51 cm. Desde el punto de vista neurológico, se encontraba alerta, activo, reactivo, movilizándolo las cuatro extremidades y sin signos meníngeos.

Se consideró que el cuadro correspondía a sepsis neonatal tardía, indicando esquema antibiótico empírico con cefotaxima y ampicilina. Se procedió a tomar exámenes de laboratorio, incluyendo urocultivo con sonda, hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Hemograma, uroanálisis y radiografía de tórax sin alteraciones; se detectó hiperkalemia, así como hiperlactatemia, pero sin trastorno de oxigenación/ventilación, ni desequilibrio ácido-base.

En el citoquímico de LCR se observó aumento de polimorfonucleares, hipoglicorraquia, hiperproteino-

rraquia, por tinción resultó positiva a cocos Gram-positivos. Crecimiento de *Streptococcus bovis* multisensible en el cultivo de LCR y en hemocultivo.

El paciente ingresó a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) con diagnóstico de meningitis bacteriana, continuando con terapia antibiótica y uso de oxígeno por cánula nasal. Dado que en las primeras 72 horas tuvo choque séptico, requirió soporte vasoactivo con adrenalina y dobutamina.

El quinto día se obtuvo el reporte del perfil de sensibilidad, considerándose multisensible (*Tabla 1*), por lo cual el servicio de infectología pediátrica suspendió cefotaxima y ampicilina e inició penicilina G a dosis de 300,000U, vía intravenosa cada 6 horas, hasta completar 16 días.

El paciente evolucionó de forma satisfactoria, sin secuelas neurológicas.

DISCUSIÓN

Streptococcus bovis es una bacteria Gram-positiva que pertenece al grupo D de los *Streptococcus* y forma parte de la flora bacteriana colónica normal.¹¹⁻¹³ Las cepas de *Streptococcus bovis* en humanos se clasifican en biotipo I o “típicas”, cuando tienen la capacidad de fermentar manitol y producir glucano; de lo contrario, se consideran biotipo II o “variantes”.¹⁰ Dentro de las cepas de *Streptococcus bovis* biotipo II, se realiza una subdivisión adicional en tipo II/1 y tipo II/2 según la capacidad del último grupo para producir beta-galactosidasa y beta-glucuronidasa.^{2,10} En general, las subespecies de *Streptococcus bovis* incluyen *S. bovis* I, *S. bovis* II/1 y *S. bovis* II/2, que corresponden a *S. gallolyticus*, *S. infantarius* y *S. pasteurianus*, respectivamente.³

Desde el punto de vista epidemiológico, Beneteau y colaboradores³ informaron que 0.5% de los casos de meningitis bacteriana en niños es causado por *Streptococcus bovis*, en su mayoría tipo II (80%), siendo 65.2% neonatos y 73.9% prematuros.³ Además, Mettananda y

Tabla 1: Perfil de resistencia antibiótica de *Streptococcus bovis*.

Antibiótico	Concentración mínima inhibitoria
Daptomicina	≤ 0.50 sensible
Linezolid	≤ 1 sensible
Penicilina	≤ 0.12 sensible
Vancomicina	≤ 0.50 sensible

Fuente: reporte del laboratorio clínico.

colegas⁶ señalaron que la meningitis por *Streptococcus bovis* es excepcional, asociada con estados de inmunosupresión, síndrome de Down y prematuridad.⁶ En el caso que presentamos, no se documentó alguna de estas condiciones, por lo cual consideramos que *Streptococcus bovis* también puede afectar a pacientes sin estos factores de riesgo.

En cuanto a las características clínicas, se ha descrito que la meningitis bacteriana en menores de tres meses se caracteriza por síntomas inespecíficos como letargia, irritabilidad, somnolencia, temblores, hiporexia, hipotonía, apnea, ictericia, diarrea, fiebre o hipotermia. Además, pueden ocurrir convulsiones en 10-15% de los casos; pero la rigidez de nuca es un hallazgo clínico poco común.^{4,14} En otros casos reportados con meningitis por *Streptococcus bovis*, 60% se ha descrito que los pacientes desarrollan síntomas una semana después del nacimiento y en 75% de los casos se observa fiebre.⁴ Estos datos clínicos son similares a nuestro paciente, ya que los síntomas iniciaron al octavo día y las manifestaciones clínicas consistían en fiebre, irritabilidad, hiporexia y ausencia de rigidez de nuca.^{4,8}

También se ha descrito que en casos de meningitis por *Streptococcus bovis* hay pleocitosis, aumento de neutrófilos e hiperproteorraquia en el citoquímico del LCR,³ asimismo, el diagnóstico etiológico ha sido por la identificación en cultivos de LCR.^{4,7} Todas estas características ocurrieron en el presente caso.

Streptococcus bovis muestra una alta sensibilidad a la penicilina G y sus derivados, así como a la cefotaxima, vancomicina y carbapenémicos, pero es resistente a los macrólidos y tetraciclinas.^{4,15} Por lo que se considera que la monoterapia con penicilina o sus derivados es suficiente.^{4,8,15} De ahí que, como sucedió en nuestro paciente, en la mayoría de los casos documentados en la literatura han recibido ampicilina o penicilina y en algunos casos cefotaxima.^{3,4,6,8,16}

En relación con reportes de casos similares publicados en Latinoamérica, sólo se identificó un reporte de Vélez y colegas en Argentina.¹⁰ El cual informó sobre un lactante de nueve meses de edad, de sexo masculino, que experimentó un episodio febril, seguido de paro cardiorrespiratorio sin respuesta a las maniobras de reanimación; en el LCR se aisló *S. gallolyticus*.¹⁰ En la búsqueda bibliográfica intencionada, no se logró documentar algún otro reporte de pacientes con meningitis neonatal por *Streptococcus bovis* en Latinoamérica.

REFERENCIAS

1. Nagai K, Gotoh K, Hirota S, Hidaka H, Koga H, Ikenaga M et al. A case of bacterial meningitis due to *Streptococcus bovis* in an infant with normal cerebrospinal fluid findings at the first CSF examination. *Kansenshogaku Zasshi*. 2008; 82(1): 26-29. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.82.26.
2. Van der Flier M. Neonatal meningitis: small babies, big problem. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(6): 386-387. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00092-4.
3. Beneteau A, Levy C, Foucaud P, Béchet S, Cohen R, Raymond J et al. Childhood meningitis caused by *Streptococcus bovis* group: clinical and biologic data during a 12-year period in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(2): 136-139. doi: 10.1097/INF.0000000000000513.
4. Hede SV. Diagnosis and treatment of childhood meningitis caused by *Streptococcus bovis* group. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18(4): 11. doi: 10.1007/s11908-016-0519-8.
5. Tavares T, Pinho L, Bonifácio Andrade E. Group B streptococcal neonatal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2022; 35(2): e0007921. doi: 10.1128/cmr.00079-21.
6. Mettananda S, Kamalanathan P, Dhananja Namalie K. *Streptococcus bovis* – unusual etiology of meningitis in a neonate with Down syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 93. doi: 10.1186/s13256-018-1634-y.
7. Khan A. Relative penicillin resistance in *Streptococcus bovis*. A case of neonatal meningitis. *J Paediatr Child Health*. 2009; 45(7-8): 474-475. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01541.x.
8. Gavin PJ, Thomson RB Jr, Horng SJ, Yogev R. Neonatal sepsis caused by *Streptococcus bovis* variant (biotype II/2): report of a case and review. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(7): 3433-3435. doi: 10.1128/JCM.41.7.3433-3435.2003.
9. Smith AH, Sra HK, Bawa S, Stevens R. *Streptococcus bovis* meningitis and hemorrhoids. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(7): 2654-2655. doi: 10.1128/JCM.02396-09.
10. Vélez Balestro LM, Baroni MR, Ochoteco MC, Zurbriggen ML, Virgolini SM. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* en líquido cefalorraquídeo de un paciente pediátrico. *Rev Argent Microbiol*. 2013; 45(4): 254-256. doi: 10.1016/S0325-7541(13)70032-4.
11. Gerber JS, Glas M, Frank G, Shah SS. *Streptococcus bovis* infection in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(11): 1069-1073. doi: 10.1097/01.inf.0000240334.91713.48.
12. Teitelbaum JE, Triantafyllopoulou M. Inflammatory bowel disease and *Streptococcus bovis*. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(8): 1439-1442. doi: 10.1007/s10620-005-9053-5.
13. Alazmi W, Bustamante M, O'Loughlin C, Gonzalez J, Raskin JB. The association of *Streptococcus bovis* bacteremia and gastrointestinal diseases: a retrospective analysis. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(4): 732-736. doi: 10.1007/s10620-006-3199-7.
14. Davis LE. Acute bacterial meningitis. *Continuum (Minneapolis)*. 2018; 24(5, Neuroinfectious Disease): 1264-1283. doi: 10.1212/CON.0000000000000660.
15. Tarakci N, Dagi HT, Ugur AR, Tuncer I, Tastekin A. Late-onset *Streptococcus pasteurianus* sepsis in a preterm baby in a neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Ars*. 2014; 49(2): 157-159. doi: 10.5152/tpa.2014.1038.
16. Sturt AS, Yang L, Sandhu K, Pei Z, Cassai N, Blaser MJ. *Streptococcus gallolyticus* subspecies *pasteurianus* (biotype II/2), a newly reported cause of adult meningitis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(6): 2247-2249. doi: 10.1128/JCM.00081-10.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Toma de decisiones en cuidados intensivos pediátricos

Decision-making in pediatric intensive care

Armando Garduño-Espinosa,* Ixel Hernández-Gutiérrez,* Mariana San Martín-Corona,*
María Cristina Reyes-Lucas,* Patricia Chico-Aldama*

* Departamento de Soporte para la Calidad de Vida, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.

RESUMEN

La toma de decisiones en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en muchas ocasiones se dificulta cuando la evolución se torna desfavorable, surgen dudas e incluso dilemas por lo que es necesario que el médico tratante cuente con competencias para realizar una comunicación efectiva con los familiares. Efectuar una reflexión y deliberación bioética le permitirá tomar decisiones más satisfactorias, en particular para brindar cuidados paliativos. En este artículo se presenta información que puede resultar de utilidad para la atención de pacientes pediátricos atendidos en UCIP.

Palabras clave: dilemas éticos, cuidados intensivos, limitación del sostén vital, cuidados paliativos.

ABSTRACT

Decision-making in pediatric intensive care units (PICUs) is often difficult when the patient's progress becomes unfavorable, giving rise to doubts and dilemmas. Therefore, it is necessary for the attending physician to have the skills to communicate effectively with family members. When intensivists engage in bioethical reflection and deliberation it may allow them to make more satisfactory decisions, particularly to provide palliative care. This article presents information that may be useful for the care of pediatric patients treated in the ICU.

Keywords: ethical dilemmas, intensive care, life support limitation, palliative care.

Dedicatoria:

Al Dr. Remigio A. Véliz Pintos, por sus grandes contribuciones a la medicina de niños.

INTRODUCCIÓN

En su artículo, el Dr. Vera-Carrasco comenta que los cuidados intensivos nacieron cuando fue posible la sustitución de las funciones vitales y, por tanto, el control de algunos procesos que conducían a la muerte como el paro cardiorrespiratorio, insuficiencia respiratoria o renal. Era la época de los años 60, cuando por primera vez el médico logró tener cierto control sobre la muerte;

al paso de tiempo, los avances de la medicina han permitido modificar las circunstancias, modo y momento del morir. El fin último de modificar la manera de manejar a los pacientes es contender contra la muerte y salvar la vida.¹

Una herramienta para atender niños afectados por enfermedades que ponen en peligro su vida o la función de un órgano es contar en los hospitales de unidades de cuidados intensivos (UCI). De preferencia en estas unidades se debe tener personal calificado, resolutivo y humanidad para revertir o paliar una situación crítica, así como para salvar o recuperar al mayor número de personas y con el menor número de secuelas. El objetivo

Correspondencia: Armando Garduño-Espinosa, E-mail: armandogarduno@hotmail.com

Citar como: Garduño-Espinosa A, Hernández-Gutiérrez I, San Martín-Corona M, Reyes-Lucas MC, Chico-Aldama P. Toma de decisiones en cuidados intensivos pediátricos. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 243-250. <https://dx.doi.org/10.35366/117394>

de la atención en las UCI ha ido cambiando con el paso del tiempo, ya que no sólo se enfoca al principio de la sacralidad de la vida, sino que hoy la calidad de vida es también una meta.

En las UCI, el personal es experto tanto en el sostén vital, como en el empleo de escalas de predicción, como el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) o PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score*), además de la monitorización continua de los signos vitales, con el propósito de brindar las intervenciones a realizar, de acuerdo con la situación y necesidades de cada paciente.

Sin embargo, en las UCI es habitual enfrentarse a dilemas en la toma de decisiones, para definir lo que es mejor para el enfermo; por ejemplo, *continuar* con el manejo actual, pero con el riesgo de caer en empecinamiento en curar lo incurable, manteniendo terapéuticas innecesarias que generan sufrimiento, prolongan la agonía y atentan contra su dignidad. El otro camino es *detenerse* cuando los pacientes tienen una condición irreversible, adecuando las acciones tomando en cuenta las necesidades de cada enfermo; esto último, se ha llamado limitación del sostén vital.² Esta situación es frecuente en las UCI pero, lamentablemente, no existen *recetas* para todos los pacientes; las guías de práctica clínica ayudan, pero no solucionan dilemas médicos que tienen implicaciones morales, así que los profesionales de la salud deben contar con herramientas éticas y legales, aparte de las evidencias científicas, que ayuden a la solución más justa de problemas complejos.

Cuando recién habían surgido estas unidades con el uso de los respiradores artificiales para pacientes con poliomielitis, el Dr. Villazón, un médico visionario para su época, se cuestionaba sobre los límites de la actuación médica en las UCI. Cinco décadas después, el problema sigue vigente: es importante otorgar las medidas de sostén vital y tratar de salvar al enfermo, pero también es necesario detectar pacientes que se encuentran en situación irreversible, para evitar la obstinación terapéutica. Este médico consideraba que los criterios de Pittsburgh (*Tabla 1*) eran adecuados para marcar una ruta en cada paciente, para determinar si el paciente se podía curar, recuperar o habría que ajustar los tratamientos de acuerdo con su situación.³

En México, el Dr. Carlos Olvera fue el iniciador de la UCI en el Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social y fue el primero en publicar un libro de cuidados intensivos en niños. El Dr. Remigio Véliz fue su alumno y continuó este servicio, haciendo una verdadera escuela e impulsando la reanimación cardiopulmonar, creando

el primer centro de capacitación en reanimación en este país.

El Dr. Horacio Jinich, médico con visión y humanismo excepcionales, señaló lo que se conocía como ensañamiento o encarnizamiento terapéutico, remarcando la necesidad de establecer límites para favorecer una muerte digna. El término de encarnizamiento es una denominación que la sociedad ha elegido para calificar el exceso de atención médica; por fortuna, estos términos han ido desapareciendo.^{4,5}

ELEMENTOS PARA LA TOMA DE DECISIONES

1. La parte biomédica

Cuando se atiende un paciente en UCI, el propósito central es intentar salvar la vida con todos los medios de sostén vital, ya sean fármacos o procedimientos; pero tratando que el enfermo se recupere y pueda reincorporarse a sus actividades normales con el menor número de secuelas posibles (como daño neurológico grave, ceguera, hipoacusia, entre otros). Es decir, lograr la mayor supervivencia y calidad de vida. Sin

Tabla 1: Criterios clínicos sobre el nivel de gravedad y pronóstico médico (Hospital Presbiteriano de la Universidad de Pittsburgh).

- | | |
|------|---|
| I. | Enfermos con lesión aguda y reversible
Expectativas definidas de recuperación
Equivale a soporte total
Mortalidad 8% |
| II. | Pacientes con enfermedad crónica, en recaída (diversas formas de cáncer, fibrosis quística, cardiopatía congénita irrecuperable, insuficiencia renal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedades lisosomales, entre otras)
Pocas probabilidades de recuperación, aunque pueden vivir otros meses o años
Se aplica todo el soporte y se reevalúa en 24 horas
Mortalidad 80% |
| III. | Pacientes en estado terminal. Al interrumpir el tratamiento el enfermo fallecería
Falla orgánica múltiple
No requieren medidas extraordinarias |
| IV. | Pacientes terminales en fase agónica
Pacientes con muerte cerebral
Mortalidad 100%
No requieren medidas extraordinarias |

Modificada de: Monzón MLJ et al.¹¹

embargo, también es posible que esto no se logre y la evolución sea desfavorable; entonces la pregunta que surge es saber si las acciones que estamos otorgando son inútiles, para tomar la decisión de detenerse o continuar con el esfuerzo terapéutico.

La futilidad terapéutica, cuyo significado es la inutilidad de emplear intervenciones que no lograrán beneficios, es un término difícil de definir o cuantificar. En una antigua definición se señalaba que en recién nacidos, cuando un procedimiento o fármaco tuviera 97% de posibilidades de no ofrecer beneficios, debía considerarse como fútil.^{6,7} Por su parte, la Sociedad Americana de Tórax, con la participación del Colegio Americano de Tórax, Sociedad Europea de Medicina Crítica, Asociación Americana de Medicina Crítica y otras agrupaciones, proponen el término de tratamientos potencialmente inapropiados en lugar de fútiles, pero reservándolo para las situaciones en que los familiares -actuando como sustitutos de enfermos que ya no pueden dar su opinión- solicitan a los médicos hacer o continuar acciones que ya no tienen sentido, las cuales no son aplicables para todos los enfermos.⁸ Esta situación se le conoce como obstinación familiar.⁹

–*No beneficio*– es la naturaleza de la futilidad, por lo que el mensaje para profesionales de la salud y familiares es aceptar que la vida tiene límites y la medicina también. Hay que actuar con prudencia, en bien del enfermo, evitar el daño, tomar en cuenta sus preferencias, tratando de ser justos con un paciente que se encuentra en una situación de máxima vulnerabilidad. Se debe considerar que un ser humano tiene múltiples dimensiones y no sólo las orgánicas; tomando en cuenta que un paciente no es sólo un cuerpo. El paciente en condición crítica irreparable mantiene sus derechos y dignidad, y de acuerdo con las normas éticas y a las leyes de México, ningún ser humano, en cualquier circunstancia, debe ser sometido a maniobras que solo prolongan su agonía y sufrimiento. Siempre se debe tener en mente que el médico no tiene la obligación de continuar un tratamiento, cuando se ha comprobado que es ineficaz.¹⁰⁻¹⁶

Cuando el grupo profesional de terapia intensiva considera en forma colegiada que el paciente no es recuperable, evidencias médicas, bases legales, así como la compasión, fidelidad al enfermo, benevolencia e incluso piedad, deben ser tomados en cuenta para la adecuación del esfuerzo terapéutico o limitación de los tratamientos de soporte vital, como lo ha llamado el consenso WELPICUS.¹⁷ Lo anterior no debe considerarse como fracaso, al contrario, es una actitud

profesional reconocer que el paciente no puede recuperarse y debe ser atendido con el mayor confort posible, sin prolongar su agonía, adaptando las acciones a sus necesidades, lo cual es una atención paliativa de calidad. La adecuación del esfuerzo terapéutico se fundamenta en el principio de científicidad, que se ajusta al conocimiento actual, basado en la evidencia científica.¹⁸⁻²¹

En pacientes atendidos en una UCI, el estado de la enfermedad, su condición de gravedad, las posibilidades de recuperación o curación y calidad de vida son los determinantes más importantes en la toma de decisiones. Estos factores están contemplados, de forma práctica, en el instrumento creado por el Departamento de Soporte para la Calidad de Vida para la toma de decisiones; esta herramienta es de gran ayuda en momentos cruciales del acto médico, ya que establece guías para determinar lo que hay que hacer en cada paciente, de acuerdo con su circunstancia.²²

2. La parte ética y el papel de la bioética

Para resolver dilemas que se relacionan con continuar o no con cuidados intensivos en enfermos irrecuperables, no bastan las evidencias científicas ni las opiniones de familiares. El médico debe efectuar su trabajo de acuerdo con la *lex artis* médica, que es el conjunto de prácticas aceptadas como adecuadas para tratar al enfermo. Pero, cuando se aplican tratamientos extraordinarios de los que no se espera algún beneficio para el enfermo, esto constituye una práctica que no es ética.

Los médicos deben dirigir la atención de los pacientes hacia tratar de limitar el dolor físico, manteniendo -en lo posible- la calidad de vida, evitando emprender o continuar acciones terapéuticas sin esperanza, inútiles u obstinadas, pero siempre asistirlo hasta el final, con el respeto a su dignidad. Estas conductas se señalan por la Asociación Médica Mundial desde 1983. Mientras que en la Ley General de Salud, en su Reglamento para la Prestación de Servicios de Atención Médica en su artículo 9, precisa que la atención médica deberá llevarse a efecto de conformidad con los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica; el artículo 166 Bis, el 138 Bis de la misma ley son las normas legales relacionadas con la *lex artis*;²³⁻²⁵ por estas razones es recomendable que el personal de estos servicios cuente con bases de bioética y legales ante situaciones límite. En la actualidad, el respeto a los derechos humanos, a la dignidad y el interés superior del menor, son los rectores del acto médico en pediatría.

Se sugiere considerar los siguientes dos aspectos que podrán ayudar al personal de la UCI y de cualquier otro servicio:

“...*buenas ideas, buenas palabras, buenas acciones...*” (bases del zoroastrismo)²⁶

a. Comunicación proactiva. El avance científico y tecnológico es una fortaleza en medicina crítica, pero la forma de comunicarnos con los enfermos y familiares se ha ido transformando en una debilidad, ya que en ocasiones no comprenden la información brindada, pues empleamos un lenguaje lleno de tecnicismos, en un enfoque reduccionista que ve al paciente como un cuerpo, no como un ser completo, al ignorar las dimensiones emocional, social, familiar, sentimental y espiritual. Es preciso que en instituciones de educación superior y de salud se insista en enseñar a los futuros médicos cómo informar las malas noticias, así como la manera de lograr una relación empática y de confianza con los pacientes para favorecer una mejor toma de decisiones. En la práctica habitual, hablamos de enfermedades, no de enfermos; cada médico ve el órgano o sistema de su especialidad, atendemos a los pacientes de forma apresurada, con impaciencia; además no sabemos escuchar al enfermo y sus familiares y con frecuencia tratamos de imponer nuestras ideas.

La medicina es una actividad que intenta ayudar a las personas a resolver sus problemas de salud, basada en el conocimiento científico y el arte médico; sin embargo, requerimos contar con profesionales de la medicina que escuchen, que revisen a sus pacientes, que actúen en forma natural, seguros de sí mismos, que logren una comunicación asertiva y entendimiento con el paciente. Es importante guiarlos para que entiendan que: “no se intuba la insuficiencia respiratoria, se intuba o no a un enfermo con insuficiencia respiratoria, a un ser humano integral, y que en la fase final de su vida tiene el derecho a no ser intubado y a no recibir otras medidas que prolonguen la agonía”.

En general, el personal de salud que brinda cuidados paliativos tiene habilidad en la comunicación y podrán ayudar en las UCI, por lo que se recomienda integrarlos de manera temprana, para complementar los esfuerzos de los intensivistas, colaborar en el fortalecimiento de la familia y en el manejo de síntomas.

b. Conocer bases de bioética. La bioética es una disciplina que intenta hacer una conjunción entre

ciencia, valores humanos e incluye el cuidado del medio ambiente como máxima prioridad; impulsa la mejora en la relación médico-paciente como punto central para la toma de decisiones; ciencia, arte y valores son vinculantes e indispensables en el acto médico.

La bioética es ciencia intermediadora, laica, tolerante, permite el diálogo profesional, busca acuerdos no imposiciones y está abierta al cambio, sobre todo, nos ayuda a resolver problemas de nuestro ejercicio, tiene aplicación práctica notable y es lo que los médicos y la sociedad necesitamos.

Hay diversas perspectivas éticas creadas y propuestas a través de la historia para tratar de explicar el cosmos en ese momento, cada una a su manera y en las distintas épocas. Unas se basan en obligaciones o consecuencias, en principios o casos, otras en virtudes humanas, algunas tienen base religiosa y otras en la utilidad. Todas son importantes de tomar en cuenta, pero cada uno de nosotros podrá emplear la que le parezca más conveniente.

En la discusión de casos clínicos complejos, en nuestro departamento consideramos varias perspectivas, lo cual amplía las posibilidades de resolver conflictos médicos. Al respecto de la información veraz a los enfermos, las teorías deontológicas o de los deberes, señalan que habría que decir siempre la verdad. Mientras que las teorías teleológicas o de las consecuencias, nos dirían que algunos pacientes no quieren que se les informe, que no quieren saber de su enfermedad y que los familiares consideran que conocer les causará mucho daño. ¿Quién tiene la razón? El filósofo Fernando Savater señala que cuando le preguntan con energía de un caso sobre lo que dice la ética, contesta: “*Mire usted, yo no tengo el teléfono de la ética para llamarle y que me diga lo que hay que hacer*”. Entonces, los equipos de salud tendrían que reunirse, discutir con seriedad, profesionalismo y tolerancia, pues cada caso es distinto; de esta forma, estamos razonando, deliberando y contribuyendo sobre las cosas nuevas que surgen diario. Nadie tiene la verdad absoluta, es la forma en que se hace la reflexión bioética.²⁷

Dado que todos los días se presentan casos nuevos y complicados en los hospitales, se proponen algunos modelos de ética que pueden ayudar a una mejor forma de tomar decisiones.

NUEVA CASUÍSTICA

Se basa en el estudio de casos paradigmáticos, los cuales pueden ayudar a resolver otros similares; propone el

uso de máximas o reglas, que son proverbios generales de mucha ayuda.

Tiene cuatro apartados a precisar para proponer una solución:

Indicaciones médicas: se refiere al nivel de la enfermedad, la gravedad, si es curable o no, si está avanzada, si hay posibilidades desde el punto de vista médico. Nos parece, desde el punto de vista biomédico, lo más importante para las decisiones a proponer; la fase de la enfermedad casi siempre determina lo que hay que hacer.

Calidad de vida: es indispensable en la toma de decisiones; puede ser buena, aceptable, limitada o mínima. Por ejemplo, un enfermo en estado vegetativo permanente pero que en este momento tiene dificultad respiratoria por una neumonía, debe recibir tratamiento con antibióticos y apoyo respiratorio, pero no es candidato a ventilación mecánica ni reanimación cardiopulmonar. Estas últimas acciones se consideran un exceso de tratamiento.

Preferencias del paciente: el ejercicio de la libertad y el derecho al libre desarrollo de su personalidad de un individuo, son los derechos más importantes de un ser humano, por lo cual su opinión debe ser respetada. En el caso de los niños es más complejo, porque dependen de sus padres quienes tomarán las decisiones; por fortuna, en la mayoría de las ocasiones son en favor del niño, pero en ocasiones los padres se oponen a los tratamientos, a pesar de ser las mejores alternativas.

Contexto: es importante la dimensión familiar, social, escolar, laboral, económica a la hora de la toma de decisiones. Este aspecto puede ser determinante a la hora de decidir.

También los siguientes conceptos se proponen de ayuda para establecer el camino a seguir, tanto al profesional de la salud, como a los pacientes y familiares: *...quitar el sufrimiento, salvar la vida, no prolongar la agonía...*²⁸

Consideramos que esta perspectiva de ética pragmática ayuda en la mayoría de los casos y resuelve casi todos los conflictos. Los cuatro apartados son igual de importantes, pero aplican diferente para cada paciente. Un caso emblemático es del Charlie Gard, ocurrido en 2017 en Inglaterra, un bebé con citopatía mitocondrial, enfermedad incurable, degenerativa y progresiva; se encontraba en estado vegetativo permanente. Estaba intubado y era alimentado con sonda nasogástrica. El grupo médico consideró que no tenía posibilidades y que estaba siendo sujeto a un sufrimiento innecesario, por

lo que plantearon el retiro del sostén vital para permitir evolución natural; sin embargo, los padres no estaban de acuerdo y querían continuar. El caso se presentó en tribunales y al Consejo Europeo de Derechos Humanos. Se ratificó que el mayor interés del niño era el retiro del sostén vital, que no tenía sentido mantenerlo y que generaba sufrimiento innecesario. Se retiró el sostén vital y el bebé falleció. Permitir la muerte natural y evitar la obstinación terapéutica fueron la base de la decisión, porque se trataba de una enfermedad avanzada e incurable, con mala calidad de vida, por lo que suspender el manejo fue considerado como el mayor bien para el paciente.

Al respecto de este caso, vale la pena tomar en cuenta la opinión de Massaro, doctor en teología moral y bioética, quien señaló que: *“-la voluntad de los padres no es absoluta; -la iglesia católica considera que es una legítima interrupción de tratamientos médicos onerosos, peligrosos, extraordinarios y desproporcionados a los resultados” -el propósito no es provocar la muerte, es rechazar el encarnizamiento terapéutico.* Massaro concluye que *“cuando el niño no puede desplegar la posibilidad de relación social o con Dios, mantenerlo con vida no es obligatorio ni beneficioso para el interés superior del niño”*.²⁹ Un caso similar fue el de Alfie Evans también en el Reino Unido, pero pacientes como éstos ocurren a diario en hospitales pediátricos.^{30,31}

PRINCIPIALISMO

Es un modelo que ayuda en la mayoría de los casos; es una ética basada en principios que son muy conocidos: beneficencia (hacer el bien por el paciente), autonomía (ejercicio de la libertad de decidir lo más conveniente para un individuo), no maleficencia (evitar acciones que dañen al paciente), justicia (dar a cada uno lo que necesita). Si bien, estos cuatro principios son importantes, su aplicación es diferente en cada caso. Por ejemplo, pueden ser contradictorios, como en el caso del niño hijo de padres testigos de Jehová, las decisiones se dificultan. Es un modelo pragmático pero muy conocido y que ayuda de manera importante en la toma de decisiones.²⁸

En Europa, plasmados en la declaración de Barcelona, se han propuesto los principios de vulnerabilidad, dignidad e integridad, los cuales pueden complementar a los cuatro anteriores.³²

UTILITARISMO

Esta perspectiva propone *“el mayor bien para la mayoría”*, es decir, el análisis costo-beneficio de cada

intervención y sus consecuencias; sin embargo, los grupos vulnerables pueden verse perjudicados, pues su acceso a ciertos recursos puede estar limitado. Pueden ser importantes en la toma de decisiones, como cuando tiene que ver con la asignación de recursos. Por ejemplo, en la pandemia de COVID-19 se presentó el dilema de priorizar la atención ventilatoria mecánica a los jóvenes y no a los ancianos, bajo un criterio no considerado hasta esa fecha de “una vida por completar encima de una vida vivida”. Otro ejemplo es que existen protocolos de atención en la UCI en los que se establece que no ingresan pacientes mayores de 80 años, por el mal pronóstico asociado a la edad; para este escenario aplica la frase del “máximo beneficio”.

En la UCI todos los días se presentan los cuestionamientos sobre si debemos continuar con tratamientos intensivos de alto costo en pacientes que ya no tienen posibilidades de curarse o recuperarse, no solo por la cuestión económica, sino porque la medicina debe ser compasiva, piadosa, que otorgue al enfermo la atención adecuada para su condición, que sepa detenerse cuando ya no hay oportunidad de continuar viviendo, que evite agonías prolongadas y respete los derechos del paciente y su dignidad. En este contexto, el utilitarismo es un modelo que empata con otras perspectivas de la ética al adecuar el esfuerzo terapéutico y evitar tratamientos potencialmente inapropiados.³²

ÉTICA DE LAS VIRTUDES Y DEL CUIDADO

La ética de las virtudes tiene más de 2,000 años, pero la ética del cuidado inició el siglo pasado. Ambas tienen su base en las virtudes y valores humanos, como la compasión, piedad, benevolencia, lealtad, prudencia, fortaleza, templanza, probidad, solidaridad, justicia, entre otras. Todas éstas permiten al ser humano conducirse en sociedad de forma positiva, así que tienen que ver con nuestra ética personal y en el comportamiento día a día. Son modelos de ética que muchas veces dan la respuesta en casos complicados, sobre todo cuando hay que tomar soluciones de limitar las medidas de sostén vital. Son difíciles de medir, pero ayudan a tomar decisiones, juntándose con otros modelos más pragmáticos.³²

Reflexionar y deliberar con tolerancia es esencial en la bioética; cuando se implementa ante una situación médica difícil que necesita ser resuelta, tomando en cuenta el mayor interés de un niño, implica una gran responsabilidad y exige de los profesionales de la salud un buen nivel de conocimientos científicos.

En el Departamento de Soporte para la Calidad de Vida del Instituto Nacional de Pediatría, que atiende pacientes muy graves, de los cuales, un gran número tienen un pronóstico sombrío a corto plazo, con frecuencia surgen dilemas sobre qué hacer en aspectos de diagnóstico y tratamiento. La toma de decisión resulta de una deliberación donde se incluyen diferentes aspectos, como la parte biomédica, la fase de la enfermedad y su pronóstico. Durante la deliberación se toman en cuenta uno o más de los modelos de ética señalados con anterioridad, que complementan los argumentos a la hora de la toma de decisiones; con frecuencia, la compasión, benevolencia, lealtad al enfermo y piedad son determinantes para decidir adecuar el tratamiento de un niño. También se considera la calidad de vida y las preferencias del paciente. Cada uno de estos aspectos tienen la misma jerarquía, pero cobran relevancia de acuerdo con cada paciente; en general, no contamos con una receta o guía que resuelva a todos los pacientes que atendemos.

Siempre hay casos especiales que nos invitan a la reflexión. A continuación, presentamos dos que consideramos representativos:

1. Niña con daño neurológico y retraso global del desarrollo por trisomía 18. Tenía tres años, con calidad de vida limitada, pero interactuaba con sus padres y era feliz. Los padres conocían bien su pronóstico. Presentó una neumonía con dificultad respiratoria grave, se planteó continuar con ventilación no invasiva y sedación, pero tenía intubación endotraqueal con riesgo de que la extubación se pudiera realizar después o que pudiera prolongar una agonía. Los padres eligieron la intubación, a pesar de que había médicos que no estaban de acuerdo, pero se respetó su decisión. La niña se recuperó, sobrevivió por otros cuatro años y tuvo tiempos felices, igual que los padres.
2. Niño de cinco años que padeció púrpura fulminante con necrosis de ambas piernas y un brazo. Los médicos plantearon la posibilidad de amputación para salvar la vida, pero con muchas dudas, pues se consideraba que su calidad de vida iba a ser muy mala y la medicina lo condenaría a una vida no digna. Sin embargo, la madre decidió que se amputara, señalando que ella lo sacaría adelante. El niño fue amputado, y de forma posterior recibió rehabilitación intensiva. Al paso del tiempo el paciente se convirtió en campeón paraolímpico de natación, siendo ganador de múltiples competencias, y ha sido catalogado como un orgullo de México.

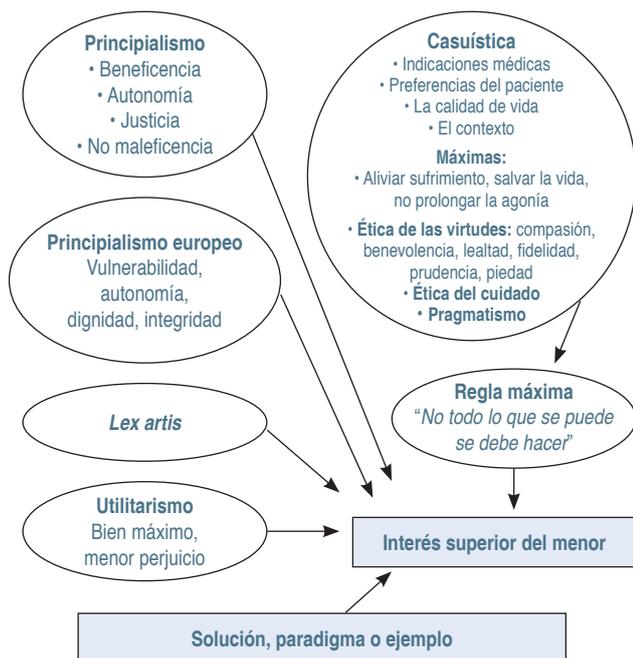


Figura 1: Análisis ético para toma de decisiones en casos difíciles.

Estos casos son una muestra de lo difícil que es la toma de decisiones; al respecto, Sartre señaló que, *"en la vida, y aplica bien en cualquier ámbito, lo importante es que se elija, que se tome una decisión por cuál camino seguir, no importa cual, lo importante es ejercer o que los padres ejerzan su libertad en favor de su enfermo"*.³³

Reiteramos que no existen guías que ayuden a resolver todos los casos, ya que cada uno es distinto. Lo importante es que el grupo médico participante en la atención de estos pacientes cuenten con una metodología que les permita abordar cada caso, para tomar decisiones más justas. En la *Figura 1* se plantean los modelos que consideramos pueden servir para realizar reflexiones bioéticas, como apoyo a la solución de problemas.

Por último, cerramos este ensayo con la reflexión del Dr. Pedro Laín Entralgo, *"las normas rectoras del acto médico, tienen inexorablemente un imperativo moral: que respeten la vida, la integridad y dignidad del enfermo"*.³⁴ Esperamos que, al ejercer la Medicina con buenos modos, fineza, escuchando, utilizando lenguaje claro y seguro, siendo empáticos, compasivos, y actuando con naturalidad, generando confianza y empatía, seguramente impulsarán una mejor relación con

sus pacientes, lo cual propiciará, sin duda, una toma de decisiones más satisfactoria.

REFERENCIAS

- Vera-Carrasco O. Adecuación del esfuerzo terapéutico en medicina crítica y terapia intensiva. *Rev Med La Paz*. 2013; 25(2): 78-90.
- Estella A, Saralegui O, Rubio SA, Hernández-Tejedor A, López CV, Cabré PL et al. Puesta al día y recomendaciones en la toma de decisiones de limitación de tratamientos de soporte vital. *Med Intensiva*. 2020; 44(2): 101-112.
- Villazón-Sahagún A. Límites de actuación en el enfermo grave. *Gac Med Mex*. 1968; 124: 451-455.
- Cherem SS. Dr. Horacio Jinich-Brook Z"L, médico humanista; uno de los educadores médicos más importantes en México y el mundo. *Diario de la Vida Judía de México y el Mundo*. 2015. Disponible en: <https://diariojudio.com/comunidad-judia-mexico/dr-horacio-jinich-brook-medico-humanista-uno-de-los-educadores-medicos-mas-importantes-en-mexico-y-el-mundo/104925/>
- Gherardi RC. Encarnizamiento terapéutico y muerte digna. Mitos y realidades. *Medicina (B. Aires)*. 1998; 58: 755-752.
- Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med*. 1990; 112(12): 949-954.
- Tyson EJ, Stoll JB. Ética basada en la evidencia, asistencia y evolución de los muy prematuros. *Clin Perinatol*. 2003; 2: 355-380.
- Bosslet GT, Pope TM, Rubinfeld GD, Lo B, Truog RD, Rushton CH et al. An Official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM policy statement: responding to requests for potentially inappropriate treatments in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(11): 1318-1330.
- Grinberg AR, Tripodoro VA. Futilidad médica y obstinación familiar en terapia intensiva: ¿Hasta cuándo seguir y cuándo parar? *Medicina (B. Aires)*. 2017; 77(6): 491-496.
- Estella A, Martín CM, Hernández A, Rubi de O, Monzón LJ. Pacientes críticos al final de la vida: estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos españolas. *Med Intensiva*. 2016; 40(7): 448-450.
- Monzón MLJ, Saralegui RI, Abizanda ICR, Cabré PL, Iribarren DS, Martín DCM et al. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Med Intensiva*. 2008; 32(3): 121-133.
- Vera CO. Dilemas bioéticos en unidades de cuidados intensivos. *Rev Med La Paz*. 2010; 16(2): 50-57.
- Palomeque RA. Cuidados intensivos y cuidados paliativos. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(5): 409-411.
- García QX, Chavarro DAC, Sarmiento GMP. Una mirada general a los cuidados paliativos en niños. Sociedad Colombiana de Pediatría. *Precop Scp*. 2020; 16(1). Disponible en: https://issuu.com/precopscp/docs/16_1
- Kraus A. ¿Es lo mismo retirar tratamientos médicos que no iniciarlos? *Nexos*. 2015. Disponible en: <https://arnoldokraus.nexos.com.mx/es-lo-mismo-retirar-tratamientos-medicos-que-no-iniciarlos/>
- Quesada TL. Derechos humanos y cuidados paliativos. *Rev Med Hondur*. 2008; 76: 39-43.
- Sprung CL, Truog RD, Curtis JR, Joynt GM, Baras M, Michalsen A et al. Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(8): 855-866.

18. Los límites de la futilidad, comunicación y toma de decisiones en contexto de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Reflexiones desde la Bioética - Butlletí de Bioètica de Catalunya, 2017. Conference: XI Jornada CEAS de Catalunya; 2017. doi: 10.13140/RG.2.2.34688.97281.
19. Kraus A. Futilidad en Medicina. *Nexos*. 2015. Disponible en: <https://arnoldokraus.nexos.com.mx/futilidad-en-medicina/>
20. Pérez-Pérez FM. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen*. 2016; 42(8): 566-574. doi: 10.1016/j.semgerg.2015.11.006.
21. Hanna RV. Obstinación terapéutica y su límite con la ética: cuando detenerse. *Rev Chil Anest*. 2021; 50: 252-268.
22. Garduño EA, Reyes LMC, Fakhr El Din IPE, Barrientos DA. Bioética en la fase terminal, en: Véliz-Pintos RA, coordinador. *Bioética y Humanismo para pediatría*. México: *Graphimedic*; 2018. p. 372.
23. Ley General de Salud. Título octavo Bis. De los cuidados paliativos a enfermos en situación terminal. Artículo 166 Bis. *Justia*. 2023: 59. Disponible en: <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/gdoc/>
24. ¿Qué es la *lex artis ad hoc*? Gob.mx. Disponible en: http://codamedy.ssy.gob.mx/wp-content/uploads/lex_artis.pdf
25. Artículo 9º. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica. México: 2018. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MPSAM_170718.pdf
26. Wikipedia contributors. Zoroastrismo. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Zoroastrismo&oldid=159919312>
27. Savater F. El valor de elegir. México: Ariel; 2000. p. 41.
28. Garduño EA, Reyes LMC, Manrique DM et al. En Garduño EA (editor). *Ética y bioética para profesionales de la Salud. Análisis ético en casos difíciles*. México: Corinter (en prensa).
29. Charlie Gard: ni eutanasia ni encarnizamiento terapéutico. Teología y Espiritualidad. *Mensaje*. 2017. Disponible en: <https://www.mensaje.cl/charlie-gard-ni-eutanasia-ni-encarnizamiento-terapeutico/>
30. Wikipedia contributors. Alfie Evans. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Alfie_Evans&oldid=159845852
31. Guimón P. Muere Alfie Evans, el bebé en el centro de una batalla legal en Reino Unido. *El País*. 28 de abril de 2018. Disponible en: https://elpais.com/internacional/2018/04/28/actualidad/1524895807_886224.html
32. Battaglia L. Declaración de Barcelona y los nuevos principios de la bioética. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/334167947/Declaracion-de-Barcelona-pdf>
33. Sánchez VA. *Ética*. 64a reimpresión. México: Grijalbo; 2003. p. 157.
34. Lain-Entralgo P. La relación médico-enfermo: historia y teoría. Madrid: *Revista de Occidente*; 1964. p. 20. Disponible en: <https://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmctf0g8>

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Revista Mexicana de
PEDIATRÍA

Bibliotecas e Índices Revista Mexicana de Pediatría

Medigraphic, Literatura Biomédica
<http://www.medigraphic.org.mx>

Sistema de Clasificación de Revistas Mexicanas de Ciencia y Tecnología del CONACYT
<http://conacyt.gob.mx/index.php/comunicacion/sistema-de-clasificacion-de-revistas-mexicanas-de-ciencia-y-tecnologia>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania
<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil
<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
http://www.revbiomedicas.unam.mx/_biblioteca/revistas.html

Universidad de Laussane, Suiza
<http://www2.unil.ch/perunil/>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil
http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas)
<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)
<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología, UNAM
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia
<http://bms.beniculturali.it/ejnl/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza
http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), UNAM
<http://biblat.unam.mx>

Google Académico
<http://scholar.google.com.mx/>

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB
<http://www.wzb.eu/de/bibliothek/bestand-recherche/elektron-zeitschriften>

Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German
<http://www.sulb.uni-saarland.de/de/suchen/zeitschriften/fachspezifische-suche-inezb/?libconnect%5Bsubject%5D=23>

University of South Australia. Library Catalogue
<http://newcatalogue.library.unisa.edu.au/vufind/>

Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania
https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361

Mercyhurst University. Hammermill Library. Erie, Pennsylvania
<http://services.trueserials.com/CJDB/MERCYHURST/browse>

Memorial University of Newfoundland, Canada
http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showAll=1&page=1

University of Washington Libraries
<http://www.lib.washington.edu/digitalregistry/list/ejournal/contains/Mexicana%20de%20Pediatría/>

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/ Institute of Molecular Biotechnology (IMBA) Electronic Journals Library, Vienna, Austria
http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbf_pi3%5Bjournal_id%5D=15424&cHash=a3ae51341a55bc895baffc9e88f35795

EL PODER DE LA INSPIRACIÓN

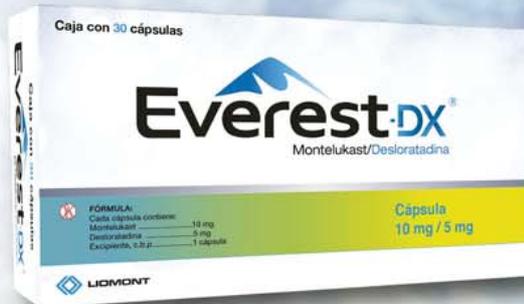
NUEVO

Libere las **vías respiratorias** con...

Everest-DX[®]

Montelukast/Desloratadina

Innovación tecnológica
Única en el mercado



ÚNICO con liberación dual independiente

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA POR DOS VÍAS²

- Terapia combinada en una sola toma¹
- Rápida absorción¹
- Amplio margen de seguridad^{1,2,3}
- Control de los síntomas^{1,4,5}

MEJORA LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE^{1,4}

Referencias: 1. Información para prescribir EVEREST-DX[®]. 2. Cingi C, Zer S, Ince I, et al. Does loratadine alter the serum levels of montelukast when administered in a fixed-dose combination? *The Laryngoscope*. 2013;123:2610-2614. 3. Estudio de eficacia y seguridad de la combinación farmacológica de Montelukast/Desloratadina (Cápsula de 10 mg / 5 mg vs. Montaclan[®] (Montelukast/Loratadina) Tableta 10 mg / 10 mg, encapsulada para su enmascaramiento, en sujetos adultos mexicanos con rinitis alérgica persistente. Reporte Clínico. Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. 4. Cingi C, Oghan F, Eskizmir G, et al. Desloratadine-montelukast combination improves quality of life and decreases nasal obstruction in patients with perennial allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:801-806. 5. Altay B, Sanli A, Paksoy M, et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with desloratadine monotherapy or desloratadine plus montelukast combination. *Kulak Burun Ihtis Derg*. 2014;24(4):217-224.

 **LIOMONT**

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx
Reg. Núm. 157M2022 SSA IV
Aviso de Publicidad No. 22330020X1543

SensiDex[®]

Desloratadina

- **Antihistamínico**
 - **Antialérgico²**
 - **Antiinflamatorio²**
- de tercera generación²

Desloratadina de eficacia rápida y experta¹



NUEVA PRESENTACIÓN



Nueva Solución Pediátrica
ahora disponible para niños mayores de 6 meses de edad



1. Información Para Prescribir SENSIDEX[®] Desloratadina Tabletas Reg. Núm 025M2016 SSA IV
2. Información Para Prescribir Amplia SENSIDEX[®] Desloratadina Solución. Reg. Núm. 495M2016 SSA IV



Fosfocil®

El antibiótico de amplio espectro seguro

Fosfocil, ha mantenido su eficacia terapéutica en la mayoría de las bacterias presentes de la consulta diaria.

Fosfocil, ha demostrado hasta el 90% de eficacia clínica y erradicación bacteriológica.

Alcanza concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) necesarias para inhibir el crecimiento de la mayoría de los patógenos incluyendo a bacterias BLEE.



Consulte la IPP



Daflo \times en F[®]

naproxeno sódico + paracetamol

ALIVIA EL DOLOR Y QUITA LA FIEBRE A TODA LA FAMILIA

Gripe, resfriado, dolor de cabeza, garganta, dental y menstrual.

- **Efecto analgésico**, antiinflamatorio y antipirético **más prolongado**¹
- **Efecto aditivo** y **potenciador** entre ambos fármacos¹
- **Inicio de acción** en un **tiempo más corto**¹



Suspensión / Supositorios / Tabletas

Daflo \times en[®]

naproxeno sódico

Poder Antiinflamatorio

- **AINE** con **absorción gastrointestinal rápida y completa**²
- **Traumatismos, dolor muscular y articular**



Suspensión / Tabletas



Aviso de Publicidad No.: 203300202C1501

Daflo \times en F[®] Supositorios Reg. Núm. 267M2003 SSA VI. Daflo \times en F[®] Suspensión Reg. Núm. 415M95 SSA VI. Daflo \times en[®] Suspensión Reg. Núm. 361M90 SSA V.

Referencias: 1. Información Para Prescribir (IPP). Daflo \times en F[®] 2. Información Para Prescribir (IPP). Daflo \times en[®] Tabletas.

Material para el profesional de la salud. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx.

Ectaprim®

Trimetoprima + Sulfametoxazol

**EL BACTERICIDA QUE
MANTIENE SU EFICACIA
A TRAVÉS DEL TIEMPO¹**

**ALTA EFICACIA
EN INFECCIONES:²**

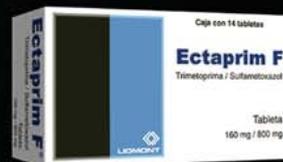
Respiratorias

Gastrointestinales

Genitourinarias

**INDICADO
CONTRA:^{2,3}**

- *Staphylococcus aureus*
- *Pneumocystis carinii*
- *Streptococcus*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Escherichia coli*



EL TIEMPO LO RESPETA...

REFERENCIAS: 1. Chevereau G, Bollenbach T. Systematic discovery of drug interaction mechanisms. 2015. 2. Información para prescribir Ectaprim F® Tabletas (IPF). 3. Smith C, Powell K. Review of the Sulfonamides and Trimethoprim. DOI: 10.1542/pir.21-11-368. *Pediatrics in Review* 2000;21:368. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

Reg. No.: 031M88 SSA IV (Ectaprim F® tabletas), Reg. No.: 74332 SSA IV (Ectaprim® tabletas) y Reg. No.: 75888 SSA IV (Ectaprim® suspensión).

Aviso de publicidad No.: 203300202C3541

IPP Ectaprim® Tabletas



IPP Ectaprim F® Tabletas



IPP Ectaprim® Suspensión pediátrica



LIOMONT
ÉTICA FARMACEÚTICA DESDE 1938

Sensizone®

Loratadina / Betametasona

La fórmula sinérgica para el control
de la **alergia** y la **inflamación**^{1,2}



Niños de 4 a 6 años de edad:
2.5 ml dos veces al día cada 12 hrs.

Niños de 6 a 12 años de edad:
5 ml dos veces al día cada 12 hrs.

No. Registro: 116M2017 SSA IV No. Aviso: 173300202C5062

 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938
www.liomont.com



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

1. Teolinda Mendoza de Morales, Francia Sánchez. Eficacia clínica y seguridad de una solución oral combinada Loratadina-Betametasona en el tratamiento pediátrico de la rinitis alérgica perenne. World Allergy Organization J. 2009 Abr; 2(4): 49-53. Publicado en línea 2009 Abr 15.

2. Snyman, JR1, Pretter PC, Groenewald M, Levin J, Ciancordi. Efecto de la terapia de combinación de betametasona-loratadina en exacerbaciones graves de la rinitis alérgica: un ensayo aleatorizado y controlado. Grupo de Estudio Ciancordi, Clínica de Investigación de Medicamentos. 2004;24(5):265-74. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Pretoria, Pretoria, África del Sur.

Ver IPP



Everest[®]

Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica¹

- **Controla** por más tiempo la inflamación de vías respiratorias^{2,3}
- **Disminuye** el uso de esteroides inhalados³
- Mejora la **calidad de vida** del paciente^{4,5}
- Protección antiinflamatoria por **24 horas**⁴



De 15 años en adelante
Tabletas de 10 mg



De 6 a 14 años
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 meses a 2 años
Sobres con granulado de 4 mg

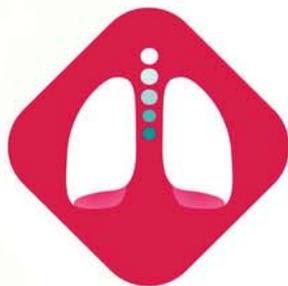
El poder
de la *inspiración*



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

REFERENCIAS: 1. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(50):847-55. 2. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:839-50. 3. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(1):47-58. 4. Biernacki WA, Kharitonov SA, Biernacki HM, Barnes PJ. Effect of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest. 2005;128(4):1958-63. 5. Anjuli NP, George, et al. Efficacy and Tolerability of montelukast solo or in combination with loratadine in the allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2002;88(6):June
Reg. Núm. 298M2011, 065M2012, 117M2014 SSA IV Num. Aviso 163300202C4332





ZEDESEN®

95 años
Senosiain®

En la elección del **antibiótico** adecuado

ZEDESEN

es **Ceftibuteno**, una cefalosporina de 3era. generación, de **dosis única al día** con utilidad en:

- 1** Infecciones del tracto respiratorio
- 2** Infecciones del tracto urinario
- 3** Infecciones intestinales



MACROZIT[®]

azitromicina



Otitis¹

Sinusitis¹

Faringitis
Amigdalitis¹

Bronquitis¹

de **3 a 5** días
de tratamiento^{1,3}

NIÑOS: dosis Ponderal
10 mg/kg/día¹

Caja con frasco con polvo para 30 mL, envase con diluyente y jeringa graduada. 1200 mg.



Caja con frasco con polvo para 15 mL, envase con diluyente y jeringa graduada. 600 mg.

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Macrozit[®] Suspensión 2. AHFS. Drug Information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/#/content/ahfs/a300005>. 3. Shuiman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

Aviso de publicidad No. 203300202C3557

Reg. No.: 170M2002 SSA IV (Suspensión).

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938