

# Revista Mexicana de **PEDIATRÍA**

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría

Vol. 92, No. 5,  
Septiembre-Octubre 2025



## EDITORIAL

Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM)

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Alfa-dornasa para atelectasias del recién nacido en estado crítico

Intervención psicológica en familias de neonatos en UCIN

Administración menos invasiva de surfactante en recién nacidos

## CASOS CLÍNICOS

Empiema *necessitatis*: complicación rara en niños

Hiperamonemia por deficiencia de ornitina transcarbamilasa

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mortalidad infantil en México

Incluida en los Índices:

NLM  
EMBASE  
SCOPUS  
LILACS  
LATINDEX

PERIÓDICA-UNAM

Excerpta Medica  
Google Académico

BIOSIS

ULRICH'S

Medigraphic

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

# 5



# ZyXem®

Levocetirizina

EL ANTIHISTAMÍNICO CON SENTIDO

MEJORA LA CALIDAD DE VIDA AL REDUCIR EN UN GRAN PORCENTAJE  
LOS SÍNTOMAS DE LA RINITIS ALÉRGICA: \*1-3

**90%** RINORREA\*3

**89%** ESTORNUDOS\*3

**83%** CONGESTIÓN NASAL\*3

**99%** PRURITO NASAL\*3

RESTABLECIENDO:

La detección e identificación de olores  
**desde la primera semana.**<sup>4</sup>



EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE

Material dirigido al Profesional de la Salud. No. de aviso: 2301022002C00003  
Reg. No. Gotas y Solución: 282M2016 SSA IV Reg. No. Tabletas: 637M2003 SSA IV

\*Adaptado de: Potter *et al* 2003.

**Referencias:** 1. Walter, G; Bousquet, J; Van Hamme, G; *et al*. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Resp Med*. 2006;100:1706-15. 2. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, *et al*. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(4):838-44. 3. Potter PC, *et al*. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy*. 2003;58(9):893-9. 4. Guilemany, JM; García, A; Alobid, I; *et al*. The Loss of Smell in Persistent Allergic Rhinitis Is Improved by Levocetirizine due to Reduction of Nasal Inflammation but Not Nasal Congestion (the CIRANO Study). *Int Arch All Immunol*. 2012;158:184-190. 5. Información para prescribir amplia ZyXem® solución. 6. Información para prescribir amplia ZyXem® tableta.

**CHINOIN®**



# Revista Mexicana de PEDIATRÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría

## SOCIEDAD MEXICANA DE PEDIATRÍA

### Mesa Directiva

2025-2026

#### Presidenta

Dra. Patricia Laurean Ibarra

#### Vicepresidenta

Dra. Gabriela Arenas Ornelas

#### Secretario General

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

#### Secretaria Adjunta

Dra. Perla Yazmín Mendoza Gándara

#### Tesorera

Dra. Alicia Mandujano Mandujano

#### Director CARP

Dr. José Luis Pinacho Velázquez

## DIRECTORIO

### Fundador (1930)

Dr. Anastasio Vergara Espino†

### Editor Emérito

Dr. Leopoldo Vega Franco†

### Directora

Dra. Patricia Laurean Ibarra

### Editor en Jefe

Dr. Miguel Ángel Villasís Kever

### 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. 92, No. 5, Septiembre-Octubre 2025, 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](mailto:smp1930@socmexped.org.mx) Editor responsable: Dr. Miguel Ángel Villasís Kever. 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](mailto:graphimedic@medigraphic.com) Este número se terminó de imprimir el 19 de diciembre de 2025 con un tiraje de 3,000 ejemplares.



[www.medigraphic.com/rmp](http://www.medigraphic.com/rmp)

Revista Mexicana de  
**PEDIATRÍA**
**Editorial**

- 171 **Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM)**  
Miguel Ángel Villasis-Keever

**Artículos originales**

- 174 **Utilidad de alfa-dornasa en el tratamiento de atelectasias en recién nacidos en estado crítico**  
Jacqueline Fernández-Méndez,  
María Guadalupe Berumen-Lechuga,  
Óscar Moreno-Álvarez,  
Karla Leticia Ramírez-Valenzuela,  
Carlos José Molina-Pérez
- 180 **Factores asociados a la necesidad de intervención psicológica en familias de recién nacidos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos**  
Andrea Hernández-Salazar,  
Christel Jeannine Romo-González,  
Mario Enrique Rendón-Macías,  
Moisés Noé Gerardo-del Hoyo,  
Gretel Lozano-Guerrero, Horacio Silva-Ramírez
- 187 **Administración menos invasiva de surfactante pulmonar en recién nacidos**  
Osmany Martínez-Lemus,  
Jorge Alexis Pérez-González,  
Elaine Díaz-Casañas

**Casos clínicos**

- 193 **Empiema *necessitatis*: complicación poco frecuente en niños**  
Andrea Jaramillo-Cerezo, Sara Londoño-Urrea,  
Pamela Pérez-García, Ana Manjarrez-Martínez,  
Kelly Márquez, Jorge Ochoa-Gaviria,  
Andrea Parra-Buitrago
- 197 **Hiperamonemia debida a deficiencia de ornitina transcarbamilasa**  
Erick Alberto Rivera-Comparán,  
Karla Miranda-Barbachano,  
Alan Cárdenas-Conejo,  
Leoncio Peregrino-Bejarano,  
Gabriela Alejandra Alegría-Torres,  
Jessie Nallely Zurita-Cruz

**Artículo de revisión**

- 202 **Tendencia de la mortalidad infantil en México en las últimas décadas**  
Aldo Fernando Coria-Gachuz,  
Miguel Ángel Villasis-Keever

**Editorial**

- 171 **National Medical Protocols (PRONAM)**  
Miguel Ángel Villasis-Keever

**Original articles**

- 174 **Usefulness of dornase alpha in the treatment of atelectasis in critically ill newborns**  
Jacqueline Fernández-Méndez,  
María Guadalupe Berumen-Lechuga,  
Óscar Moreno-Álvarez,  
Karla Leticia Ramírez-Valenzuela,  
Carlos José Molina-Pérez
- 180 **Factors associated with the need for psychological intervention in families of newborns hospitalized in the NICU**  
Andrea Hernández-Salazar,  
Christel Jeannine Romo-González,  
Mario Enrique Rendón-Macías,  
Moisés Noé Gerardo-del Hoyo,  
Gretel Lozano-Guerrero, Horacio Silva-Ramírez
- 187 **Less invasive administration of pulmonary surfactant in newborn**  
Osmany Martínez-Lemus,  
Jorge Alexis Pérez-González,  
Elaine Díaz-Casañas

**Clinical cases**

- 193 **Empyema necessitatis: a rare complication in children**  
Andrea Jaramillo-Cerezo, Sara Londoño-Urrea,  
Pamela Pérez-García, Ana Manjarrez-Martínez,  
Kelly Márquez, Jorge Ochoa-Gaviria,  
Andrea Parra-Buitrago
- 197 **Hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency**  
Erick Alberto Rivera-Comparán,  
Karla Miranda-Barbachano,  
Alan Cárdenas-Conejo,  
Leoncio Peregrino-Bejarano,  
Gabriela Alejandra Alegría-Torres,  
Jessie Nallely Zurita-Cruz

**Review**

- 202 **Trends in infant mortality in Mexico in recent decades**  
Aldo Fernando Coria-Gachuz,  
Miguel Ángel Villasis-Keever



## Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM)

### *National Medical Protocols (PRONAM)*

Miguel Ángel Villasís-Keever\*

\* Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México.

De acuerdo con la Secretaría de Salud de México (SSa), los Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM) “son documentos que emiten directrices basadas en la mejor evidencia científica, para la prevención, diagnóstico y tratamiento de aquellas enfermedades que determine el Consejo de Salubridad General”.<sup>1</sup> Los PRONAM son una de las herramientas con las que se plantea otorgar atención médica de manera equitativa, integral y de forma estandarizada en todo el sector salud, por lo que se constituyen en una de las principales iniciativas en salud del Gobierno Mexicano de la presente administración, alineadas al Plan Nacional de Desarrollo 2025-2030, dado que su enfoque es en el primer nivel de atención, a fin de ser aplicados por los profesionales de la salud, tanto del sector público como del privado.<sup>2</sup>

Para diciembre de 2025, se cuenta con siete PRONAM: enfermedad renal crónica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, sobrepeso y obesidad, vacunación a lo largo de la vida, los primeros 1,000 días de vida y, diagnóstico temprano de cáncer en niñas, niños y adolescentes.<sup>1</sup> Como se puede comprender, los primeros cuatro PRONAM corresponden con los principales problemas de salud que en la actualidad aquejan a la población mexicana, por lo que su contenido incluye las intervenciones basadas en evidencia, que deben realizarse

para su diagnóstico y tratamiento. Mientras que en los PRONAM de vacunación y los primeros 1,000 días de vida se presentan las principales medidas de prevención, tanto para evitar enfermedades infecciosas, como para el desarrollo de enfermedades crónicas.

Para la elaboración de los PRONAM, la SSa convocó a médicos especialistas expertos, en cada una de las diferentes áreas, así como de distintas instituciones (SSa, IMSS, ISSSTE) quienes trabajamos por casi un año para terminarlos. En este proceso se tomaron en cuenta elementos básicos, como que las intervenciones a realizar fueran basadas en evidencia (es decir, fundamentadas en estudios de investigación rigurosa), que el documento final no fuera extenso, sencillo en su redacción y, sobre todo aplicable preferentemente en el primer nivel de atención. Pero, además, se debe destacar que estos PRONAM, desde su concepción, se planearon para que su aplicación fuera para toda la población de México, sin importar la afiliación a alguna institución de salud (por ej. IMSS-Bienestar, IMSS, ISSSTE, PEMEX) o que se atendiera en el sector privado.

Un punto que se debe señalar es que, a pesar de que los contenidos son similares, los PRONAM se distinguen de las guías clínicas basadas en evidencia, ya que, en general, las guías son elaboradas y promovidas por sociedades científicas (por ej. universidades, o cole-

**Correspondencia:** Miguel Ángel Villasís-Keever. E-mail: miguel.villasis@gmail.com

**Citar como:** Villasís-Keever MÁ. Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM). Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 171-173.  
<https://dx.doi.org/10.35366/122095>



gios o academias médicas), mientras que los protocolos tienden a ser realizados para una o más unidades médicas de una misma área geográfica, en este caso como la SSa. En los protocolos se presenta el consenso de expertos con respecto a sus objetivos y contenido, los cuales generalmente se enfocan a los procesos e intervenciones para el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades, con el fin último de que las acciones sean adoptadas para los profesionales que fueron diseñadas.<sup>3</sup> Bajo este contexto, para facilitar su adopción e implementación, en cada uno de los PRONAM se desarrollaron dos documentos: uno que corresponde al documento completo (el de extensión máxima, tiene 29 páginas), donde se detallan cada una de las actividades para llevar a cabo en los pacientes (por ejemplo, la forma apropiada para tomar la presión arterial, la clasificación del grado de afección renal basada en la depuración de creatinina, o bien, las recomendaciones de alimentación en personas con diabetes). Mientras que el otro documento se trata de una infografía (de una a dos páginas), cuyo propósito es servir como una “guía rápida” para tomar decisiones de forma práctica.

Creemos importante que todo el personal de salud conozca y utilice los PRONAM, por lo cual a continuación se presenta una síntesis (y las ligas para su consulta) de los que fueron elaborados específicamente para población pediátrica:

1. Los objetivos principales de **PRONAM de vacunación** incluyen las pautas para la aplicación de las vacunas necesarias según la edad (desde el nacimiento hasta adultos mayores), identificar las condiciones médicas de riesgo para llevar a cabo una vacunación personalizada (como mujeres embarazadas o pacientes sometidos a diálisis), así como determinar las contraindicaciones y precauciones para la vacunación. En particular para niños y adolescentes, se especifican las vacunas que se deben aplicar tomando en cuenta la edad, dosis a administrar, número de dosis e intervalo. Pero es de tener en cuenta que, además de la información de todas las vacunas, este PRONAM incluye la [Tabla 9](#) donde se describen los efectos adversos más frecuentes que se presentan posterior a su aplicación.<sup>4</sup>
2. Sobre el **PRONAM de los primeros 1,000 días** es importante resaltar que es un documento que, desde una perspectiva, es pionero al conjuntar “... las intervenciones que las y los profesionales de la salud deberán realizar en la atención materna-infantil en el primer nivel de atención, durante los primeros

1,000 días de vida.” Al respecto, se señala que los mil días corresponden a la suma de los 270 días del embarazo, más los 730 días correspondientes a los primeros dos años de vida de una persona.

En el documento se dan las directrices para la atención de la madre embarazada (incluyendo vacunación para Tdpa, influenza y COVID-19), así como de su hijo(a). Del bebé, se establecen las intervenciones para otorgar una buena alimentación (por ejemplo, lactancia materna exclusiva por seis meses), la vigilancia del crecimiento con la medición mensual (en el primer año de vida) y bimestral (a partir del segundo año) del peso, talla y perímetro cefálico, del neurodesarrollo mediante la aplicación de prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) y, por supuesto, de la vacunación.<sup>5</sup>

3. El **PRONAM Diagnóstico temprano de cáncer en niñas, niños y adolescentes** es un documento de sólo dos páginas, construido como infografía, el cual tiene un enfoque muy específico para que los profesionales de la salud del primer nivel de atención deriven de la manera oportuna a pacientes pediátricos en quienes se identifiquen signos o síntomas que hagan sospechar la presencia de alguna neoplasia. En este PRONAM se establecen indicaciones puntuales para solicitar estudios de laboratorio (principalmente biometría hemática completa), estudios de imagen (radiografía, ultrasonido, tomografía, etc.), o bien, el envío a médicos especialistas (oftalmólogo u oncólogo), de acuerdo con la presencia de datos clínicos particulares, con duración de al menos 15 días. A diferencia de otros PRONAM, este programa tiene como objetivo primordial disminuir los tiempos para llegar al diagnóstico definitivo de cáncer en niños y adolescentes, lo más temprano posible.<sup>6,7</sup>

4. Por último, es necesario tomar en cuenta el **PRONAM de sobrepeso y obesidad**, ya que una parte de su contenido está enfocado a la población pediátrica (a partir de la página 17). Al respecto, debemos recordar que el sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en la actualidad es un problema de salud en el mundo, pero particularmente en población mexicana, ya que su prevalencia en las últimas décadas ha tenido incrementos muy significativos.<sup>8</sup>

En este PRONAM se establecen de manera sintetizada las intervenciones para efectuar el diagnóstico, tanto del sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, como de las comorbilidades (por ej. hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes). También se señalan

lan las recomendaciones para su tratamiento, que tienen como ejes principales los cambios en el estilo de vida (alimentación, ejercicio, hábitos de sueño), así como los criterios de referencia a un segundo o tercer nivel de atención.<sup>9</sup>

## REFERENCIAS

1. Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM). Consejo de Salubridad General. Disponible en: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/>
2. Estrategia Nacional de Integración de los PRONAM. Hacia una atención unificada. Comisión Permanente de Enfermería. Disponible en: <http://www.cpe.salud.gob.mx/site3/noticias/2025/20251204-noticia-01.html>
3. Argimon-Pallàs JM, Guarga-Rojas A, Jiménez-Villa J. Medicina basada en la evidencia: guías y protocolos. En: Martínez-Zurdo A, Cano-Pérez JF, Gené-Badia J, editores. Compendio de atención primaria. Conceptos, organización y práctica clínica en medicina de familia.: Elsevier, *España*. 2021; pp: 43-51.
4. PRONAM Vacunación a lo largo de la vida. Consejo de Salubridad General. Disponible en: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/pronam-vacunacion-a-lo-largo-de-la-vida.pdf>
5. PRONAM Primeros 1,000 días de vida. Consejo de Salubridad General. Disponible en: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/pronam-primeros-1000-dias.pdf>
6. PRONAM Diagnóstico temprano de cáncer en niñas, niños y adolescentes. Consejo de Salubridad General. Disponible en: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/infografia-diagnostico-temprano-de-cancer-en-ninas-ninos-y-adolescentas.pdf>
7. Abaunza-Tapia CG, Rendón-Macías ME, Canseco-Herrera M, Villasís-Keever MA, Alaníz-Manjarrez IC, García-Pérez A, et al. Percepción de los pediatras mexicanos sobre las limitaciones para obtener un diagnóstico oportuno en pacientes con tumores sólidos. *Rev Mex Pediatr*. 2025;92(3):97-106. doi:10.35366/121496.
8. Villasís-Keever MÁ, Zurita-Cruz J. El papel de los pediatras en el manejo de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad. *Rev Mex Pediatr*. 2023; 90(s1): s4-s9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/115874>
9. PRONAM Sobrepeso y obesidad. Consejo de Salubridad General. Disponible en: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/pronam-sobrepeso-y-obesidad-adultos.pdf>



## Utilidad de alfa-dornasa en el tratamiento de atelectasias en recién nacidos en estado crítico

*Usefulness of dornase alpha in the treatment of atelectasis in critically ill newborns*

Jacqueline Fernández-Méndez,\* María Guadalupe Berumen-Lechuga,\*\*  
Óscar Moreno-Álvarez,‡ Karla Leticia Ramírez-Valenzuela,¶ Carlos José Molina-Pérez||

\* Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" (UMAE HGO4 LCA), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México. ORCID: 0009-0002-0787-335X, \*\* Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional México Poniente, IMSS, Toluca, Estado de México. ORCID: 0000-0002-0094-1308, ‡ Director General, UMAE HG4 LCA, IMSS, Ciudad de México. ORCID: 0000-0001-6386-2001, ¶ División de Obstetricia, UMAE HG4 LCA, IMSS, Ciudad de México. ORCID: 0009-0003-0219-5518, || Jefatura de División de Investigación, UMAE HG4 LCA, IMSS, Ciudad de México. ORCID: 0000-0002-5743-9706

### RESUMEN

**Introducción:** los recién nacidos (RN) críticamente enfermos bajo ventilación mecánica tienen alto riesgo de desarrollar atelectasias debido a la acumulación de secreciones viscosas. La alfa-dornasa ha surgido como terapia coadyuvante para reducir la viscosidad de las secreciones y mejorar la función pulmonar. **Objetivo:** evaluar el efecto clínico de la alfa-dornasa administrada por vía intratraqueal en RN con atelectasias refractarias, que se encuentran asistidos con ventilación mecánica. **Material y métodos:** estudio observacional y retrospectivo en 29 neonatos. Se incluyeron pacientes con atelectasias persistentes > 48 horas, a pesar de fisioterapia. La alfa-dornasa se administró en dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. Se evaluó la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), resolución radiológica de atelectasias y los efectos adversos. **Resultados:** la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de ocho días, predominaron pacientes masculinos (58.6%). Se observó mejoría significativa en FiO<sub>2</sub> (62.7 vs 24.3%, p < 0.001), PaCO<sub>2</sub> (64.2 vs 49.3 mmHg, p < 0.001) y presión inspiratoria pico (17 vs 12 cmH<sub>2</sub>O, p < 0.001). En la mayoría hubo resolución radiológica al quinto día del tratamiento. No se registraron muertes. **Conclusión:** la alfa-dornasa intratraqueal parece mejorar la oxigenación en neonatos críticamente enfermos con atelectasias refractarias. Se re-

### ABSTRACT

**Introduction:** critically ill newborns on mechanical ventilation are at high risk of developing atelectasis due to the accumulation of viscous secretions. Dornase alpha has emerged as an adjunctive therapy to reduce the viscosity of secretions and improve lung function. **Objective:** to evaluate the clinical effect of dornase alpha administered intratracheally in newborns with refractory atelectasis who are receiving mechanical ventilation. **Material and methods:** this was a retrospective observational study of 29 neonates. Patients with persistent atelectasis (> 48 hours) despite physiotherapy were included. Dornase alpha was administered at a dose of 1 mg/m<sup>2</sup> every 12 hours. The fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>), partial pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>), radiological resolution of atelectasis, and adverse effects were evaluated. **Results:** the median age at the start of treatment was eight days, and male patients predominated (58.6%). Significant improvements were observed in FiO<sub>2</sub> (62.7 vs. 24.3%, p < 0.001), PaCO<sub>2</sub> (64.2 vs. 49.3 mmHg, p < 0.001), and peak inspiratory pressure (17 vs. 12 cmH<sub>2</sub>O, p < 0.001). Radiological resolution was observed in most patients by the fifth day of treatment. No deaths were recorded. **Conclusion:** intratracheal dornase alpha appears to improve oxygenation in critically ill neonates with refractory

**Correspondencia:** Dr. Carlos José Molina Pérez. E-mail: carlos.molinap@imss.gob.mx; carlosjosem@hotmail.com

**Citar como:** Fernández-Méndez J, Berumen-Lechuga MG, Moreno-Álvarez Ó, Ramírez-Valenzuela KL, Molina-Pérez CJ. Utilidad de alfa-dornasa en el tratamiento de atelectasias en recién nacidos en estado crítico. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 174-179. <https://dx.doi.org/10.35366/122096>

quieren estudios prospectivos aleatorizados para confirmar estos hallazgos.

**Palabras clave:** atelectasia pulmonar, alfa-dornasa, recién nacido, UCIN, ventilación mecánica.

*atelectasis. Prospective randomized studies are needed to confirm these findings.*

**Keywords:** pulmonary atelectasis, dornase alpha, newborn, NICU, mechanical ventilation.

## Abreviaturas:

IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social

RN = recién nacidos

SDR = síndrome de dificultad respiratoria

UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

## INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos (RN) críticamente enfermos, especialmente aquellos bajo ventilación mecánica, presentan un alto riesgo de desarrollar atelectasias debido a la acumulación de secreciones viscosas en las vías respiratorias.<sup>1,2</sup> Esta complicación puede agravar condiciones como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), aumentar el riesgo de neumonía asociada a la ventilación y prolongar la estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).<sup>3-5</sup>

El SDR se define como la presencia de hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg en aire ambiente), cianosis central o necesidad de oxígeno suplementario, junto con hallazgos radiológicos característicos.<sup>6-8</sup> Su manejo incluye oxigenoterapia, surfactante pulmonar y soporte ventilatorio; mientras que dentro de las complicaciones resalta la obstrucción de la vía aérea por tapones mucosos, lo que favorece la formación de atelectasias.<sup>9</sup>

En este contexto, la alfa-dornasa (desoxirribonucleasa humana recombinante, DNasa) ha surgido como una terapia alternativa para mejorar la limpieza mucociliar al degradar el ADN extracelular presente en las secreciones espesas, reduciendo su viscosidad y facilitando su eliminación.<sup>10</sup> Este fármaco se aprobó originalmente para el tratamiento de la fibrosis quística, pero su uso se ha extendido a otras condiciones respiratorias, incluyendo atelectasias en los casos que hay poca respuesta a las terapias convencionales en los RN en estado crítico.

La evidencia sugiere que la administración de alfa-dornasa nebulizada (1.25 mg cada 12 horas) o intratraqueal directa (1.25 mL) puede mejorar la función pulmonar en neonatos con atelectasias refractarias, disminuyendo la necesidad de ventilación mecánica prolongada y reduciendo complicaciones infecciosas.<sup>11-15</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto clínico de la administración directa de alfa-dornasa en RN en estado crítico que presentan atelectasias secundarias a ventilación mecánica en un hospital materno-infantil de tercer nivel.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

Estudio observacional y retrospectivo realizado en la UCIN en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 “Luís Castelazo Ayala” del IMSS, entre enero del 2024 y enero del 2025.

Se incluyeron RN con diagnóstico de dificultad respiratoria que estaban bajo ventilación mecánica invasiva y que habían desarrollado atelectasias refractarias (definido como la persistencia > 48 horas, a pesar de fisioterapia pulmonar y aspiraciones programadas), a quienes se administró tratamiento con alfa-dornasa endotraqueal. Se excluyeron neonatos con malformaciones congénitas mayores o registros clínicos incompletos.

Los datos fueron recolectados de los expedientes electrónicos. De cada paciente, se registró el sexo, peso, edad gestacional, diagnóstico de ingreso, tiempo de tratamiento, de ventilación mecánica y de estancia en la UCIN. En cuanto a las variables ventilatorias, se incluyó fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ), presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) y presión inspiratoria pico (PIP), tanto al inicio como al quinto día de tratamiento. También se registraron los hallazgos de radiografía de tórax antes y después del tratamiento; cada radiografía fue interpretada de manera independiente por radiólogo y neonatólogo (concordancia  $\kappa = 0.82$ ), en donde se documentó la presencia de atelectasias, hiperinsuflación y gas mediastinal.

La alfa-dornasa (1 mg/m<sup>2</sup>/dosis) se administró mediante nebulizador conectado al circuito del ventilador (sistema Aerogen®) cada 12 horas. El tratamiento terminó si hubo mejoría después de tres días; cuando no hubo mejoría, se administraron dosis extras de 1.25 mg en forma líquida vía endotraqueal cada 12 horas.<sup>16</sup>

Además, todos los pacientes recibieron fisioterapia pulmonar cada seis horas y aspiración endotraqueal después de la administración. La radiografía de tórax se realizó posterior a la segunda dosis para evaluar la eficacia del medicamento.

Por último, también fueron registrados los posibles efectos adversos de la alfa-dornasa, como faringitis, laringitis, erupción cutánea, alteraciones hematológicas, problemas de la coagulación o anafilaxia.

**Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se presentan con frecuencias simples y porcentajes; mientras que las cuantitativas de acuerdo con el tipo de distribución, tanto para las medidas de tendencia central (media o mediana), como de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) basado en la prueba Shapiro-Wilks. Para comparar las variables cualitativas antes y después de la intervención se utilizó la prueba t de Student pareada o U de Mann-Whitney. Se utilizaron las pruebas de Wilcoxon para comparaciones pre/post y coeficiente  $\kappa$  para concordancia radiológica. Se consideraron como diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de  $p < 0.05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM-SPSS versión 27.0

**Aspectos éticos**

Esta investigación fue autorizada por el Comité Local de Investigación en Salud Número 1503 del IMSS con el Número de Registro R-2024-1503-015. Por ser un estudio retrospectivo, no se requirió carta de consentimiento informado.

**RESULTADOS**

**Características clínicas de los RN incluidos**

Se analizaron 29 RN, con una mediana de edad de ocho días (mínimo, 5; máximo 21), con predominio del sexo masculino ( $n = 17$ , 58.6%). El peso promedio al ingreso fue de  $2,240 \pm 548$  g, y la mediana de edad gestacional fue de 34 semanas (mínimo, 29; máximo 38). El diagnóstico principal fue prematuridad (79%), seguido de sepsis neonatal (55.2%,  $n = 16$ ). La mediana de duración del tratamiento con alfa-dornasa fue tres días; de 10 días, el tiempo de intubación, y de 14 días la estancia hospitalaria en UCIN. Ningún RN falleció durante el estudio (Tabla 1).

**Tabla 1: Características clínicas y demográficas de los recién nacidos estudiados (N = 29).**

Variable	n (%)
Edad (días)*	8 [5-21]
Sexo	
Hombre	17 (58.6)
Mujer	12 (41.4)
Peso (gramos), promedio $\pm$ DE	$2,240 \pm 548$
Edad gestacional (semanas)*	34 [29.38]
Diagnóstico de ingreso a la UCIN	
Prematuridad	23 (79.3)
Sepsis	16 (55.2)
Neumonía	7 (24.1)
Asfixia	1 (3.4)
Otros	3 (10.3)
Duración del tratamiento (días)*	3 [3-7]
Intubación (días)*	10 [4-24]
Estancia en UCIN (días)*	14 [4-37]

\* Valores expresados en mediana [mínimo-máximo].  
 DE = desviación estándar. n = recuento. UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

**Variables de ventilación antes y después del tratamiento con alfa-dornasa**

Al comparar los datos de la ventilación previo al tratamiento (basal) y al quinto día de terapia, se identificó reducción significativa en la frecuencia respiratoria,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{FiO}_2$  y PIP. Cabe destacar que la  $\text{FiO}_2$  fue la variable con la mejor respuesta ( $62.7 \pm 8.4$  vs  $24.3 \pm 2.6\%$ ,  $p < 0.001$ ), en comparación al resto de las variables (Tabla 2) (Figura 1).

**Cambios radiográficos y efectos adversos**

En los pacientes que se tomaron radiografías antes y después del tratamiento, se documentó mejoría. Los cambios más significativos al quinto día de tratamiento fueron la reexpansión parcial o total del pulmón colapsado, desaparición o reducción de los signos de opacidad pulmonar, y el posible desplazamiento de las fisuras interlobares y el mediastino hacia su posición normal (Figura 2). Sólo dos RN (6.9%) presentaron efectos adversos (broncoespasmo transitorio), pero no requirieron suspensión de la terapia.

## DISCUSIÓN

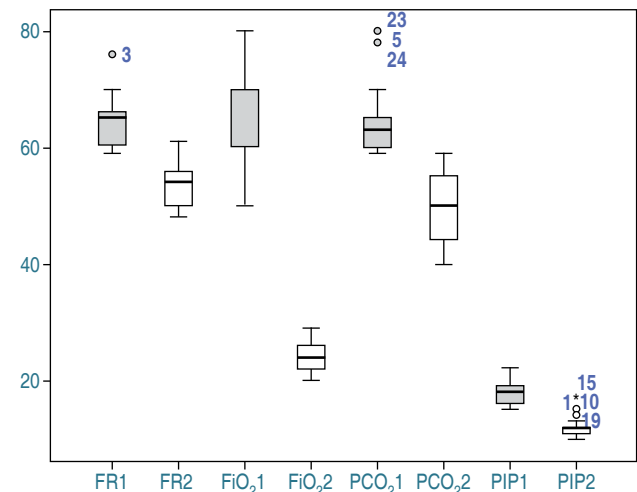
En este estudio se describen los beneficios de la administración intratraqueal directa de alfa-dornasa en RN críticamente enfermos, bajo ventilación mecánica y que desarrollaron atelectasias persistentes. Nuestros hallazgos demuestran mejoría significativa en las variables de oxigenación ( $\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) y ventilación mecánica (PIP) tras la administración del fármaco, lo que se correlacionó con una evolución clínica favorable. Por la falta de efectos adversos graves, se apoya su seguridad en neonatos.

Estos resultados concuerdan con lo reportado en otros estudios similares. Por ejemplo, Riethmueller y colaboradores<sup>17</sup> observaron una reducción en la viscosidad de las secreciones y mejoría radiológica en atelectasias tras el uso de alfa-dornasa en prematuros; mientras que Gupta y cols.<sup>18</sup> demostraron su eficacia en la reducción de la resistencia de la vía aérea en RN sometidos a ventilación mecánica. Sin embargo, a diferencia de esos trabajos, en el presente estudio se incluyeron neonatos más graves (prematuros con sepsis y SDR grave), lo que refuerza la utilidad del fármaco en escenarios complejos.

La alfa-dornasa es una enzima que hidroliza el ADN extracelular presente en las secreciones, lo cual explica la mejoría, ya que reduce la viscosidad del moco y facilita la remoción de tapones mucosos, disminuyendo así la obstrucción bronquial.<sup>18,19</sup> Por la naturaleza retrospectiva del estudio, no se dispuso de la evaluación radiográfica pre y postratamiento en todos los pacientes. Sin embargo, en el subgrupo que sí se dispuso de la información, la mejoría en los parámetros de oxigenación se asoció con mejoría radiológica evidente. Pero ante la falta de una evaluación radiológica sistemática en todos los pacientes, no se puede afirmar de manera

concluyente que hubo resolución anatómica completa de las atelectasias en todos los casos. Futuros estudios deberán incluir la evaluación por imágenes seriadas, a fin de comprobar nuestros hallazgos.

La administración intratraqueal de alfa-dornasa directa permite disponer de altas concentraciones locales, con mínima toxicidad sistémica; esta ya ha sido señalado en estudios para fármacos pulmonares en neonatos.<sup>20,21</sup> Este enfoque es particularmente relevante en atelectasias persistentes, donde terapias convencionales, como la fisioterapia o broncodilatadores, suelen ser insuficientes.<sup>22,23</sup>

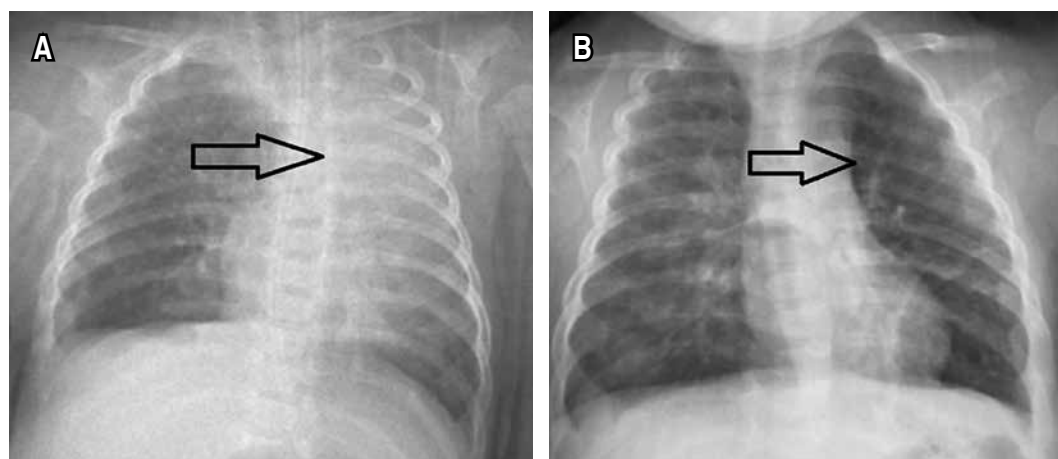


**Figura 1:** Cambios antes y después de la administración de alfa-dornasa en 29 recién nacidos. Las cajas de color gris muestran los datos antes de la administración del medicamento y las cajas blancas representan a los datos después de la administración.  $\text{FiO}_2$  = fracción inspirada de oxígeno. FR = frecuencia respiratoria.  $\text{PCO}_2$  = presión de dióxido de carbono. PIP = presión inspiratoria pico.

**Tabla 2:** Variables de ventilación al inicio y al final del tratamiento con alfa-dornasa.

Variable	Tratamiento		p
	Inicial Promedio $\pm$ DE	Final Promedio $\pm$ DE	
Frecuencia respiratoria	64.0 $\pm$ 4.0	53 $\pm$ 3.0	< 0.001
Fracción inspirada de $\text{O}_2$ (%)	62.7 $\pm$ 8.4	24.3 $\pm$ 2.6	< 0.001
$\text{PCO}_2$ (mmHg)	64.2 $\pm$ 5.8	49.3 $\pm$ 6.1	< 0.001
PIP (mmHg)	17.0 $\pm$ 2.0	12.0 $\pm$ 2.0	< 0.001

DE = desviación estándar. n = recuento.  $\text{PCO}_2$  = presión parcial de dióxido de carbono. PIP = presión inspiratoria pico.



**Figura 2:** Telerradiografía de tórax de un recién nacido de cuatro días de vida con neumonía asociada a la ventilación mecánica. **A)** Se observa opacidad del pulmón izquierdo antes de la administración intra-traqueal de alfa-dornasa. **B)** Se observa mejoría en el pulmón izquierdo después de cinco días de la administración.

Reconocemos las limitaciones de este estudio, como el ser retrospectivo, la falta de grupo control y el tamaño muestral reducido. Estas restricciones dificultan la generalización de los resultados, pero aportan datos valiosos para guiar estudios prospectivos. Sugerimos la realización de ensayos clínicos aleatorizados que comparen alfa-dornasa con placebo, incorporando evaluaciones radiológicas y biomarcadores de inflamación (como la IL-6) en secreciones traqueales.

## CONCLUSIONES

La administración de alfa-dornasa parece ser efectiva para el tratamiento de atelectasias en RN en estado crítico; estos hallazgos deberán de comprobarse en estudios prospectivos.

## AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el apoyo al investigador CJMP, con CVU número 278767.

## REFERENCIAS

1. Wandile S, Waghmode M, Uke P, Vagha JD, Javvaji CK, Wazurkar A. The impact of maternal risk factors on neonatal morbidity and mortality in a tertiary care Neonatal Intensive Care Unit (NICU): an observational study. *Cureus*. 2024; 16(7): e65714. doi: 10.7759/cureus.65714.
2. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017; 41(7): 387-391. doi: 10.1053/j.semper.2017.07.009.
3. Hogden L, Munger K, Duffek S. Neonatal respiratory distress. *S D Med*. 2021; 74(1): 28-35.
4. Ali ME, Hassan YO, Ahmed MAM, Mohamud LB. Neonatal mortality and associated factors at a tertiary-level neonatal intensive care unit in Mogadishu, Somalia: a retrospective study. *Pediatric Health Med Ther*. 2025; 16: 93-102. doi: 10.2147/phmt.S500093.
5. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40(1): 31-39. doi: 10.1055/s-0039-1683996.
6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update. *Neonatology*. 2019; 115(4): 432-450. doi: 10.1159/000499361.
7. Saguil A, Fargo MV. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020; 101(12): 730-738.
8. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev*. 2014; 35(10): 417-428; quiz 429. doi: 10.1542/pir.35-10-417.
9. Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(3): 305-313. doi: 10.1097/MOP.0b013e328346577f.
10. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3(3): CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub5.
11. Youness HA, Mathews K, Elya MK, Kinasewitz GT, Keddissi JI. Dornase alpha compared to hypertonic saline for lung atelectasis in critically ill patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25(6): 342-348. doi: 10.1089/jamp.2011.0954.
12. Claudius C, Perner A, Moller MH. Nebulised dornase alfa versus placebo or hypertonic saline in adult critically ill patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev*. 2015; 4: 153. doi: 10.1186/s13643-015-0142-z.
13. MacKinnon R, Wheeler KI, Sokol J. Endotracheal DNase for atelectasis in ventilated neonates. *J Perinatol*. 2011; 31(12): 799-801. doi: 10.1038/jp.2011.38.

14. Fedakar A, Aydogdu C, Fedakar A, Ugurlucan M, Bolu S, Iskender M. Safety of recombinant human deoxyribonuclease as a rescue treatment for persistent atelectasis in newborns. *Ann Saudi Med.* 2012; 32(2): 131-136.
15. Dilmen U, Karagol BS, Oguz SS. Nebulized hypertonic saline and recombinant human DNase in the treatment of pulmonary atelectasis in newborns. *Pediatr Int.* 2011; 53(3): 328-331. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03245.x.
16. Erdeve O, Uras N, Atasay B, Arsan S. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: case-series. *Croat Med J.* 2007; 48(2): 234-239.
17. Riethmueller J, Borth-Bruhns T, Kumpf M, Vonthein R, Wiskirchen J, Stern M et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(1): 61-66. doi: 10.1002/ppul.20298.
18. Gupta S, Sinha SK, Tin W, Donn SM. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus infant flow driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2009; 154(5): 645-650. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.034.
19. Altunhan H, Annagür A, Pekcan S, Ors R, Koc H. Comparing the efficacy of nebulizer recombinant human DNase and hypertonic saline as monotherapy and combined treatment in the treatment of persistent atelectasis in mechanically ventilated newborns. *Pediatr Int.* 2012; 54(1): 131-136. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03519.x.
20. Gipsman AI, Bhandari A, Bhandari V. Use of mucolytics and inhaled antibiotics in the NICU. *J Perinatol.* 2025; 45(1): 5-12. doi: 10.1038/s41372-024-02178-w.
21. McGovern M, Gupta N, Piyasena C. Is DNase safe and effective in the treatment of refractory atelectasis among preterm neonates? *Arch Dis Child.* 2022; 107(4): 411-413. doi: 10.1136/archdischild-2021-323395.
22. Hendriks T, de Hoog M, Lequin MH, Devos AS, Merkus PJ. DNase and atelectasis in non-cystic fibrosis pediatric patients. *Crit Care.* 2005; 9(4): R351-R356. doi: 10.1186/cc3544.
23. El Hassan NO, Chess PR, Huysman MW, Merkus PJ, de Jongste JC. Rescue use of DNase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics.* 2001; 108(2): 468-470. doi: 10.1542/peds.108.2.468.



# Factores asociados a la necesidad de intervención psicológica en familias de recién nacidos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos

*Factors associated with the need for psychological intervention in families of newborns hospitalized in the NICU*

Andrea Hernández-Salazar,<sup>\*,‡</sup> Christel Jeannine Romo-González,<sup>§</sup> Mario Enrique Rendón-Macías,<sup>¶</sup> Moisés Noé Gerardo-del Hoyo,<sup>‡</sup> Gretel Lozano-Guerrero,<sup>\*,‡</sup> Horacio Silva-Ramírez<sup>||</sup>

*\* Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; ‡ Departamento de Neonatología, Hospital Español de México (HEM); § Departamento de Psicología Perinatal, HEM; ¶ Departamento de Investigación; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana; || Jefe Académico del Área de Pediatría, HEM. Ciudad de México, México.*

## RESUMEN

**Introducción:** la hospitalización de recién nacidos (RN) en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) genera alta vulnerabilidad emocional en los padres. La identificación de factores de riesgo asociados a la necesidad de intervención psicológica es esencial para fortalecer el vínculo temprano y desarrollo del RN. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, transversal y analítico en un hospital privado de la Ciudad de México, con 376 familias con neonatos hospitalizados en la UCIN. La necesidad de intervención psicológica se evaluó con el formato de evaluación psicológica inicial (EPI). Análisis estadístico: Chi-cuadrada, t Student y regresión logística binaria. **Resultados:** el 63.6% (n = 239) de las familias requirió intervención. Se identificaron como factores de riesgo la menor edad gestacional (OR 1.36); tristeza (OR 1.16) y estrés (OR 1.26) materno; falta de redes de apoyo familiar (OR 1.30) y embarazos múltiples (OR 18.3). La presencia de hermanos fue un factor protector (OR 0.15). **Conclusiones:** para los padres, la UCIN es un entorno emocionalmente exigente donde interactúan factores clínicos y psicosociales. Reconocer oportunamente a las familias en riesgo facilita la implementación de estrategias de apoyo psicológico, esenciales para el bienestar parental y del RN.

**Palabras clave:** unidad de cuidados intensivos neonatales, apoyo psicológico, factores de riesgo, padres, recién nacido.

## ABSTRACT

**Introduction:** the hospitalization of newborns in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) generates high emotional vulnerability in parents. Identifying risk factors associated with the need for psychological intervention is essential to strengthen the early bond and support the newborn's development. **Material and methods:** a retrospective and cross-sectional study was conducted in a private hospital in Mexico City, involving 376 families with newborns hospitalized in the NICU. The need for psychological intervention was assessed using the Initial Psychological Assessment (EPI) tool. Statistical analysis: chi-square test, Student's t-test, and binary logistic regression. **Results:** 63.6% (n = 239) of the families required intervention. Risk factors identified included younger gestational age (OR 1.36); maternal sadness (OR 1.16) and stress (OR 1.26); lack of family support networks (OR 1.30); and multiple pregnancies (OR 18.3). The presence of siblings was a protective factor (OR 0.15). **Conclusions:** for parents, the NICU is an emotionally demanding environment where clinical and psychosocial factors interact. Early identification of at-risk families facilitates the implementation of psychological support strategies, which are essential for the well-being of both parents and the newborn.

**Keywords:** neonatal intensive care unit, psychological support, risk factors, parents, newborn.

**Correspondencia:** Dra. Andrea Hernández-Salazar. E-mail: draandreaahdzsa@gmail.com

**Citar como:** Hernández-Salazar A, Romo-González CJ, Rendón-Macías ME, Gerardo-del Hoyo MN, Lozano-Guerrero G, Silva-Ramírez H. Factores asociados a la necesidad de intervención psicológica en familias de recién nacidos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 180-186. <https://dx.doi.org/10.35366/122097>

**Abreviaturas:**

EPI = evaluación psicológica inicial del núcleo familiar

RN = recién nacidos

UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

**INTRODUCCIÓN**

El ingreso de un recién nacido (RN) a unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) implica una separación temprana de su familia.<sup>1</sup> Mientras el cuidado del neonato está a cargo del equipo de salud, los padres deben adaptarse a un entorno generalmente desconocido, pero el contacto con su bebé es esencial.<sup>2,3</sup>

Para tratar de mantener estable el estado emocional de los padres, el equipo de salud debe ofrecer intervenciones oportunas que favorezcan su bienestar, tanto apoyando su rol en el cuidado de su hijo, como en la identificación de sus necesidades.<sup>1,3</sup>

Habitualmente durante la estancia en las UCIN, el personal de salud centra la atención en el neonato, a pesar de que sus padres también presentan riesgo de afectación de su salud mental, la cual es poco reconocida y tratada. La salud mental de los padres influye en la evolución hospitalaria y en el desarrollo futuro de los RN.<sup>4,5</sup> Al respecto, se ha documentado que los padres pueden experimentar estrés, ansiedad, tristeza y la sensación de pérdida del RN. De ahí que se recomienda atender a los padres, cuando surgen problemas psicoafectivos.<sup>3,6-9</sup>

Con el propósito de identificar padres en riesgo, se ha señalado que existen factores que debilitan el vínculo de familia con el RN,<sup>6,8,10</sup> entre los que se incluyen: factores maternos: menor edad, madre soltera, cambios hormonales, antecedentes personales o familiares de depresión y otros trastornos de salud mental. Factores psicosociales: bajo apoyo social, aislamiento, dificultades en la relación de pareja, alteración del rol parental, antecedentes de abuso, consumo de sustancias, bajo nivel educativo y económico, así como la poca disposición a recibir apoyo psicológico. Por último, los factores del RN incluyen: producto de embarazos múltiples, apariencia física, ser mujer, prematuridad, necesidad de ventilación mecánica, características del entorno hospitalario, relación con el personal de la UCIN, y duración de la hospitalización.

Dadas las repercusiones para los padres en la UCIN, se requiere de apoyo hospitalario que ofrezca intervenciones en salud mental. Sin embargo, existen pocas guías y protocolos a seguir.<sup>5</sup> El Hospital Español de la Ciudad de México, es un centro médico de atención privada, en el cual, desde hace años, el servicio

de psicología perinatal lleva a cabo evaluaciones al núcleo familiar de todo RN que ingresa a la UCIN, a fin de brindar apoyo continuo a los padres, mediante un tamizaje que identifica factores de riesgo. El objetivo de este estudio es analizar los factores clínicos, emocionales y sociales asociados con la necesidad de atención psicológica preventiva en familias de RN hospitalizados en una UCIN.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio transversal, analítico y retrospectivo, que incluyó a todas las familias de neonatos ingresados en la UCIN entre enero de 2019 y noviembre de 2023. La información se obtuvo del Formato de Evaluación Psicológica Inicial del Núcleo Familiar (EPI), elaborado y validado internamente por el servicio de psicología perinatal.

El EPI contiene nueve reactivos que evalúan antecedentes obstétricos, estado emocional materno, redes de apoyo, comorbilidades familiares y condiciones clínicas del RN (*Tabla 1*). La psicóloga del servicio aplica este cuestionario al padre o madre, durante la primera semana de hospitalización. Según los resultados, se determina el nivel de intervención psicológica requerida: atención urgente, preventiva o psicoeducativa general (*Tabla 2*).

El sistema de puntuación del EPI ofrece una valoración integral de los factores biopsicosociales mediante ocho indicadores:

1. Historia del embarazo: dos preguntas, se asignan hasta dos puntos.
2. Estrés emocionales en el embarazo: tristeza, estrés, ansiedad y depresión; se asigna un punto por cada estresor, con intensidad  $\geq 6$  (máximo 4 puntos).
3. Pérdidas gestacionales: se asigna un punto, cuando existe este antecedente.
4. Hijos previos o convivientes: se asigna un punto.
5. Antecedentes de problemas psiquiátricos parentales: se asigna un punto si estuvieron presentes durante el embarazo.
6. Red de apoyo: evaluación de apoyo social, familiar, económico y de pareja; se asigna un punto por cada área (máximo 4 puntos).
7. Edad gestacional al nacimiento: se asignan puntos de acuerdo con la edad:  $< 28$  semanas = 4 puntos; 28 a 33.6 = 3; 34 a 36.6 = 2 puntos; 37 a 42 = 1 punto y  $\geq 42$  = 0 puntos.

8. Puntaje de Apgar: cuando fue <7 al minuto y cinco minutos, se asigna un punto. En caso de ser ≥ 7, el valor es 0.

La puntuación máxima del EPI es de 18 puntos, con lo cual se determina la intervención psicológica: 0-5 puntos: atención psicoeducativa general, 6-11 puntos: atención preventiva y 12-18: atención urgente. Cabe señalar que, durante el periodo de estudio, sólo una familia requirió atención urgente, por lo que, para los propósitos de este estudio, se compararon dos grupos: familias con indicación de atención preventiva y las que se brindó atención psicoeducativa general.

**Análisis estadístico**

El análisis descriptivo se presenta con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas; las cuantitativas, con promedio y desviación estándar (DE). La comparación entre grupos se realizó con prueba de  $\chi^2$  y t de Student. Para identificar los factores asociados a la necesidad de apoyo psicológico, se realizó un modelo de regresión logística binaria, por un procedimiento hacia atrás (*backward*). El nivel de significancia estadística

fue de  $p < 0.05$ . Los análisis se realizaron con el paquete SPSS versión 24.0.

*Aspectos éticos:* el protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Español (folio ENS-2025-T020).

**RESULTADOS**

Se evaluaron 376 familias. Según el EPI, el 36.1% (n = 136) recibió únicamente atención psicoeducativa general y el 63.6% (n = 239) atención preventiva. Las características de los grupos se muestran en la *Tabla 3*.

El análisis bivariado se muestra en la *Tabla 4*; nueve de 16 factores mostraron asociación estadísticamente significativa para implementar una intervención preventiva: menor edad gestacional ( $p < 0.001$ ), bajo peso al nacer ( $p = 0.018$ ); tristeza ( $p = 0.020$ ), estrés ( $p < 0.001$ ) y ansiedad ( $p = 0.049$ ) materna; bajo apoyo familiar ( $p = 0.009$ ) y embarazo múltiple de trillizos ( $p = 0.008$ ). Como factor protector fue la presencia de hermanos ( $p < 0.001$ ).

En el modelo multivariable (*Tabla 5*), los factores que se mantuvieron fueron: menor edad gestacional (OR = 1.36; IC95%: 1.23-1.60;  $p < 0.001$ ); tristeza (OR

**Tabla 1: Evaluación Psicológica Inicial del núcleo familiar del recién nacido (instrumento EPI).**

<b>1. Historia de embarazo</b> Pregunta 1. ¿Fue un embarazo múltiple? Pregunta 2. ¿La madre del (los) paciente (s) ha tenido embarazos previos? ¿Han sido a término?
<b>2. Estresores vitales durante el embarazo</b> Pregunta 3. De acuerdo con los estados emocionales mencionados a continuación, ¿con qué frecuencia la madre los experimentó durante el embarazo? Estados emocionales: tristeza, estrés, ansiedad y depresión
<b>3. Pérdidas gestacionales</b> Pregunta 4. ¿La madre y/o padre han experimentado pérdidas gestacionales previas?
<b>4. Presencia de hermanos o hermanastros</b> Pregunta 5. ¿El (los) paciente (es) tiene hermanos, medios hermanos y/o hermanastros? (que actualmente no se encuentren hospitalizados en la UCIN)
<b>5. Antecedentes crónicos o psiquiátricos en los padres</b> Pregunta 6. ¿Alguno de los padres ha sido diagnosticado con alguna enfermedad crónica y/o desorden mental reciente? (menos de 12 meses)
<b>6. Red de apoyo</b> Pregunta 7. De acuerdo con las redes de apoyo mencionadas a continuación, ¿considera que cuenta con suficiente apoyo para afrontar la hospitalización del (los) recién nacido(s)? Redes de apoyo: social, familiar, económico y pareja
<b>7. Edad gestacional</b> Pregunta 8. ¿Cuál es la edad gestacional del paciente?
<b>8. Puntaje de Apgar</b> Pregunta 9. ¿Cuál es la calificación de Apgar del (los) recién nacido (s)?

Notas: Preguntas 1, 2, 4, 5 y 6 contesta "sí" o "no". Preguntas 3 y 7: se evalúan en una escala del 0 al 10, donde 0 es nada o ninguno y 10 la máxima intensidad. Preguntas 8 y 9: los datos se obtienen del expediente clínico. UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Tabla 2: Niveles de intervención psicológica.

**Intervención inmediata o urgente:** se brinda atención personalizada de manera rápida cuando la situación lo requiere. Para ello, se utilizan herramientas de evaluación estandarizadas y se realiza una entrevista clínica a cargo de psicología o psiquiatría, con el fin de responder de forma oportuna a la necesidad del paciente y su familia.

**Intervención preventiva:** consiste en sesiones de psicoterapia individual o en pareja, en un espacio destinado para este fin. Estas sesiones se mantienen hasta que el equipo de psicología determine que ya no son necesarias. Además, se incluyen visitas de acompañamiento al pie de cuna durante toda la estancia hospitalaria del recién nacido.

**Intervención psicoeducativa general:** son las acciones que se ofrecen de manera regular a todas las familias. Incluyen visitas al pie de cuna de lunes a viernes, en horarios matutino y vespertino, donde se proporcionan materiales psicoeducativos (folletos, material didáctico) y se ofrece orientación para fortalecer el vínculo madre-padre-hijo.

= 1.16; IC95%: 1.02-1.33;  $p = 0.020$ ) y estrés materno (OR = 1.26; IC95%: 1.10-1.40;  $p < 0.001$ ), falta de redes de apoyo familiar (OR = 1.3; IC95%: 1.1-1.6;  $p = 0.009$ ) y embarazo múltiple por trillizos (OR = 18.3; IC95%: 2.1-158.0;  $p = 0.008$ ). Por su parte, la presencia de hermanos se confirmó como factor protector (OR = 0.15; IC95%: 0.07-0.28;  $p < 0.001$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados señalan que el ingreso de un RN a una UCIN genera una experiencia emocionalmente compleja para la familia. Por ello, la atención postparto debe ir más allá de la perspectiva de los cuidados al RN, considerando a la familia.<sup>11</sup> En este estudio, más del 60% de las madres evaluadas requirieron de una intervención psicológica preventiva, en concordancia con estudios previos<sup>12</sup> que informan sobre alta prevalencia de estrés, ansiedad y depresión en estos contextos, sin distinción de aspectos culturales o socioeconómicos.<sup>13,14</sup>

De los factores del neonato, la menor edad gestacional y el bajo peso al nacer se asociaron con la necesidad de una intervención psicológica. Estas condiciones, en general, generan altos niveles de ansiedad y depresión en los padres.<sup>13,15</sup> Una explicación probable es su asociación con mayor tasa de complicaciones, estancia hospitalaria prolongada, frecuente separación temprana del binomio madre-hijo, lo que aumenta la carga emocional en los padres. Además, debe tomarse en cuenta que la comunicación entre los familiares de otros pacientes con diferentes condiciones que pueden ser más graves, puede generar mayor preocupación.<sup>16-18</sup>

Por otro lado, en este estudio, la ansiedad, estrés y depresión maternos se asociaron con la necesidad de atención psicológica preventiva. Estas condiciones afectan una interacción emocional favorable entre el RN y sus madres.<sup>19</sup> De ahí, la importancia de revisar los antecedentes psicológicos maternos, ya que pueden

Tabla 3: Características generales de los 376 padres entrevistados.

Variable	Promedio $\pm$ DE / n (%)	Valores mín.-máx.
Edad materna (años)	28.4 $\pm$ 5.6	18-42
Estado civil		
Casado	213 (56.64)	
Soltero	71 (18.8)	
Unión libre	92 (24.4)	
Número de hijos previos	1.2 $\pm$ 0.9	0-5
Edad gestacional (semanas)	34.1 $\pm$ 3.8	26-40
Peso al nacer (g)	2,280 $\pm$ 640	820-3,950
Tipo de intervención psicológica		
Psicoeducativa en general	136 (36.1)	
Preventiva	239 (63.6)	

DE = desviación estándar.

reaparecer o agravarse durante la hospitalización de su hijo(a) en la UCIN.<sup>17-20</sup>

También en nuestros resultados se puso en evidencia que, cuando existe apoyo familiar efectivo, reduce la necesidad de una atención psicológica. Se ha descrito que las redes de apoyo sólidas no solamente disminuyen la probabilidad de presentar síntomas clínicos de depresión y ansiedad, sino que coadyuban en la adaptación emocional ante una condición desfavorable.<sup>14,17,18</sup> Así mismo, la participación activa de la pareja y otros familiares también fortalece el vínculo y el bienestar de la díada madre-hijo.<sup>15,17</sup> En contraste, la ausencia de este apoyo, obliga al personal de salud a realizar acciones para mejorar el bienestar de madre, padre y del RN.

Otro factor encontrado para activar una atención psicológica fue la presencia de un embarazo múltiple, dada la alta probabilidad de que se presenten complicaciones en los RN, incluyendo estancias hospitalarias

**Tabla 4:** Comparación de las características, según tipo de intervención psicológica.

Variable	Intervención		p
	Psicoeducativa general N = 136 %	Preventiva N = 239 %	
Sexo masculino	66.9	69.3	0.600
Edad gestacional (semanas)*	36.5 ± 2.1	32.4 ± 3.5	< 0.001
Peso al nacer (g)*	2,580 ± 520	2,120 ± 680	0.018
Apgar 5 min < 7	5.1	11.3	0.071
Con hermanos previos	82.3	54.2	< 0.001
Edad (años)*			
Padre	39.10 ± 4.8	38.62 ± 4.38	0.450
Madre	35.10 ± 4.0	35.12 ± 3.10	0.250
Puntuación			
Tristeza materna (alta)	14.0	27.9	0.020
Estrés materno (alta)	18.4	46.2	< 0.001
Ansiedad materna (alta)	12.5	21.7	0.049
Depresión materna (alta)	19.41	11.83	0.060
Apoyo social	3.6	5.2	0.600
Falta de red de apoyo familiar	23.0	41.5	0.009
Situación económica	8.82	9.3	0.330
Apoyo de pareja	5.14	6.35	0.790
Tipo de embarazo (gemelar/trillizos)	0.7	4.6	Gemelar: 0.16 Trillizos: 0.008

\* Los valores se indican en media ± desviación estándar.

**Tabla 5:** Modelo de regresión multivariable de los factores asociados a la necesidad de intervención psicológica preventiva.

Factor	OR	IC95%	Wald	p
Edad gestacional (en semanas)*	1.36	1.23-1.60	32.30	< 0.001
Apgar 5 min < 7	1.66	1.00-2.90	3.13	0.070
Tener hermanos	0.15	0.07-0.28	34.50	< 0.001
Tristeza materna	1.16	1.02-1.33	5.08	0.020
Estrés materno	1.26	1.10-1.40	12.30	< 0.001
Ansiedad materna	1.17	0.99-1.20	3.40	0.060
Depresión materna	1.15	0.98-1.40	3.10	0.070
Ausencia de redes de apoyo familiar	1.30	1.1-1.60	6.70	0.009
Embarazo múltiple				
Gemelar	1.77	0.87-3.60	2.37	0.130
Trillizos	18.30	2.10-158.00	6.95	0.008

\* Riesgo por cada semana menos de las 40.  
El modelo multivariado tuvo R-cuadrado de Nagelkerke de 0.511; área bajo la curva ROC de 0.88 (IC95%: 0.85-0.92, p < 0.001), sensibilidad del 89% (IC95%: 85.6 a 93.4) y especificidad del 71% (IC95%: 63.7 a 78.9).  
IC95% = intervalo de confianza de 95%. OR = *Odds Ratio* [razón de momios]. ROC = característica operativa del receptor.

prologadas, sobre todo si los productos son prematuros.<sup>12,21</sup> Para estos casos parece necesario generar protocolos específicos de apoyo emocional.

Por último, se debe destacar que la presencia de hermanos se asoció con menor necesidad de intervención psicológica. La experiencia previa de crianza puede dotar a las madres de expectativas más realistas, mayor confianza y disponer de redes de apoyo establecidas en los embarazos previos. Investigaciones en mujeres múltiples han demostrado que la experiencia previa disminuye la ansiedad y la incidencia de síntomas depresivos,<sup>14,16</sup> lo cual confirma la validez de nuestros hallazgos.

Todos los factores que se identificaron en el presente estudio respaldan la necesidad de disponer de protocolos sistemáticos para el tamizaje y atención psicológica a los padres de todo RN que ingresa a una UCIN. Detectar de forma oportuna a las familias con mayor riesgo permite dirigir recursos hacia intervenciones preventivas personalizadas, con potencial de mejorar el bienestar psicológico del núcleo familiar, lo cual favorecerá el desarrollo integral del RN. En este punto, señalamos que, para la detección de riesgos, el personal de enfermería puede ser un pilar para la aplicación de los instrumentos de tamizaje, debido a su contacto estrecho y temprano con las familias.<sup>16</sup>

Finalmente, se destaca que una limitación del presente estudio fue que el instrumento EPI empleado, no ha sido sometido a una evaluación formal de validez y confiabilidad, y que tampoco se ha utilizado en otras unidades médicas. Quienes opten por usarlo, deben considerar que es una herramienta exclusivamente de tamizaje destinada a identificar familias en riesgo, y que no es un recurso para establecer diagnósticos clínicos definitivos.

## CONCLUSIONES

La hospitalización de un RN en una UCIN representa una experiencia emocional de alto impacto para sus padres y familias, en la que convergen factores clínicos y sociales que incrementan o mitigan la necesidad de apoyo psicológico. El EPI parece discriminar los padres que requieren atención psicológica, mediante la identificación de factores de riesgo, como la menor edad gestacional y bajo peso al nacer de los RN, o bien, la presencia de ansiedad o depresión en sus madres.

## REFERENCIAS

1. Izzedin-Bouquet D. El papel del psicólogo en el servicio de neonatología. *Perinatol Reprod Hum*. 2011; 25(3): 188-190.

2. Torrecilla M, González Cruz F, Waldheim Arizu J. Percepción de eficacia materna y autoestima materna luego de una internación en una unidad de cuidados intensivos. *Investig Psicol*. 2019; 24(2): 43-49. doi: 10.32824/investigpsicol.a24n2a25.
3. Friedman SH, Yang SN, Parsons S, Amin J. Maternal mental health in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews*. 2011; 12(2): e85-e93. doi: 10.1542/neo.12-2-e85.
4. Ouyang JX, Mayer JLW, Battle CL, Chambers JE, Inanc Salih ZN. Historical perspectives: unsilencing suffering: promoting maternal mental health in neonatal intensive care units. *NeoReviews*. 2020; 21(11): e708-e715.
5. Roque ATF, Lasiuk GC, Radünz V, Hegadoren K. Scoping review of the mental health of parents of infants in the NICU. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46(4): 576-587.
6. Hatters Friedman S, Kessler A, Nagle Yang S, Parsons S, Friedman H, Martin RJ. Delivering perinatal psychiatric services in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2013; 102(9): 882-887.
7. Givrad S, Hartzell G, Scala M. Promoting infant mental health in the neonatal intensive care unit (NICU): a review of nurturing factors and interventions for NICU infant-parent relationships. *Early Hum Dev*. 2021; 154: 105301. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105281.
8. Aljawad B, Miraj SA, Alameri F, Alzayer H. Family-centered care in neonatal and pediatric critical care units: a scoping review of interventions, barriers, and facilitators. *BMC Pediatr*. 2025; 25(1): 291. doi: 10.1186/s12887-025-05620-w.
9. Burger M, Hoosain M, Einspieler C, Unger M, Niehaus D. Maternal perinatal mental health and infant and toddler neurodevelopment - Evidence from low and middle-income countries: a systematic review. *J Affect Disord*. 2020; 268: 158-172.
10. Rahman A, Fisher J, Bower P, Luchters S, Tran T, Yasamy MT, et al. Interventions for common perinatal mental disorders in women in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013; 91(8): 593-601.
11. Santos MS, Oiberman A. Abordaje psicológico de la maternidad en situaciones críticas de nacimiento. En: Santos MS, Oiberman A. III Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología; XVIII Jornadas de Investigación; Séptimo Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Buenos Aires: Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires; 2011.
12. Lazzerini M, Barcala Coutinho do Amaral Gomez D, Azzimonti G, Bua J, Brandao Neto W, Brasili L, et al. Parental stress, depression, anxiety and participation to care in neonatal intensive care units: results of a prospective study in Italy, Brazil and Tanzania. *BMJ Paediatr Open*. 2024; 8(Suppl 2): e002539.
13. Xu F, Gao L, Shi LL. Analysis of anxiety and depression status and related factors among mothers of children in neonatal intensive care unit. *World J Psychiatry*. 2025; 15(3): 101748.
14. Persson C, Ericson J, Eriksson M, Salari R, Flacking R. Quality of couple relationship and associated factors in parents of NICU-cared infants during the first year after birth. *J Perinatol*. 2024; 44(12): 1738-1745.
15. Shetty AP, Halemani K, Issac A, Thimmappa L, Dhiraaj S, K R, et al. Prevalence of anxiety, depression, and stress among parents of neonates admitted to neonatal intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2024; 67(2): 104-115. doi: 10.3345/cep.2023.00486.
16. Balseiro Almario L, de la Luz Salinas LM, Romero Gómez AL, Vázquez Lira GS. Prevención de alteraciones ambientales que inciden en el neurodesarrollo de los neonatos en la UCIN: intervenciones de enfermería especializada. *Rev Enf Neurol (Mex)*. 2016; 15(3): 139-152.

17. Jensen HM, Gron R, Lidegaard O, Pedersen LH, Andersen PK, Kessing LV. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. *Br J Psychiatry*. 2013; 202(5): 347-351. doi: 10.1192/bjp.bp.112.115931.
18. Daalderop LA, Lagendijk J, Steegers EAP, El Marroun H, Posthumus AG. Psychological distress during pregnancy and adverse maternal and perinatal health outcomes: The role of socioeconomic status. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 163(3): 920-930. doi: 10.1002/ijgo.14891.
19. Sahin T, Gulec E, Sarac Ahrazoglu M, Tetiker S. Association between preoperative maternal anxiety and neonatal outcomes: a prospective observational study. *J Clin Anesth*. 2016; 33: 123-126. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.03.022.
20. Hofheimer JA, McGowan EC, Smith LM, Meltzer-Brody S, Carter BS, Dansereau LM, et al. Risk factors for postpartum depression and severe distress among mothers of very preterm infants at NICU discharge. *Am J Perinatol*. 2024; 41(10): 1396-1408. doi: 10.1055/s-0043-1768132.
21. Wang SW, Chen JL, Chen YH, Wang RH. Factors related to psychological distress in multiparous women in the first trimester: a cross-sectional study. *J Nurs Res*. 2022; 30(3): e210. doi: 10.1097/jnr.0000000000000485.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.



# Administración menos invasiva de surfactante pulmonar en recién nacidos

*Less invasive administration of pulmonary surfactant in newborn*

Osmany Martínez-Lemus,<sup>\*,‡</sup> Jorge Alexis Pérez-González,<sup>\*,§</sup> Elaine Díaz-Casañas<sup>¶</sup>

\* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General Docente "Iván Portuondo". Artemisa; <sup>‡</sup> ORCID: 0000-0002-3218-9691; <sup>§</sup> ORCID: 0000-0002-6014-9494; <sup>¶</sup> Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. ORCID: 0000-0002-0145-5803. Mayabeque, Cuba.

## RESUMEN

**Introducción:** la cateterización traqueal es un método menos invasivo para instilar el surfactante pulmonar en recién nacidos (RN). **Objetivo:** evaluar la efectividad de la instilación de surfactante por cateterización traqueal en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR). **Material y métodos:** estudio de cohorte, retrospectivo, realizado en el Hospital Iván Portuondo de Cuba entre octubre de 2020 y diciembre de 2024. Se incluyeron RN prematuros con SDR leve-moderado, ventilados bajo modo no invasivo (CPAP) y que recibieron surfactante mediante cateterización traqueal. Se evaluó el éxito de la cateterización y la mejoría de las condiciones clínicas de los pacientes. **Resultados:** se incluyeron 53 pacientes; la mediana de edad gestacional fue de 32 semanas, y del peso de 1,630 gramos. La mayoría recibió corticoides prenatales (66.0%), era del sexo masculino (66.0%) y nació por cesárea (73.6%). Se logró realizar la cateterización en el 100%. El tratamiento con SP fue efectivo en el 79.2% de los pacientes (n = 42). Los factores asociados al fracaso del tratamiento fueron pH  $\leq$  7.20 (OR = 7.51) y ausencia de maduración pulmonar (OR = 4.93). **Conclusiones:** en RN con SDR, la técnica menos invasiva para la instilación del surfactante mediante cateterización traqueal parece ser un método efectivo, de fácil ejecución y con pocas complicaciones. Se recomienda su realización por especialistas capacitados y en pacientes seleccionados.

**Palabras clave:** recién nacidos, prematuros, síndrome de dificultad respiratoria, surfactante pulmonar, cateterización traqueal, mínima invasión.

## ABSTRACT

**Introduction:** tracheal catheterization is a less invasive method for instilling pulmonary surfactant in newborns. **Objective:** to evaluate the effectiveness of SP instillation via tracheal catheterization in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Material and methods:** this retrospective cohort study was conducted at the Iván Portuondo Hospital in Cuba between October 2020 and December 2024. Premature newborns with mild-to-moderate RDS, ventilated using non-invasive continuous positive airway pressure (CPAP), and receiving surfactant via tracheal catheterization were included. The success of catheterization and the improvement in the patients' clinical conditions were evaluated. **Results:** fifty-three patients were included; the median gestational age was 32 weeks, and the median birth weight was 1,630 grams. The majority received prenatal corticosteroids (66.0%), were male (66.0%), and were delivered by cesarean section (73.6%). Catheterization was successfully performed in 100%. Surfactant treatment was effective in 79.2% (n = 42). Factors associated with treatment failure were pH  $\leq$  7.20 (OR = 7.51) and lack of lung maturation (OR = 4.93). **Conclusions:** in newborns with RDS, the least invasive technique for surfactant instillation via tracheal catheterization seems to be an effective and easy-to-perform method with few complications. It is recommended that this procedure be performed by trained specialists and in selected patients.

**Keywords:** newborns, premature infants, respiratory distress syndrome, pulmonary surfactant, tracheal catheterization, minimally invasive.

**Correspondencia:** Osmany Martínez Lemus. E-mail: osmanytmtn@infomed.sld.cu

**Citar como:** Martínez-Lemus O, Pérez-González JA, Díaz-Casañas E. Administración menos invasiva de surfactante pulmonar en recién nacidos. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 187-192. <https://dx.doi.org/10.35366/122098>



## Abreviaturas:

CPAP = siglas en inglés de *Continuous Positive Airway Pressure*

DBP = displasia broncopulmonar

EG = edad gestacional

INSURE = siglas en inglés de *INTubation-SURfactant-Extubation*

LISA = siglas en inglés de *Less Invasive Surfactant Administration*

RN = recién nacido

RNPT = recién nacidos pretérmino

SDR = síndrome de dificultad respiratoria

SP = surfactante pulmonar

UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VM = ventilación mecánica

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por déficit de surfactante pulmonar (SP) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos pretérmino (RNPT). Para esta condición, la administración de SP exógeno constituye un pilar de su tratamiento y habitualmente se instila a través de un tubo endotraqueal.<sup>1,2</sup>

En las últimas décadas, con el auge de la ventilación no invasiva, se han desarrollado nuevas técnicas para administrar el SP con el fin de evitar la intubación endotraqueal rutinaria. La cateterización traqueal ha sido el método menos invasivo que más se ha estudiado a nivel mundial; consiste en instilar el SP mediante un catéter delgado que se inserta en la tráquea del recién nacido (RN) mientras que éste permanece asistido con CPAP (siglas en inglés de *continuous positive airway pressure*).<sup>3-5</sup>

En comparación con la instilación mediante el tubo endotraqueal o por el método INSURE (siglas en inglés de *INTubation-SURfactant-Extubation*), en ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) se ha demostrado que esta técnica reduce la necesidad de ventilación mecánica (VM) en las primeras 72 horas de vida y que aumenta la supervivencia del RN sin displasia broncopulmonar (DBP). En un metaanálisis reciente se concluye que los RN que recibieron SP por la técnica LISA (siglas en inglés de *Less Invasive Surfactant Administration*) comparado con INSURE tuvieron menor riesgo de VM (RR 0.60) y de DBP (RR 0.65).<sup>4-6</sup>

En Cuba, desde 1990 se utiliza el surfactante pulmonar SURFACEN®, el cual se instila habitualmente a través del tubo endotraqueal.<sup>7</sup> El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de la administración

menos invasiva de SP, mediante la cateterización traqueal, en RN prematuros con SDR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de cohorte: observacional, longitudinal y retrospectivo en RNPT con diagnóstico de SDR que requirieron terapia con SP. La investigación se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital General Docente Iván Portuondo, provincia Artemisa, Cuba, durante el periodo comprendido entre octubre de 2020 y diciembre de 2024.

Se incluyeron RN con menos de seis horas de vida, con respiraciones efectivas y espontáneas, de edad gestacional (EG) entre 26.0-36.6 semanas, y puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida  $\geq 7$  puntos. Todos tuvieron diagnóstico de SDR leve-moderado (según puntuación de Silverman-Anderson [SA]) y con criterio de uso de SP: sometidos a ventilación con CPAP nasal con 6 cmH<sub>2</sub>O y requerimientos de una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)  $\geq 0.3$ , para mantener niveles de saturación parcial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) normales. Se excluyeron RN con acidosis respiratoria grave (pH  $< 7.15$  o presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>)  $\geq 65$  mmHg), con requerimiento de FiO<sub>2</sub>  $\geq 0.5$ , así como aquéllos con malformaciones congénitas mayores, asfixia perinatal, enfermedades neuromusculares, hemorragia pulmonar, escape aéreo previo al tratamiento con SP, inestabilidad hemodinámica, o con apneas recurrentes (más de tres episodios de apnea en una hora que hayan requerido estimulación o ventilación manual con bolsa y máscara).

## Intervención

Todos los RN incluidos recibieron el tratamiento protocolizado para el SDR según la Guía de Práctica Clínica en Neonatología vigente en Cuba.<sup>8</sup> El surfactante utilizado fue SURFACEN®, producido por el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria.<sup>7</sup> La dosis de SP fue de 100 mg/kg de peso y se administró por instilación endotraqueal mediante el procedimiento menos invasivo de cateterización traqueal, según lo descrito por Martínez y col.<sup>9</sup>

Se registraron las siguientes variables, que se agruparon en tres:

1. **Características de los pacientes:** antecedentes de uso de corticoides antenatales, tipo de embarazo,

vía del nacimiento, sexo, EG (< 30 semanas, 30-31.6 semanas, 32-33.6 semanas, 34-36.6 semanas), peso al nacer (< 1,000 g, 1,000-1,499 g, 1,500-1,999 g,  $\geq$  2,000 g), intensidad del distrés respiratorio según puntuación de SA (leve, 1-3 puntos; o moderado, 4-6 puntos).

2. **Relacionadas con la administración del SP:** edad a la administración (rescate precoz: instilación en las primeras dos horas de vida; rescate tardío, después de las dos horas de vida), calibre de catéter umbilical empleado (3.5 o 5 Fr), número de intentos de cateterización traqueal y número de dosis requeridas de SP.
3. **Desenlaces:** éxito o fracaso en la inserción del catéter en la tráquea, sin exceder tres intentos, y eficacia del tratamiento: necesidad de intubación endotraqueal por acidosis respiratoria persistente ( $\text{pH} < 7.25$  y/o  $\text{PaCO}_2 \geq 60$  mmHg), altos requerimientos de oxígeno ( $\text{FiO}_2 \geq 0.45$ ) o la presencia de apneas recurrentes. Además, se registraron las complicaciones durante el procedimiento.

**Tabla 1:** Características generales de los 53 pacientes incluidos.

Variables	n (%)
Corticoides prenatales	
Sí	35 (66.0)
Tipo de embarazo	
Único	38 (71.7)
Múltiple	15 (28.3)
Vía de nacimiento	
Parto vaginal	14 (26.4)
Cesárea	39 (73.6)
Sexo	
Masculino	35 (66.0)
Femenino	18 (34.0)
Puntuación de Silverman-Anderson	
1-3 puntos	30 (56.6)
4-6 puntos	23 (43.4)
Edad gestacional (semanas)	
< 30	9 (17.0)
30-31.6	12 (22.6)
32-33.6	20 (37.7)
34-36.6	12 (22.6)
Peso al nacer (g)	
< 1,000	3 (5.6)
1,000-1,499	20 (37.7)
1,500-1,999	18 (34.0)
> 2,000	12 (22.6)

**Tabla 2:** Características del procedimiento de administración menos invasivo de surfactante pulmonar (N = 53).

Variables	n (%)
Edad del RN a la administración	
< 2 horas	50 (94.3)
2-6 horas	3 (5.7)
Calibre de catéter utilizado	
3.5 FG	11 (20.8)
5.0 FG	42 (79.2)
Intentos de cateterización traqueal	
Uno	30 (56.6)
Dos	21 (39.6)
Tres	2 (3.8)
Éxito en la inserción del catéter	
Sí	53 (100)

FG = French Gauge. RN = recién nacido.

## Análisis estadístico

Los datos cualitativos se presentan con frecuencias simples y porcentajes; los cuantitativos con medianas. Para la comparación de factores entre dos grupos se empleó *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%; mientras que para la diferencia en la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  antes y después de la intervención se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22.

## Aspectos éticos

El diseño y conducción de la investigación se realizó de acuerdo con las directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba, así como por los principios éticos para las investigaciones en seres humanos. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital; los padres firmaron consentimiento informado.<sup>10,11</sup>

## RESULTADOS

Se incluyeron 53 RNPT que recibieron SP mediante la técnica de cateterización traqueal. Las características de los pacientes se describen en la [Tabla 1](#). Como se muestra, la mayoría recibió corticoides prenatales (66.0%), fue producto de embarazo único (71.7%), el

nacimiento fue por cesárea (73.6%), sexo masculino (66.0%) y el 56.6% tuvo puntuación de SA entre 1-3 puntos. La mediana de EG fue de 32 semanas, y de 1,630 gramos el peso al nacimiento.

En la *Tabla 2* se describen las características del procedimiento; se observa que en todos los RN la cateterización traqueal fue exitosa, y que en la mayoría se logró en un intento (56.6%). El mayor porcentaje (94.3%) recibió rescate precoz de SP, el calibre 5 Fr fue el más utilizado (79.2%).

El tratamiento de SP mediante esta técnica fue efectivo en el 79.2%; sólo 11 RN (20.8%) requirieron intubación endotraqueal y VM invasiva en las primeras 72 h; la principal causa de intubación fue la acidosis respiratoria persistente (54.5%).

La acidosis metabólica previa a la instilación (OR: 7.52), la ausencia de maduración pulmonar prenatal (OR: 4.93), y la  $\text{PaCO}_2 \geq 60$  mmHg (OR: 3.15) fueron los factores asociados al fracaso del tratamiento con SP (*Tabla 3*).

De los 42 pacientes con éxito en el tratamiento, el 92.9% solo requirió una dosis de SP y se evidenció la disminución en los requerimientos de oxígeno después de la instilación y un aumento en la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ; en la *Figura 1* se observa que el valor promedio presurfactante fue de 178.9, el cual se elevó a 305.1 seis horas posteriores a la administración, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p = 0.0001$ ). Del total, 49 RN (92.4%) sobrevivieron sin DBP a las 36 semanas.

Con relación a la seguridad del procedimiento, las principales complicaciones que se presentaron fueron desaturación de oxígeno (32.0%) y reflujo de SP a vía di-

gestiva (7.5%). Otras con menor frecuencia fueron náuseas y apnea (5.6% y 3.8%, respectivamente). Es importante señalar que todas fueron transitorias, sin que fuera necesario suspender de manera definitiva el procedimiento.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la cateterización traqueal es el método más empleado para la instilación de SP en neonatos que respiran espontáneamente con CPAP. Datos estadísticos de Alemania indican que más del 50% de los neonatos lo reciben por la técnica LISA.<sup>1,12</sup>

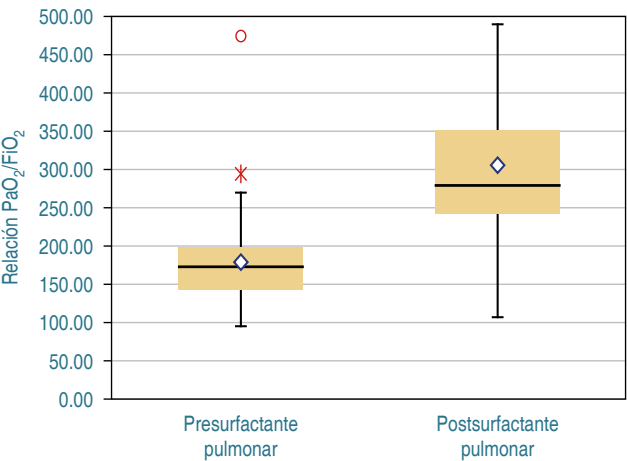


Figura 1: Comparación en la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  antes y después de la instilación del SP con técnica menos invasiva.

Tabla 3: Factores asociados al fracaso del procedimiento de administración menos invasivo de surfactante pulmonar.

Variables	Fracaso N = 11 n (%)	Éxito N = 42 n (%)	OR [IC95%]	p
Peso < 1,000 gramos	1 (9.1)	2 (4.8)	2.0 [0.16-24.32]	0.600
EG < 30 semanas	2 (18.2)	7 (16.7)	1.11 [0.19-6.29]	0.960
Sexo masculino	7 (63.6)	28 (66.7)	0.87 [0.21-3.49]	0.940
Ausencia de maduración pulmonar	7 (63.6)	11 (26.2)	4.93 [1.20-20.1]	0.020
Silverman-Anderson (4-6 puntos)	7 (63.6)	16 (38.1)	2.84 [0.71-11.27]	0.160
pH ≤ 7.20*	8 (72.7)	11 (26.2)	7.51 [1.68-33.4]	0.006
Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150^*$	4 (36.3)	15 (35.7)	1.02 [0.25-4.09]	0.930
$\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg	7 (63.6)	15 (35.7)	3.15 [0.79-12.5]	0.120
Complicaciones durante el procedimiento	5 (45.4)	15 (35.7)	1.50 [0.39-5.75]	0.640

\* Valores previos a la administración de surfactante pulmonar.  
EG = edad gestacional. IC95% = intervalo de confianza al 95%. OR = odds ratio.

Aun no existe un consenso en cuanto a la metodología de este procedimiento. Las variaciones son en cuanto al dispositivo empleado o la utilización de analgesia previo al procedimiento. Los dispositivos que se emplean con mayor frecuencia son catéteres específicamente diseñados para LISA y catéteres umbilicales de diferentes calibres (3.5-6.0 Fr), pero no hay recomendaciones para usar uno u otro.<sup>3</sup> En el presente estudio, se utilizó un catéter umbilical, de acuerdo con la técnica descrita por Dargaville,<sup>13</sup> que lo señala como una alternativa a las sondas de alimentación. Pero destacamos que no fue necesario auxiliarse de la pinza de Magill para lograr su inserción a través de las cuerdas vocales.<sup>14,15</sup> Otras investigaciones<sup>16,17</sup> que han empleado este dispositivo también reportan resultados similares; se ha descrito que un factor relacionado con el éxito de la cateterización es la rigidez del catéter. En un estudio realizado en Austria se describió que fue mayor el número de intentos fallidos de cateterización traqueal cuando se utilizaron sondas de alimentación, en comparación al catéter LISAcath® (43.8 vs. 26.7%).<sup>18</sup> Al respecto, consideramos que el empleo de un catéter umbilical puede ser mejor alternativa que la sonda de alimentación, pues estas últimas son menos rígidas y además poseen orificios laterales, los cuales pueden quedar muy cerca de la glotis, siendo un factor para la aparición de reflujo de surfactante a vía digestiva durante la instilación del SP.<sup>9</sup>

La seguridad del proceso también ha sido evaluada en múltiples ECA, señalando que se puede presentar desaturación de oxígeno, bradicardia, apnea, reflujo de SP a vía digestiva como principales complicaciones.<sup>5,13,18,19</sup> En el presente estudio, la desaturación de oxígeno fue la complicación más frecuente, pero en la mayoría de los casos fue transitoria y relacionada con la velocidad de instilación del surfactante. En un estudio canadiense<sup>20</sup> se reporta que el reflujo de SP fue la complicación más frecuente (47%); mientras que Dargaville y cols.<sup>21</sup> señalan a la bradicardia (39%) y el reflujo de surfactante como las principales.

Por otro lado, en este estudio, la ausencia de maduración pulmonar prenatal y la acidosis metabólica fueron los factores asociados al fracaso de la intervención. Esto es diferente a lo descrito previamente donde se informa que una EG < 28 semanas, proteína C reactiva  $\geq 10$  mg/dL, y dosis más bajas de surfactante se asocian con el fracaso.<sup>22</sup> Sin embargo, estas variables no las estudiamos, por lo que no se pueden establecer comparaciones.

La principal limitación de esta investigación es que se trata de un estudio sin grupo control y que solamente

fue realizado en una UCIN, por lo que muy probablemente los resultados no puedan ser reproducibles en otras poblaciones.

## CONCLUSIONES

En RN con SDR, la técnica menos invasiva para la instilación del SP mediante cateterización traqueal es un método efectivo, de fácil ejecución y con mínimas complicaciones. Se recomienda sea realizada por especialistas capacitados y en pacientes seleccionados -no graves-, a fin de que sea efectivo. Se debe considerar que esta técnica es una alternativa al método tradicional de instilación de SP a través del tubo endotraqueal, dado que siempre existirán pacientes que requieran, desde un inicio, intubación y VM invasiva.

## REFERENCIAS

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2022 Update. *Neonatology*. 2023; 120(1): 3-23. doi: 10.1159/000528914.
2. Heiring C, Hedegaard SS, Carlsen EM, Kristensen R, Breindahl N, Schmidt C et al. Less invasive surfactant administration versus Intubation-surfactant-extubation: associated with reduced mechanical ventilation in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2025; 114(8): 1868-1876. doi: 10.1111/apa.70041.
3. Hartel CH, Kribs A, Gopel W, Dargaville P, Herting E. Less invasive surfactant administration for preterm infants - State of the art. *Neonatology*. 2024; 121(5): 584-595. doi: 10.1159/000540078.
4. Mani S, Rwat M. Less invasive surfactant administration: a viewpoint. *Am J Perinatol*. 2024; 41(2): 211-227. doi: 10.1055/a-2001-9139.
5. Ambulkar H, Dassios T, Greenough A. Evaluation of methods of surfactant administration in the delivery suite? *Arch Med Sci*. 2021; 19(1): 116-121. doi: 10.5114/aoms/122644.
6. Silveira RC, Panceri C, Muñoz NP, Carvalho MB, Fraga AC, Procianny RS. Less invasive surfactant administration versus intubation -surfactant-extubation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Pediatr (Rio J)*. 2024, 100(1): 8-24. doi: 10.1016/j.jped.2023.05.008.
7. Morilla-Guzmán AA, Días-Casañas E, Tamayo-Pérez VI. Aspectos bioéticos relacionados con la administración de Surfacen® en el recién nacido pretérmino. *Rev Cubana Pediatría*. 2022; 94(3): e1799.
8. Colectivo de autores. Neonatología. Diagnóstico y tratamiento. 2da ed. La Habana, Cuba: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. pp. 95-125.
9. Martínez-Lemus O, Pérez-González JA. Administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva en neonatos. *Rev Cubana Pediatría*. 2023; 95: e4071.
10. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. 2000. Disponible en: [https://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir\\_BPC.pdf](https://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf)

11. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 2020. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
12. Herting E, Hartel C, Gopel W. Less invasive surfactant administration (LISA): changes and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(6): 655-659. doi: 10.1136/archdischild-2018-316557.
13. Dargaville P, Mason H. Surfactant administration via Thin Catheter. En: Ramasethu J, Seo S. MacDonald's Atlas of Procedures in Neonatology. 6a ed. Philadelphia: WoltersKluwer; 2020. p. 847.
14. Gopel W, Kribs A, Zielger A, Laux R, Hoehn T, Wieg C et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open label, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2011; 378(9803): 1627-1634. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0.
15. Joo HJ, Shim GH. Is less surfactant administration better than INTubation-SURfactant-Extubation for prophylactic surfactant replacement therapy? *Neonatal Med.* 2022; 29(1): 46-54. doi: 10.5385/nm.2022.29.1.46.
16. Wang XA, Chen LJ, Chen SM, Su PH, Chen JY. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for surfactant administration in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2020; 61(2): 210-215. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.11.002.
17. Bugter IAL, Janssen LCE, Kramer BW, Andriessen P, Niemark HJ. Introduction of the Less Invasive Surfactant Administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 421. doi: 10.1186/s12887-020-02325-0.
18. Krajewski P, Pomianek T, Truszkowski K, Grzyl K, Gorska M, Wielgos M. Respiratory distress syndrome in preterm infants: possible impact of surfactant application techniques. *Ginekol Pol.* 2022; 93(9): 750-755. doi: 10.5603/GP.a2021.0203.
19. Szczapa T, Hozejowski R, Krajewski P, Study Group. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-experience of a mid-sized country. *PLoSOne.* 2020; 15(7): e0235363. doi: 10.1371/journal.pone.0235363.
20. Bhattacharya S, Read B, McGovern E, da Silva O. High-volume surfactant administration using a minimally invasive technique: experience from a Canadian Neonatal Intensive Care Unit. *Paediatr Child Health.* 2019; 24(5): 313-317. doi: 10.1093/pch/pxy162.
21. Dargaville PA, Kamlin OF, Orsini F, Wang X, De Paoli AG, Kanmaz-Kutman HG et al. Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. The OPTIMIST-A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 326(24): 2478-2487. doi: 10.1001/jama.2021.21892.
22. Jansen LC, Van-Der SJ, Van-Kaam AH. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(6): F636-F642. doi: 10.1136/archdischild-2018-316258.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.



## Empiema *necessitatis*: complicación poco frecuente en niños

*Empyema necessitatis: a rare complication in children*

Andrea Jaramillo-Cerezo,\* Sara Londoño-Urrea,‡ Pamela Pérez-García,‡ Ana Manjarrez-Martínez,§ Kelly Márquez,¶ Jorge Ochoa-Gaviria,\* Andrea Parra-Buitrago\*,‡

\* Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; ‡ Clínica Las Américas Auna, Medellín;

§ Universidad del Norte, Barranquilla; ¶ Clínica Santa María del Lago, Bogotá, Colombia.

### RESUMEN

**Introducción:** el empiema *necessitatis* es una complicación infrecuente de la neumonía. Ocurre cuando el empiema del espacio pleural se extiende a tejidos blandos adyacentes, creando una fístula entre la cavidad pleural y la piel. **Descripción de dos casos:** el primer paciente era un preescolar previamente sano, con cuadro clínico de fiebre y aparición de masa en región torácica. Por estudios de imagen se llegó al diagnóstico de empiema *necessitatis*, requiriendo decorticación del lóbulo inferior izquierdo y manejo antimicrobiano. Aislamiento de *Serratia marcescens*. El segundo paciente tenía antecedente de enfermedad granulomatosa; el síntoma principal fue la aparición de masa en cara anterior y posterior de tórax. El diagnóstico fue por estudios de imagen, identificando compromiso óseo; el aislamiento fue de *Aspergillus flavus*. El tratamiento fue con drenaje y con voriconazol durante seis meses. **Conclusión:** el empiema *necessitatis* se debe tener presente en pacientes con neumonía complicada, a fin de integrar el diagnóstico y otorgar manejo oportuno.

**Palabras clave:** empiema *necessitatis*, derrame pleural, neumonía, complicaciones, niños.

### ABSTRACT

**Introduction:** empyema *necessitatis* is an uncommon complication of pneumonia. It occurs when empyema in the pleural space extends into adjacent soft tissues, creating a fistula between the pleural cavity and the skin. **Description of two cases:** the first patient was a previously healthy preschooler who presented with fever and a mass in the chest. Imaging studies led to the diagnosis of empyema *necessitatis*, requiring decortication of the left lower lobe and antimicrobial treatment. *Serratia marcescens* was isolated. The second patient had a history of granulomatous disease; the main symptom was a mass on the anterior and posterior chest. The diagnosis was made by imaging studies, which also identified bone involvement; *Aspergillus flavus* was isolated. Treatment consisted of drainage and voriconazole for six months. **Conclusion:** empyema *necessitatis* should be considered in patients with complicated pneumonia, in order to integrate the diagnosis and provide timely management.

**Keywords:** empyema *necessitatis*, pleural effusion, pneumonia, complications, children.

### INTRODUCCIÓN

El empiema *necessitatis* (en latín, “necesita o necesidad”) es una complicación poco frecuente en pacientes

con neumonía, y es más raro en población pediátrica.<sup>1</sup> Ocurre cuando el empiema (pus) pasa del espacio pleural a los tejidos blandos adyacentes, creando una fístula entre la cavidad pleural y la piel, con posterior

**Correspondencia:** Andrea Jaramillo-Cerezo. E-mail: andreajc97@gmail.com

**Citar como:** Jaramillo-Cerezo A, Londoño-Urrea S, Pérez-García P, Manjarrez-Martínez A, Márquez K, Ochoa-Gaviria J et al. Empiema *necessitatis*: complicación poco frecuente en niños. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 193-196. <https://dx.doi.org/10.35366/122099>



formación de un absceso subcutáneo, el cual usualmente se ubica en la pared torácica, anterolateral.<sup>1-3</sup>

Esta complicación fue descrita por primera vez en 1640 por Guillan De Baillon, y posteriormente por Laennec en 1849.<sup>3</sup> En 1940 se describieron 115 casos, en donde el 73% eran secundarios a infección tuberculosa.<sup>3,4</sup> Los principales agentes etiológicos descritos son las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y *Actinomyces israelii*,<sup>5,6</sup> y con menor frecuencia, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y anaerobios.<sup>6</sup>

Dado que hay pocos casos publicados en niños, el objetivo de este reporte es informar de dos pacientes que presentaron esta complicación, a fin de ampliar su conocimiento para que sirva de base en la identificación de otros casos similares.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

**Caso 1:** paciente femenina de 19 meses, sin antecedentes de importancia. Su padecimiento es de seis días de evolución con aparición en región toracoabdominal lateral izquierda de una masa indurada y dolorosa, la cual únicamente se acompañó de fiebre (máximo de 39.4°). Al examen físico: peso de 11 kg (P52) y talla de 83 cm (P60); se identificó dificultad respiratoria, así como disminución del murmullo vesicular en base pulmonar izquierda. La masa tenía dimensiones de 10 × 10 cm aproximadamente, y presentaba eritema, calor y dolor a la palpación; además se observó una

pápula blanquecina central, pero sin secreción. En los paraclínicos se detectó leucocitosis, neutrofilia (12,400 cel/μL), trombocitosis y elevación de proteína C reactiva (96 mg/L). Los hemocultivos fueron negativos.

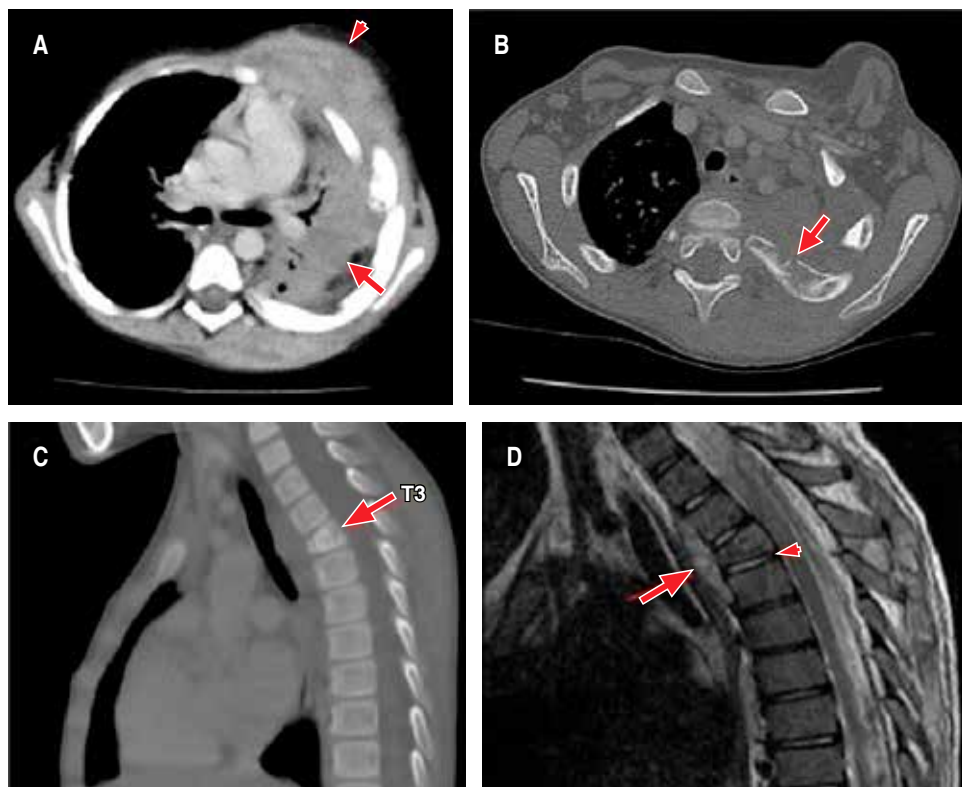
Por ecografía, la masa toracoabdominal era de apariencia líquida, heterogénea, tabicada, de bordes irregulares, sugestiva de colección de partes blandas, además se identificó derrame pleural izquierdo, con contenido particulado, que estaba adyacente a la colección. Por su parte, en la radiografía de tórax se observó opacidad de la mitad inferior del pulmón izquierdo -sugestivo de derrame pleural-, y engrosamiento de los tejidos blandos del hemitórax (Figura 1A). Mientras que en la tomografía de tórax contrastada (Figura 1B y 1C) se delimitó una colección pleural tabicada, de pared gruesa, ubicada en tercio inferior del hemitórax izquierdo, la cual tenía comunicación a tejidos blandos de la pared toracoabdominal del mismo lado. No se identificaron lesiones líticas en la pared costal. Con los hallazgos, se integró el diagnóstico de empiema *necessitatis*, iniciando manejo antimicrobiano empírico con oxacilina y clindamicina.

Al día siguiente hubo drenaje espontáneo de 200 mL de material purulento. Se realiza desbridamiento y decorticación del lóbulo inferior izquierdo, con lo cual se logra expansión pulmonar; también se decidió la resección de 2 cm de la décima costilla izquierda, por evidencia de rotura de la cortical.

El citoquímico del líquido pleural fue compatible con exudado: pH 7.43, glucosa 157 mg/dL, DHL 714 U/L, proteínas totales 3.62 g/dL, leucocitos 2,770 cel/μL. Por cultivo, se aisló *Serratia marcescens*, productora de



**Figura 1:** A) Radiografía de tórax anteroposterior. Opacidad del pulmón izquierdo que no genera signo de la silueta con el corazón, lo que evidencia su ubicación posterior en el hemitórax (flecha roja), engrosamiento de tejidos blandos de la pared torácica (cabezas de flechas). B) Tomografía contrastada de tórax. Corte axial donde se demuestra colección líquida pleural en el hemitórax izquierdo (flecha roja) y engrosamiento de los tejidos blandos de la pared torácica adyacente (cabezas de flechas, lado derecho). C) Corte en reconstrucción coronal. Colección pleural (flecha roja izquierda) y colección líquida extensa en la pared toracoabdominal izquierda (cabezas de flechas, lado derecho).

**Figura 2:**

Tomografía de tórax. **A)** Corte axial donde se demuestra consolidación con broncograma aéreo del lóbulo superior izquierdo (flecha inferior), además la masa con realce heterogéneo en la pared torácica anterior y posterior izquierda (flecha superior). **B)** Corte axial en ventana ósea con evidencia de lesiones líticas costales (flecha roja). **C)** Corte en reconstrucción sagital en ventana ósea donde se demuestra compromiso lítico de T3 con acúñamiento anterior del cuerpo vertebral (flecha roja). **D)** Resonancia magnética de columna cervicotorácica. Plano sagital potenciado en T2, masa de tejido blando prevertebral T3 (flecha izquierda) e hiperintensidad normal del disco intervertebral (flecha derecha).

cefalosporinasa, sensible a cefepime, carbapenémicos y amikacina. En conjunto con infectología se inició cefepime, además de continuar con clindamicina por la posibilidad de coinfección por *S. aureus*. El manejo antibiótico fue 21 días, obteniendo una respuesta adecuada.

**Caso 2:** paciente masculino de cinco años, quien tenía antecedente de enfermedad granulomatosa crónica, por lo que tenía tratamiento con interferón gamma y profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol de manera irregular.

El padecimiento era de tres semanas de evolución, con la identificación de una masa ubicada en la cara anterior y posterior izquierda del tórax. Su crecimiento había sido progresivo, pero sin eritema, calor local o fiebre, pero se describió pérdida de un kg de peso. Al examen físico, la masa tenía dimensiones de 8 × 6 cm en la pared torácica posterior, y de 10 × 8 cm en la parte anterior, que se encontraba dolorosa, adherida a planos profundos y de consistencia dura.

En estudios de laboratorio, había leucocitosis moderada y neutrofilia (8,600 cel/ $\mu$ L), además de anemia, trombocitosis y elevación de la proteína C reactiva (92 mg/L).

Se realizó tomografía de tórax, evidenciando zona de consolidación -sin realce- del lóbulo superior izquierdo con broncograma aéreo, sugestivo de neumonía necrosante. También se identificaron lesiones líticas en diferentes costillas del lado izquierdo, y lisis en la vértebra torácica T3, así como abscesos en región anterior y posterior del hemitórax izquierdo (*Figura 2A-2C*). Mediante imágenes de resonancia de columna cervico-torácica se demostró compromiso de los tejidos blandos prevertebrales a la altura de T3, pero descartando problemas en el disco intervertebral T3-T4 (*Figura 2D*). Con estos hallazgos se llegó al diagnóstico de espondilitis en T3, osteomielitis de costillas y neumonía necrosante con empiema *necessitatis* secundario. Se inició manejo con clindamicina.

Se realizó drenaje de material purulento de las colecciones de la pared torácica. En los cultivos hubo aislamiento de *Aspergillus flavus*. El servicio de infectología indicó manejo con voriconazol por seis meses, llegando a la curación en ese periodo.

## DISCUSIÓN

El empiema *necessitatis* es una complicación rara, pero ocurre más en población adulta con factores de riesgo,

como el consumo de alcohol, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis y bronquiectasias; al respecto, ninguno de los dos pacientes que presentamos tenía alguna de estas condiciones.<sup>1,7</sup>

Esta complicación ocurre cuando el empiema pasa a través de un espacio intercostal, originando un absceso subcutáneo y finalmente, drena a través de la piel; la localización más frecuente es en la pared torácica anterolateral.<sup>1,3</sup> Otras ubicaciones incluyen a la pared abdominal, espacio paravertebral, vértebras, esófago, bronquios, mediastino, diafragma, pericardio, flancos y retroperitoneo.<sup>3,7-9</sup>

La mayoría de los reportes en la literatura son casos aislados. Una revisión de casos publicados en 2004 encontró que los principales agentes etiológicos fueron *M. tuberculosis* (35%) y *Actinomyces* (25%). El 40% restante por *Escherichia coli*, *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.<sup>10-12</sup> *Pseudomonas aeruginosa* se ha descrito principalmente en pacientes inmunosuprimidos, en pacientes trasplantados de pulmón.<sup>12,13</sup> En la revisión de la literatura, no se identificaron otros casos reportados con *Serratia marcescens*, como se documentó en uno de los pacientes que presentamos.

Por otro lado, es mucho más raro que los casos de empiema *necessitatis* sean de etiología fúngica; esto sucedió en el otro paciente que describimos con aislamiento de *Aspergillus flavus*, quien tenía enfermedad granulomatosa crónica. Este paciente es similar a otros casos publicados con esta misma etiología, en donde se ha señalado que el cuadro clínico consiste en fiebre, masa dolorosa y hallazgos pulmonares localizados.<sup>14,15</sup>

El diagnóstico se basa en una anamnesis exhaustiva y valoración clínica con un alto índice de sospecha.<sup>16</sup> Como describe Nakamura et al,<sup>1</sup> es habitual pensar inicialmente en una infección de piel y tejidos blandos y, por tanto, son fundamentales los estudios de imagen.<sup>16</sup> La tomografía contrastada de tórax es la imagen de elección para demostrar la continuidad de la colección entre la pared torácica y el espacio pleural, lo cual es de ayuda para guiar el tratamiento, como los dos casos.<sup>16,17</sup>

Además del manejo médico, el tratamiento implica el drenaje quirúrgico del absceso, por toracoscopia y decorticación, e incluso hasta un drenaje quirúrgico amplio. La elección de la vía de acceso se individualiza según la extensión de la infección, estadio del empiema y de la experiencia del equipo quirúrgico.<sup>3,4,16</sup>

## REFERENCIAS

1. Nakamura T, Ishikawa K, Murata N, Sato K, Kitamura A, Mori N, Jinta T. Empyema necessitans caused by methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus*: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2024; 24(1): 157. doi: 10.1186/s12879-024-09062-0.
2. Bokhary H, Chaudhry S, Kanigicherla AP, Tariq K, Gooseman MR. Empyema necessitans: a rare complication of chest drains. *Cureus*. 2024; 16(9): e69931. doi: 10.7759/cureus.69931.
3. Shieba Y, Ramadan A. Empyema necessitans in a pediatric patient: a case study. *Int J Surg Case Rep*. 2023; 112: 108932. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108932.
4. Menon P, Kanojia RP, Rao KL. Empyema thoracis: surgical management in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2009; 14(3): 85-93. doi: 10.4103/0971-9261.57698.
5. Rendon A, Rendon RA, Bauerle O. Empyema *necessitatis*: unique presentation in a coccidioidomycosis case. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(8): 964-966. doi: 10.1164/rccm.201411-1973LE.
6. Akgül AG, Orki A, Orki T, Yüksel M, Arman B. Approach to empyema *necessitatis*. *World J Surg*. 2011; 35(5): 981-984. doi: 10.1007/s00268-011-1035-5.
7. Llamas-Velasco M, Domínguez I, Ovejero E, Pérez-Gala S, García-Díez A. Empyema *necessitatis* revisited. *Eur J Dermatol*. 2010; 20(1): 115-119. doi: 10.1684/ejd.2010.0809.
8. Moore FO, Berne JD, McGovern TM, Ravishankar S, Slamon NB, Hertzog JH. Empyema *necessitatis* in an infant: a rare surgical disease. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(7): e5-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.03.013.
9. Dietrich DW, Auld DB, Mermel LA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England children. *Pediatrics*. 2004; 113(4): e347-e352. doi: 10.1542/peds.113.4.e347.
10. Ellebrecht DB, Pross MMF, Schierholz S, Palade E. *Actinomyces meyeri* empyema *necessitatis*-a case report and review of the literature. *Surg J (N Y)*. 2019; 5(2): e57-e61. doi: 10.1055/s-0039-1693653.
11. Pinarli FG, Mutlu B, Celenk C, Yildiz L, Elli M, Dagdemir A, Acar S. Pulmonary actinomycosis mimicking chest wall tumor in a child. *Jpn J Infect Dis*. 2005; 58(4): 247-249.
12. Freeman AF, Ben-Ami T, Shulman ST. *Streptococcus pneumoniae* empyema *necessitatis*. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(2): 177-119. doi: 10.1097/01.inf.0000110625.41967.cc.
13. Noyes BE, Michaels MG, Kurland G, Armitage JM, Orenstein DM. *Pseudomonas cepacia* empyema *necessitatis* after lung transplantation in two patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994; 105(6): 1888-1891. doi: 10.1378/chest.105.6.1888.
14. Lampo N, Spiliopoulos A, Licker M, Tschopp JM. Management of postpneumonectomy *Aspergillus* empyema extending into the thoracic wall: a plea for radical surgery and caution when using liposomal amphotericin B. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003; 2(4): 682-684. doi: 10.1016/S1569-9293(03)00207-X.
15. Krishnan-Natesan S, Chandrasekar PH. Current and future therapeutic options in the management of invasive aspergillosis. *Drugs*. 2008; 68(3): 265-282. doi: 10.2165/00003495-.-
16. Barberis C, Florencia Veiga M, Tolosa D, Vay C, Schuarzberg P. Empiema *necessitatis* por *Campylobacter rectus*. Identificación rápida por MALDI-TOF MS. *Rev Argent Microbiol*. 2022; 54(4): 305-308. doi: 10.1016/j.ram.2022.03.001.
17. Stallworth J, Mack E, Ozimek C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* empyema *necessitatis* in an eight-month-old child. *South Med J*. 2005; 98(11): 1130-1131. doi: 10.1097/01.smj.0000182504.67855.3b.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.



## Hiperamonemia debida a deficiencia de ornitina transcarbamilasa

*Hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency*

Erick Alberto Rivera-Comparán,\* Karla Miranda-Barbachano,‡ Alan Cárdenas-Conejo,§  
Leoncio Peregrino-Bejarano,\* Gabriela Alejandra Alegría-Torres,¶ Jessie Nallely Zurita-Cruz||

\* Clínica de Errores Innatos del Metabolismo; ‡ Servicio de Gastroenterología Pediátrica; § Servicio de Genética Médica; ¶ Servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; || Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad Periférica Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

### RESUMEN

**Introducción:** la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) es el trastorno más frecuente del ciclo de la urea, con herencia ligada al cromosoma X. Se manifiesta con episodios de hiperamonemia que pueden presentarse en el periodo neonatal o de forma tardía. **Caso clínico:** lactante femenina de un año 10 meses con vómitos recurrentes, aversión a la ingestión de proteínas y episodio agudo de encefalopatía hepática asociado a infección urinaria. A su ingreso se documentó hiperamonemia (325 mg/dL), elevación de enzimas hepáticas y excreción elevada de ácido orótico en orina. El análisis molecular identificó la variante NM\_000531.6(OTC):c.541-12C>A en estado heterocigoto, no descrita previamente en la literatura. Se instauró tratamiento con benzoato de sodio, levocarnitina, arginina y restricción proteica, con evolución favorable. **Conclusión:** la deficiencia de OTC se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cuadros de encefalopatía hepática, vómitos e hiperamonemia.

**Palabras clave:** deficiencia de ornitina transcarbamilasa, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, errores innatos del metabolismo, recién nacidos, lactantes.

### ABSTRACT

**Introduction:** ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency is the most common urea cycle disorder; its inheritance pattern is X-linked. This condition manifests with episodes of hyperammonemia that can occur in the neonatal period or later in life. **Case report:** a one-year-10-month-old female infant presented with recurrent vomiting, protein aversion, and an acute episode of hepatic encephalopathy associated with a urinary tract infection. Upon admission, hyperammonemia (325 mg/dL), elevated liver enzymes, and increased orotic acid excretion in urine were documented. Molecular analysis identified the heterozygous variant NM\_000531.6(OTC):c.541-12C>A, not previously described in the literature. Treatment with sodium benzoate, levocarnitine, arginine, and protein restriction was initiated, with a favorable outcome. **Conclusion:** OTC deficiency should be considered in the differential diagnosis of patients with hepatic encephalopathy, vomiting, and hyperammonemia.

**Keywords:** ornithine transcarbamylase deficiency, urea cycle disorders, hyperammonemia, inborn errors of metabolism, newborn, infants.

**Correspondencia:** Jessie Nallely Zurita-Cruz PhD. E-mail: zuritajn@hotmail.com

**Citar como:** Rivera-Comparán EA, Miranda-Barbachano K, Cárdenas-Conejo A, Peregrino-Bejarano L, Alegría-Torres GA, Zurita-Cruz JN. Hiperamonemia debida a deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 197-201. <https://dx.doi.org/10.35366/122100>

## INTRODUCCIÓN

El ciclo de la urea es una vía final común para eliminación del exceso de nitrógeno y síntesis de arginina. Los trastornos del ciclo de la urea son un grupo específico de enfermedades metabólicas hereditarias causadas por variantes patogénicas en los genes que codifican para las cinco enzimas principales, una enzima activadora o para uno de los dos transportadores mitocondriales.<sup>1</sup> Estas enzimas incluyen carbamoilfosfato sintetasa 1 (CPS1), ornitina transcarbamilasa (OTC), argininosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa (ARG1), N-acetilglutamato sintasa (NAGS), dos transportadores ornitina/citrulina (ORNT1) y el transportador glutamato/aspartato (CITRIN).<sup>2</sup>

La incidencia global de los trastornos del ciclo de la urea se ha estimado en 1 por cada 35,000 recién nacidos (RN) vivos. La deficiencia de OTC es la alteración más frecuente, con una incidencia de 1 en 56,500 y está causada por variantes patogénicas que originan pérdida de función del gen *OTC* ubicado en Xp11.4 con un modelo de herencia ligado a cromosoma X.<sup>3</sup> El grado de deficiencia de la actividad enzimática de la OTC condiciona la presentación clínica, que puede ser desde la forma grave de inicio temprano en RN del sexo masculino. Aunque más esporádicos, hay casos reportados en mujeres.

En general, las manifestaciones clínicas dependen de la edad de aparición; en la etapa neonatal, los pacientes presentan letargo, falla para crecer, vómitos recurrentes y coma. En la manifestación tardía predominan los síntomas neurológicos con alteración del estado de conciencia, insuficiencia hepática, hipotonía, ataxia y regresión neurológica.<sup>4</sup>

Presentamos a un paciente con deficiencia de OTC con confirmación molecular, ya que, hasta donde sabemos, no se han reportado casos en México, pero además esperamos que su concomitancia contribuya para propiciar el reconocimiento de este diagnóstico en casos similares.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de un año 10 meses originaria de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Producto de la gesta 2, embarazo gemelar. Hermano gemelo dicigótico sano. Otro hermano de ocho años, aparentemente sano. En cuanto a su alimentación, recibió seno materno y fórmula hasta los seis meses, posteriormente inició alimentación complementaria, y fue integrada a la dieta familiar a los 18 meses. Como antecedentes, se describe que tenía

vómito de manera intermitente desde los tres meses de vida, con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico y alergia a proteína de leche de vaca, tratada con cambios de fórmula láctea, pero sin mejoría. También los padres señalaron que no le gustaba la carne y los alimentos ricos en proteínas, pero que tenía avidez por líquidos con alto contenido de azúcar. Un mes antes del padecimiento, recibió vacunación.

Iniició el padecimiento a los 18 meses de edad, con vómito en seis ocasiones y dolor abdominal: se documentó pielonefritis por *E. coli* y fue tratada con ceftriaxona. Un mes después, tras una caída de su propia altura, presenta somnolencia y falta de respuesta a estímulos externos, descartando traumatismo craneoencefálico. Pero en estudios de laboratorio se identificó elevación de aspartato aminotransferasa (AST) 929 UI/L (normal 12-50 UI/L), alanina aminotransferasa (ALT) 876 UI/L (normal 10-40 UI/L), deshidrogenasa láctica (DHL) 773 U/L (normal  $\leq$  220 U/L), conservando valores de bilirrubina total (BT) dentro de lo normal: 0.7 mg/dL. Se sospechó que tenía insuficiencia hepática, por lo que fue trasladada a un hospital de tercer nivel de atención.

A su llegada a nuestra unidad, se identificaron datos clínicos de encefalopatía hepática, como alteración del ciclo sueño-vigilia e irritabilidad. Se tomaron nuevos estudios de laboratorio, documentando hiperamonemia 325 mg/dL (normal 11.2-48.2 mg/dL), hipoglucemia, elevación de AST 178 UI/L, ALT 634 UI/L. Bilirrubinas normales, lo mismo que los tiempos de coagulación. Se procedió a realizar otros estudios, descartando hepatitis B, C, citomegalovirus, toxoplasmosis y virus de inmunodeficiencia humana. La tomografía de cráneo fue normal. Por electroencefalograma se identificaron descargas epileptiformes, por lo que se inició tratamiento con benzoato de sodio, levocarnitina, además de aporte elevado de glucosa ( $\geq$  7 mg/kg/min).

Los datos clínicos y de laboratorio hicieron sospechar de trastorno del ciclo de la urea, por lo cual se midieron los niveles de arginina, citrulina y glutamina, pero fueron normales. Sin embargo, los ácidos orgánicos en orina mostraron elevación de ácido orótico y fenilacetilglicina, que orientó hacia el diagnóstico del defecto del ciclo de la urea por deficiencia de OTC. Se procedió a realizar análisis molecular mediante secuenciación de nueva generación (NGS) de un panel de genes relacionados a los trastornos del ciclo de la urea, reportando la variante génica: NM\_000531.6(OTC):c.541-12C>A en estado heterocigoto.

Al confirmarse el diagnóstico, se continuó con benzoato de sodio 250 mg/kg/día, levocarnitina 250 mg/

kg/día y arginina 250 mg/kg/día, así como dieta con restricción de proteínas a 1.5 g/kg/día.

Durante más de tres años que se ha mantenido en vigilancia, con evolución satisfactoria, sin descompensación. Los padres informan que no tiene vómitos ni ataxia, y que presenta ocasionalmente irritabilidad relacionada a transgresiones en la dieta. Por último, señalamos que se buscó la variante genética en el hermano gemelo, siendo negativa; no se realizó estudio genético a los padres.

## DISCUSIÓN

El déficit de OTC es la deficiencia enzimática más frecuente de los trastornos del ciclo de la urea, representando aproximadamente el 50-60% del total de los casos de este grupo de errores innatos del metabolismo. Batshaw y cols., reportaron una de las series más extensas de pacientes con trastorno del ciclo de la urea; de los 614 pacientes descritos, 367 correspondían a deficiencia de OTC (59.8%).<sup>5</sup>

Esta enfermedad es causada por variantes patogénicas en el gen *OTC* ubicado en Xp11.4, el cual codifica para la enzima OTC cuya función principal es catalizar la conversión del aminoácido ornitina y carbamoil fosfato a citrulina, tanto a nivel hepático como intestinal.<sup>4</sup>

El diagnóstico clínico y bioquímico se sospecha en cualquier individuo con sintomatología sugestiva, y por la elevación de amonio, glutamina y alanina en sangre, aumento de ácido orótico en orina, además de disminución en la citrulina plasmática.<sup>6</sup> La confirmación del diagnóstico se puede realizar con la medición de la actividad enzimática en hígado, o bien, mediante análisis molecular del gen *OTC*.<sup>4</sup>

Por el tipo de herencia ligada al X son pocos los casos clínicos descritos en mujeres con una forma de inicio neonatal.<sup>7</sup> Batshaw y cols., a partir de una cohorte de 260 individuos afectados, señalan que 42 varones y cinco mujeres presentaron una forma de inicio neonatal. El resto correspondió a forma de inicio tardío, con predominio del sexo femenino.<sup>5</sup>

Las variantes patogénicas en *OTC* causales de este trastorno del ciclo de la urea, en general, pueden tener correlación genotipo-fenotipo. Por ejemplo, variantes de sentido equivocado o erróneo (*missense*) que afectan el dominio catalítico, al de unión a sustrato y al de plegamiento de la proteína, alteran gravemente la actividad enzimática causando una forma de inicio neonatal en varones, pero se mantiene cierto valor residual de la función de la proteína. Esto se distingue de aquellas mutaciones que causan déficit absoluto de la actividad

de OTC, como las variantes sin sentido (*nonsense*), corrimiento de marco de lectura (*frameshift*) y las que son de un sólo nucleótido en sitios canónicos intrónicos de *splicing*, los cuales representan formas clínicas graves de inicio neonatal en varones, y en etapa de lactantes en femeninos, como la paciente de este reporte.<sup>8,9</sup> Las mujeres heterocigotas podrían desarrollar sintomatología tanto de manera temprana como tardía en su vida, dependiendo de una inactivación sesgada del cromosoma X en los hepatocitos, ya sea silenciando al cromosoma X que alberga la mutación o al que porta el alelo silvestre respectivamente.<sup>9,10</sup>

En mujeres heterocigotas para una variante patogénica -como nuestra paciente-, el cuadro clínico es muy variable, desde asintomáticas hasta la presencia de crisis de hiperamonemia. Normalmente, las pacientes son asintomáticas y sin alteraciones bioquímicas, pero en periodos de estrés (como ingesta elevada de proteínas, infecciones, cirugías) es probable detectar hiperamonemia y excreción de ácido orótico en orina.<sup>4,11,12</sup> Batshaw y cols., en 128 pacientes con trastornos del ciclo de la urea describieron 413 eventos de descompensación. El promedio fue un evento de hiperamonemia por paciente por año, y el 33% de los eventos fue precipitado por infección, principalmente del tracto respiratorio.<sup>5</sup> Brassier y cols., describieron que cambios en la dieta (45%) y las infecciones (30%) fueron causas de descompensación, y los menos frecuentes, intervenciones quirúrgicas, tratamiento con valproato de sodio y la vacunación.<sup>4</sup> En el caso de nuestra paciente, suponemos que la crisis inicial se desencadenó posterior a una infección de tracto urinario, además de tener antecedente de aplicación reciente de vacuna pentavalente.

Un punto que deseamos destacar es la hiperamonemia. En pacientes en terapia intensiva, las principales causas son insuficiencia hepática (64%), trastornos del ciclo de la urea (23%), así como tóxicos y medicamentos (13%).<sup>13</sup> En nuestro país, en 72 casos de hiperamonemia en edad pediátrica, 12 pacientes se diagnosticaron con un trastorno del ciclo de la urea, pero sin especificar la enzima afectada.<sup>14</sup> Durante la evaluación inicial de los pacientes con hiperamonemia debe realizarse medición de gases sanguíneos, electrolitos séricos, cálculo de anión gap, cetonuria, glucosa, ácido láctico, pruebas de funcionamiento hepático, valores de aminoácidos en sangre, acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina.<sup>12</sup> Dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con hiperamonemia y datos de encefalopatía se debe considerar a las acidemias orgánicas.<sup>15</sup> En presencia de acidosis, anión gap > 20 mmol/L y bicarbonato bajo se debe pensar en primera instancia en acidemias

orgánicas; mientras que en caso de alcalosis y anión gap normal, la sospecha inicial es de un trastorno del ciclo de la urea.<sup>16</sup> En el paciente que reportamos, los niveles de amonio son más bajos que lo descrito en otras series de pacientes con deficiencia de OTC (*Tabla 1*). La posible explicación es porque la medición de amonio se realizó días después del inicio de la sintomatología.

El tratamiento de las crisis de hiperamonemia consiste en retirar el aporte de proteína durante 24-48 h. Mantener un aporte alto de glucosa, para evitar mayor catabolismo, mediante infusión de glucosa intravenosa (8-10 mg/kg/min). El uso de lípidos intravenosos 1-2 g/kg/día ayuda a proporcionar el aporte energético adecuado. Por su parte, el benzoato de sodio permite la eliminación de amonio a través de la vía urinaria en forma de hipurato. Mientras que la administración de L-arginina y L-citrulina favorecen a la eliminación de amonio. El aporte proteico puede reintroducirse cuando el amonio se encuentre por debajo de 100 µmol/L.<sup>12</sup>

En México existe escasa información sobre este tipo de padecimientos. En 2006, Andrade describe a un paciente masculino que inició a los 12 días con movimientos clónicos del hemicuerpo izquierdo, hiperamonemia (1,256 µmol/L), valores de citrulina bajos y de ácido orótico en orina elevado, realizándose el diagnóstico clínico de deficiencia de OTC.<sup>17</sup> En 2014, Ibarra González y colaboradores describen ocho pacientes con deficiencia de OTC, pero sin precisar sus características clínicas ni bioquímicas.<sup>18</sup>

La variante génica NM\_000531.6(*OTC*):c.541-12C>A en estado heterocigoto se interpreta como una transversión de una citosina por adenina que ocurre en el intrón 5 del gen *OTC*, específicamente a 12 nu-

cleótidos de distancia de la posición 541 en el exón 6. Esto no genera cambio específico en la secuencia de aminoácidos de *OTC*, pero afecta el procesamiento del ARN mensajero. Esta variante intrónica en *OTC* está catalogada como variante de significado incierto (VUS) por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG), pero los predictores *in silico*, la catalogan deletérea. Hasta nuestro conocimiento este es el primer informe, a nivel mundial, de esta variante en el intrón 5 de *OTC* con hiperamonemia y elevación de ácido orótico urinario en un lactante del sexo femenino.

REFERENCIAS

1. Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Haberle J, Angaroni CJ, Bezard M, Guelbert N et al. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 203. doi: 10.1186/s13023-019-1177-3.

2. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 32. doi: 10.1186/1750-1172-7-32.

3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(1-2): 179-180. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.

4. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 58. doi: 10.1186/s13023-015-0266-1.

5. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014; 113(1-2): 127-130. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.001.

6. Herráiz-Gastesi G, Jiménez OE, Blasco Pérez-Aramendía MJ, Martínez Raposo-Piedrafitá MC, Cebollada-Gracia AD, Lloris-Moraleja A. Déficit de ornitina transcarbamilasa. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(2): e94-e97. doi: 10.5546/aap.2015.e94.

7. Hartung B, Temme O, Neuen-Jacob E, Ritz-Timme S, Hinderhofer K, Daldrup T. Ornithine transcarbamylase deficiency of a male newborn with fatal outcome. *Int J Legal Med.* 2016; 130(3): 783-785. doi: 10.1007/s00414-015-1311-2.

8. Couchet M, Breuillard C, Corne C, Rendu J, Morio B, Schlattner U, Moinard C. Ornithine transcarbamylase - From structure to metabolism: an update. *Front Physiol.* 2021; 12: 748249. doi: 10.3389/fphys.2021.748249.

9. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update. *J Genet Genomics.* 2015; 42(5): 181-194. doi: 10.1016/j.jgg.2015.04.003.

10. McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet.* 2000; 93(4): 313-319. doi: 10.1002/1096-8628(20000814)93:4<313::aid-ajmg11>3.0.co;2-m.

11. Gobin-Limballe S, Ottolenghi C, Reyat F, Arnoux JB, Magen M, Simon M et al. OTC deficiency in females: phenotype-genotype correlation based on a 130-family cohort. *J Inher Metab Dis.* 2021; 44(5): 1235-1247. doi: 10.1002/jimd.12404.

Tabla 1: Valores bioquímicos descritos en pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, al debut.

	Brassier (2015) <sup>4</sup>	Silvera (2019) <sup>1</sup>	Rivera (2025)
Amonio (µmol/L)	500	778.1	325.50
Glutamina (µmol/L)	1,000	2,065.44	479.74
Citrulina (µmol/L)	15	14.6	Normal (cualitativo)
Ácido orótico en orina (µmol/µmol creat)	500	—	Muy elevado (cualitativo)

12. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Jouvett P. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. *Hepat Med*. 2018; 10: 105-115. doi: 10.2147/HMER.S140711.
13. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G et al. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol*. 2012; 56(1): 123-128. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.021.
14. Jiménez PM, Ibarra GI, Fernández LC, Ruiz GM, Vela AM. Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. *Acta Pediatr Mex*. 2013; 34(5): 268-274. doi: 10.18233/APM34No5pp268-274
15. González-Chávez JL, Hernández-Vargas O, Brenes-Guzmán S, González-Chávez SA.. Hipotonía e hiperamonemia para el diagnóstico oportuno de errores innatos del metabolismo. *Rev Mex Pediatr*. 2022; 89(1): 5-11. doi:10.35366/106853.
16. Haberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidemias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 219. doi: 10.1186/s13023-018-0963-7.
17. Andrade R, García A, De la Cruz A, Arteche M, Machado A. Encefalopatía epiléptica neonatal, estudio clínico, neurofisiológico y anatomopatológico. *Rev Mex Neuroci*. 2006; 7(5): 405-408.
18. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(5): 310-316. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.09.003.



## Tendencia de la mortalidad infantil en México en las últimas décadas

*Trends in infant mortality in Mexico in recent decades*

Aldo Fernando Coria-Gachuz,\* Miguel Ángel Villasís-Keever\*

\* Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

### RESUMEN

La tasa de mortalidad infantil es un indicador global de salud, el cual se construye con el número de defunciones de niños menores de un año, dividido entre el total de fallecimientos que ocurrieron en un año calendario. En esta revisión, se analiza la evolución de la mortalidad infantil en México desde el siglo XIX hasta la actualidad, identificando tanto los cambios en su magnitud como en las causas de muerte a lo largo del tiempo, donde se incluyen las diferencias en la mortalidad neonatal y la postneonatal. En las primeras décadas del siglo XX la mortalidad en México tuvo un incremento gradual, pero alrededor de los años de 1970, ha tenido una tendencia sostenida a disminuir, pasando de ser de aproximadamente el 30% a menos de 3%. Lo anterior se relaciona con que las causas de muerte se han modificado significativamente, observando que las enfermedades infecciosas han sido desplazadas principalmente por problemas perinatales y malformaciones congénitas.

**Palabras clave:** mortalidad, tasa de mortalidad, recién nacidos, lactantes, causas.

### ABSTRACT

The infant mortality rate is a global health indicator, calculated by dividing the number of deaths of children under one year of age by the total number of deaths occurring in a calendar year. This review analyzes the evolution of infant mortality in Mexico from the 19<sup>th</sup> century to the present, identifying changes in both its magnitude and causes of death overtime, including differences in neonatal and post-neonatal mortality. In the first decades of the 20<sup>th</sup> century, mortality in Mexico gradually increased, but since around 1970, it has shown a sustained downward trend, decreasing from approximately 30% to less than 3%. This is because the causes of death have changed significantly, with infectious diseases being largely replaced by perinatal conditions and congenital malformations.

**Keywords:** mortality, mortality rate, newborns, infants, causes.

### Abreviatura:

INEGI = Instituto Nacional de Estadística y Geografía

### INTRODUCCIÓN

La muerte es la culminación de la vida, un fenómeno individual e inevitable, compartido por todos los seres

vivos, aunque incierto en cuanto a cuándo y cómo ha de ocurrir.<sup>1</sup> Según el diccionario de la lengua española de la Real Academia Española, mortalidad se define como: “Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada”.<sup>2</sup> Esta definición pone de manifiesto que se trata de un concepto poblacional, a diferencia de

**Correspondencia:** Dr. Miguel Ángel Villasís-Keever. E-mail: miguel.villasis@gmail.com

**Citar como:** Coria-Gachuz AF, Villasís-Keever MÁ. Tendencia de la mortalidad infantil en México en las últimas décadas. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(5): 202-206. <https://dx.doi.org/10.35366/122101>

muerte o defunción, que constituyen características individuales. La tasa de mortalidad resulta de dividir el número de fallecimientos de una población, en un periodo determinado, entre el total de la población. Habitualmente, el valor que se obtiene se multiplica por 1,000, a fin de reflejar la tasa por cada 1,000 habitantes de la población objetivo, pero también es de utilidad para comparar con otras poblaciones.<sup>2,3</sup>

Los datos para construir la tasa de mortalidad se basan en el registro que se realiza de cada una de las defunciones; este registro tiene como objetivo generar y difundir la información sobre el fenómeno de la mortalidad en un país o estado, para conocer su magnitud, tendencias y sus características, pudiendo evaluar diferentes ámbitos geográficos. Lo anterior ayuda a la planeación de los programas de salud pública, ya que se consigue identificar patrones de enfermedad, desigualdades sociales, la eficacia de las políticas públicas en materia de salud, entre otras.<sup>4</sup> Además de la distribución geográfica, las tasas de mortalidad se estratifican en otras categorías, como niños, adultos, materna, perinatal, lo cual permite identificar susceptibilidades o exposiciones específicas de cada grupo dentro de una población.<sup>3</sup>

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) es el organismo responsable de recopilar y publicar la información relacionada con las defunciones registradas en el país. Este instituto proporciona datos sobre el total de muertes, incluyendo características demográficas, los cuales se difunden anualmente mediante vías oficiales. Por ejemplo, se dispone de la información, desglosada por edad: < 1 año, de 1 a 4 años, de 5 a 9, de 10 a 14, 15 a 24, 25 a 34, 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64, así como de 65 años y más.<sup>4</sup>

En el grupo de niños y adolescentes, es de suma importancia la tasa de mortalidad infantil, ya que es un indicador de salud, el cual mide el número de defunciones de niños menores de un año de edad, dividido entre el total de fallecimientos que ocurrieron en un año. A su vez, para dar mayor especificidad, la mortalidad infantil se desglosa en **mortalidad neonatal** (defunciones de niños menores de 28 días) y **mortalidad postneonatal** (defunciones después de los 28 días hasta cumplir el año de vida). Estas dos categorías obedecen a diferenciales reales de las causas de muerte; en general, en los recién nacidos éstas se vinculan con enfermedades congénitas, prematuridad y problemas relacionados con el parto. Mientras que las causas de muerte en etapa postneonatal dependen principalmente de factores exógenos, relacionados con

el medio ambiente en el cual el niño se desarrolla, como las infecciones y los accidentes.<sup>5</sup>

El objetivo de esta revisión es analizar la evolución de la mortalidad infantil en México desde el siglo XIX hasta la actualidad, identificando tanto los cambios en su magnitud y las causas de muerte a lo largo del tiempo, pero se hace énfasis en las diferencias en la mortalidad neonatal y la postneonatal.

## EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD INFANTIL EN MÉXICO

México estableció su primer registro formal de mortalidad en 1893, con la publicación del Anuario Estadístico de la República Mexicana.<sup>4,6</sup> Este documento representó el primer esfuerzo oficial por cuantificar la mortalidad, registrando 69,000 defunciones en menores de un año. Para 1922, se registraron 99,783 defunciones en ese mismo grupo de edad, lo que evidenció un aumento importante en comparación con el registro anterior.<sup>6</sup> La tendencia ascendente continuó durante los siguientes años: en 1930 hubo 107,911 defunciones, en 1940 el número fue de 110,039, y para 1950 se registraron 113,032 muertes.<sup>7</sup>

La *Figura 1* muestra la evolución de la mortalidad infantil en México entre 1960 y 2023. Para su construcción se tomaron en cuenta los datos de los reportes históricos de estadísticas vitales, nacimientos y defunciones, recopilados por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, así como de los registros del INEGI.<sup>7-9</sup> Con el propósito de brindar un panorama general de la evolución de la mortalidad infantil, se decidió solamente incluir la información de las defunciones de ocho años específicos; como se puede observar, las barras corresponden al número total de fallecimientos, mientras que las defunciones en menores de un año se muestran en color amarillo. Por su parte, la línea de color verde indica la proporción de muertes en menores de un año, respecto al total nacional.

Los datos expuestos indican que la tendencia ascendente de la mortalidad infantil —que ya se señaló—, alcanzó su punto máximo en el año de 1970, con 146,028 muertes, equivalentes al 30.1% de todas las defunciones a nivel nacional. Pero a partir del año de 1980 es evidente la reducción sostenida, tanto en número absoluto como en su proporción respecto al total de defunciones. Es decir, en poco más de 40 años, el cambio fue de casi 20 puntos porcentuales, pasando de 21.5% en 1980, a 2.4% para el año 2023.

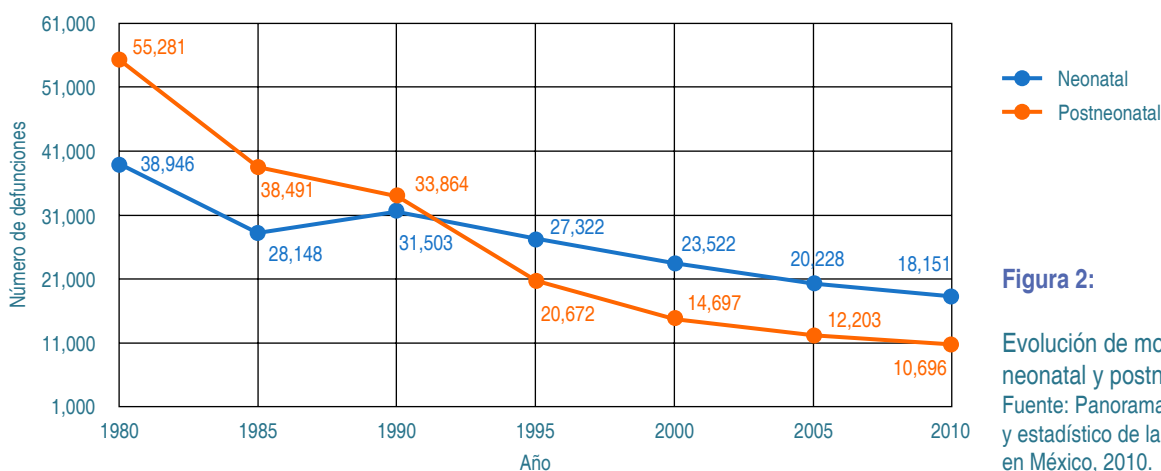
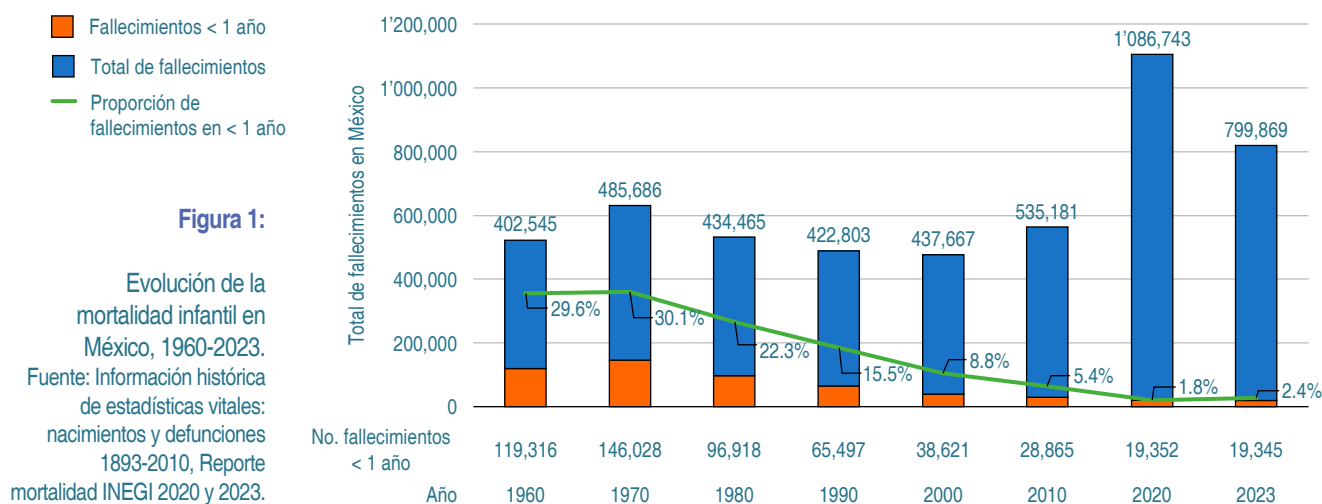
## MORTALIDAD NEONATAL Y POSTNEONATAL A TRAVÉS DEL TIEMPO

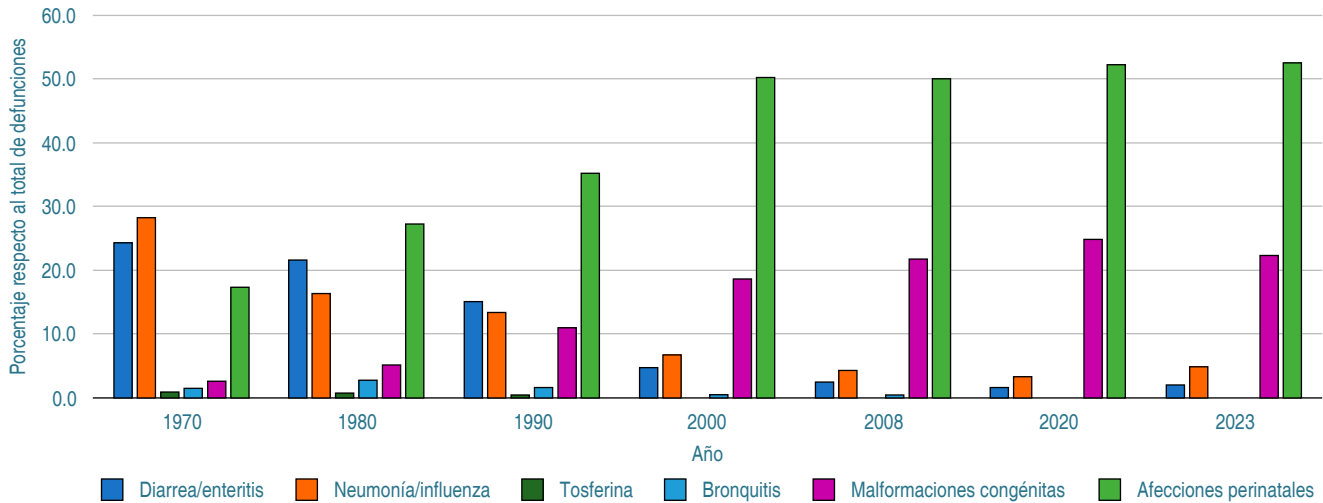
Es necesario diferenciar la mortalidad de los niños menores de un año, entre el grupo de recién nacidos y los mayores de un mes, ya que sus causas son muy distintas, lo cual ayuda a profundizar en el conocimiento del fenómeno, lo que, entre otras cosas, permite diseñar políticas de salud más precisas, para hacerlas más efectivas.<sup>10</sup>

La *Figura 2* muestra la tendencia de la mortalidad neonatal y postneonatal en México entre 1980 y 2010. Los datos provienen del Reporte Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010, elaborado con información de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) y de la Secretaría de Salud. En el

gráfico, las defunciones neonatales se representan en color azul, mientras que las defunciones postneonatales aparecen en color naranja. Es importante aclarar que, en algunos años, el número total de defunciones no es el mismo de la *Figura 1*, ya que no había información suficiente para determinar la edad a la que ocurrió la muerte, ya sea neonatal o postneonatal.

Como se observa, en el año 1980 en México se registraron más de 55 mil defunciones postneonatales y cerca de 39 mil neonatales, lo que evidencia predominio del primer grupo. Sin embargo, a partir de la década de 1990 se observa un cambio significativo en esta tendencia, aproximadamente para ese momento, el número de fallecimientos fue igual en los dos grupos, mientras que para 1995 el número de muertes neonatales ( $n = 27,322$ ) superó a las del periodo postnatal ( $n = 20,672$ ), manteniendo la diferencia en 2000, 2005 y 2010.





**Figura 3:** Causas de mortalidad infantil en México, 1970-2023.

Fuente: Información histórica de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones 1893-2010, Reporte mortalidad INEGI 2020 y 2023.

### CAUSAS DE MORTALIDAD INFANTIL EN MÉXICO, 1970-2023

La identificación de las causas específicas de mortalidad infantil es indispensable para comprender los cambios en las tendencias descritas anteriormente.<sup>10</sup> La *Figura 3* ilustra la evolución de las principales causas de mortalidad infantil en México, entre 1970 y 2023. El gráfico se elaboró a partir de los registros históricos de estadísticas vitales, nacimientos y defunciones, recopilados por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud y reportes del INEGI.<sup>7-9</sup> En general, en esos registros se incluyen las 20 causas más frecuentes de mortalidad infantil de cada año; sin embargo, para los propósitos de este artículo, solamente se informan las seis más frecuentes, lo cual representa alrededor del 75% del total de decesos. Los resultados se expresan en porcentajes, es decir, la proporción de defunciones por causa, respecto al total de defunciones en niños menores de un año. Además, es conveniente señalar que las afecciones perinatales corresponden a las muertes ocurridas desde la semana 22 de gestación hasta los primeros siete días de vida.

En la *Figura 3* se observa que en 1970 las enfermedades infecciosas (neumonía y diarrea) constituían las principales causas de mortalidad infantil, representando el 28.3 y 24.3% de las defunciones, respectivamente. Sin embargo, para 1980 se evidencia una disminución en estas causas, pero con un aumento significativo en las afecciones perinatales (vinculadas principalmente al

**Tabla 1:** Principales causas de mortalidad en niños menores de un año, 2020 y 2023.

Año	Causas mortalidad	Número de defunciones
2020	1. Afecciones periodo perinatal	10,120
	2. Malformaciones congénitas	4,806
	3. Influenza y neumonía	647
	4. Accidentes	455
	5. Enfermedades infecciosas intestinales	315
	6. Septicemia	282
	7. COVID-19	208
	8. Enfermedades del corazón	128
	9. Desnutrición y otras deficiencias nutricionales	115
	10. Eventos de intención no determinada	84
2023	Otras	2,192
	Total	19,352
	1. Afecciones periodo perinatal	10,169
	2. Malformaciones congénitas	4,325
	3. Influenza y neumonía	946
	4. Accidentes	656
	5. Enfermedades infecciosas intestinales	388
	6. Septicemia	307
	7. Enfermedades del corazón	142
	8. Desnutrición y otras deficiencias nutricionales	103
	9. Eventos cerebrovasculares	101
2023	10. Infecciones respiratorias agudas	84
	Otras	2,124
	Total	19,345

parto pretérmino, la asfisia perinatal y el traumatismo obstétrico), las cuales ocuparon el primer lugar, con 27.2%. Para los siguientes años, el patrón fue similar, con disminución de las enfermedades infecciosas, siendo reemplazadas por condiciones perinatales, pero además es notable el incremento progresivo de las malformaciones congénitas, como causa de muerte. En 1990, las afecciones perinatales representaron el 35.2%, y las malformaciones congénitas el 10.9%; mientras que para el año 2000, las proporciones fueron del 50 y 21%, respectivamente.

Por último, la *Tabla 1* presenta los datos precisos y más recientes (2020 y 2023) de las 10 principales causas de muerte en niños menores de un año registradas en el INEGI.<sup>8,11</sup> Como se observa, es claro el predominio de las enfermedades no transmisibles, particularmente las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas, y que únicamente cuatro corresponden al grupo de enfermedades infecciosas. Como se muestra en estos registros, dentro de las afecciones perinatales predominan las enfermedades asociadas con dificultad respiratoria del recién nacido, responsables de alrededor de 38% de las defunciones y, en el caso de las malformaciones congénitas, las de mayor frecuencia corresponden a las cardiovasculares, representando más del 50%.

En conclusión, con la información disponible se puede establecer que en los últimos 50 años la tasa de mortalidad infantil en México ha tenido una tendencia a la disminución, lo cual muy probablemente está asociado con las mejoras de las condiciones económicas, de salud y de educación de la población.

## REFERENCIAS

1. Oviedo SSJ, Parra FFM, Marquina VM. La muerte y el duelo. *Enferm Glob*. 2009; (15): 1-9. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412009000100015&lng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412009000100015&lng=es)
2. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad [Internet]. Washington (DC): OPS; 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34492/9789275319819-spa.pdf?sequence=7>
3. Hernandez JBR, Kim PY. Epidemiology morbidity and mortality. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547668/>
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de defunciones registradas (EDR). México: INEGI; 2025. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/edr/>
5. Perdigón-Villaseñor G, Fernández-Cantón SB. La mortalidad neonatal y postneonatal en México, 1980-2005. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008; 65(5): 412-414.
6. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/Secretaría de Salud. Información histórica de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones 1893-2010 [Internet]. México: 2011. Disponible en: [https://www.saludnlgob.mx/drupal/sites/default/files/I\\_HISTO\\_DE\\_ESTA\\_V\\_NAC\\_Y\\_DEFU\\_1893\\_2010.pdf](https://www.saludnlgob.mx/drupal/sites/default/files/I_HISTO_DE_ESTA_V_NAC_Y_DEFU_1893_2010.pdf)
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Nota técnica: Estadística de defunciones registradas 2020 [Internet]. 2021. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones\\_registradas\\_2020\\_nota\\_tecnica.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registradas_2020_nota_tecnica.pdf)
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadística de defunciones registradas 2023 [Internet]. México: 2024. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023\\_Dtivas.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_Dtivas.pdf)
9. Aguirre A. La mortalidad infantil y la mortalidad materna en el siglo XXI. *Pap Poblac*. 2009; 15(61): 75-99.
10. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/Secretaría de Salud. Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México 2010 [Internet]. México: 2012. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267597/Mortalidad\\_2010.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267597/Mortalidad_2010.pdf)
11. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/Secretaría de Salud. Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad por causas sujetas a vigilancia epidemiológica en México, 2015 [Internet]. México: 2018. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/307006/Mortalidad\\_2015.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/307006/Mortalidad_2015.pdf)

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.



La **Revista Mexicana de Pediatría** es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría (SMP) y publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos en pediatría, puericultura y áreas del conocimiento de la salud de niños y adolescentes. Para la publicación de los manuscritos enviados, existe un proceso de evaluación por pares. Los manuscritos que se evalúan son: artículos originales, artículos de revisión, historia de la Pediatría, informes de casos clínicos, imágenes en pediatría y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: [www.medigraphic.com/requisitos](http://www.medigraphic.com/requisitos)

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no deberán ser sometidos a otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Sociedad Mexicana de Pediatría, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes (como revistas, libros o sitios de Internet), completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema, pero sólo se admitirán los manuscritos presentados que sigan cabalmente los requerimientos que se solicitan más adelante. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, Rechazado.

Los artículos deberán enviarse a la **Revista Mexicana de Pediatría**, a través del editor en línea disponible en <https://revision.medigraphic.com/RevisionPediatría>

En este sitio y mediante la comunicación directa (correo electrónico), el autor podrá informarse sobre el estado de su manuscrito durante fases del proceso: recepción, evaluación y dictamen.

**1. Artículo original:** Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos o del diseño del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas.
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés. Máximo 250 palabras. Al final agregar de 3 a 6 palabras clave y key words.
- c) **Introducción:** Describe los estudios, de manera sucinta, pertinentes para entender el objetivo del trabajo, mismo que se DEBE incluir al final de la introducción.
- d) **Material y métodos:** Explicación a detalle sobre cómo se desarrolló la investigación, a fin que el estudio pueda ser reproducible. Deberá incluir el diseño del estudio, los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, las variables en estudio, la forma en que se recolectaron los datos, así como una sección de análisis estadístico. Es indispensable agregar los aspectos éticos de la investigación, incluyendo por lo menos, la autorización por parte de comités y solicitud de participación mediante consentimiento informado.
- e) **Resultados:** De acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados. Sin hacer comentarios. Si hay tablas de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura. Tanto tablas como figuras deben estar comentadas en el cuerpo del manuscrito.
- f) **Discusión:** Apoyada en bibliografía actualizada y los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Reconocimientos:** En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos,

fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

- i) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras y Tablas: 5-7 máximo.

**2. Caso clínico:** (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos.
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir objetivo de la presentación, descripción del caso y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y key words.
- c) **Introducción:** Describir la enfermedad o causa atribuible. Incluir reportes de casos similares al que se presenta, de preferencia de autores latinoamericanos. Señalar el objetivo (por ser caso inédito, variante(s) extraordinaria de enfermedades conocidas, o bien, de educación cuando es similar a otros reportados) de la presentación del caso clínico.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros deben ser enviados en archivos independientes aparte.
- e) **Discusión:** Se deberá hacer un análisis del caso(s) presentado(s), apoyado en bibliografía reciente que presente casos similares, para entender la relevancia de su presentación.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

**3. Artículo de revisión:** Se admitirán para evaluación aquéllos que sean relevantes para la práctica pediátrica.

- a) **Título:** Especificar claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** en español y en inglés, con palabras clave y key words.
- c) **Introducción:** Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Cuerpo del texto:** En esta sección se deberá desarrollar el tema; si se considera necesario se puede agregar subtítulos, así como tablas y figuras.
- e) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto, mínimo 15 citas y máximo 40.
- f) **Número de cuartillas:** 10 máximo.

**4. Imágenes en Pediatría y cartas al editor:** Esta sección no tiene un formato especial. Máximo 2 cuartillas con 5 referencias bibliográficas, como máximo. Cada una de las imágenes debe incluir una descripción detallada de lo que se presenta.

**5. Artículo de historia de la Pediatría:** Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina, pero relacionado específicamente a la práctica de la Pediatría. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

**Nota importante: Imágenes, figuras o diagramas tomados de otras fuentes.** Si los autores de cualquier manuscrito desean publicarlos, deberán enviar carta de autorización de la editorial correspondiente.

Para cualquier aclaración, el autor responsable del artículo puede enviar correo electrónico a: [revmexpediatr@gmail.com](mailto:revmexpediatr@gmail.com)

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra en la versión extensa de las instrucciones para los autores, disponible en [www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-instr.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-instr.pdf). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación. Se deberá enviar como un archivo independiente al manuscrito.





Revista Mexicana de  
**PEDIATRÍA**

## Biblioteca e Índices para Revista Mexicana de Pediatría

Medigraphic, literatura biomédica  
<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca de la Universidad de  
Regensburg, Alemania  
<https://ezb.uni-regensburg.de/>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones  
Biomédicas, UNAM  
<http://www.revbiomedicas.unam.mx/>

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

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

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

Fundación Ginebrina para la Formación  
y la Investigación Médica, Suiza  
[https://www.gfmer.ch/Medical\\_journals/  
Revistas\\_medicas\\_acceso\\_libre.htm](https://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm)

PERIODICA (Índice de Revistas  
Latinoamericanas en Ciencias) UNAM  
<https://periodica.dgb.unam.mx>

Google Académico  
<https://scholar.google.es>

Wissenschaftszentrum Berlin für  
Sozialforschung, Berlin WZB  
[https://www.wzb.eu/de/literatur-  
daten/bereiche/bibliothek](https://www.wzb.eu/de/literatur-daten/bereiche/bibliothek)

Virtuelle Bibliothek Universität  
des Saarlandes, German  
[https://ezb.ur.de/ezeit/search.phtml?  
bibid=SULB&colors=7&lang=de](https://ezb.ur.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de)

Biblioteca electrónica de la Universidad  
de Heidelberg, Alemania  
[https://ezb.ur.de/ezeit/search.phtml?  
bibid=UBHE&colors=3&lang=de](https://ezb.ur.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de)

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania  
<https://ub-bielefeld.digibib.net/eres>

Department of Library Services,  
Christian Medical College - Vellore  
[https://dodd.cmcvellore.ac.in/  
eResources/eJournalsFree.aspx](https://dodd.cmcvellore.ac.in/eResources/eJournalsFree.aspx)

Memorial University of Newfoundland, Canada  
[https://mun.primo.exlibrisgroup.com/discovery/  
jsearch?vid=01MUN\\_INST:01MUN&lang=en](https://mun.primo.exlibrisgroup.com/discovery/jsearch?vid=01MUN_INST:01MUN&lang=en)

University of Washington Libraries  
<https://guides.lib.washington.edu/ejournals>

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/  
Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)  
Electronic Journals Library, Viena, Austria  
[https://ezb.uni-regensburg.de/ezeit/index.  
phtml?bibid=IMP&colors=7&lang=en](https://ezb.uni-regensburg.de/ezeit/index.phtml?bibid=IMP&colors=7&lang=en)

Biblioteca de la Universidad de  
Ciencias Aplicadas y Artes, Hochschule  
Hannover (HSH), Alemania  
[https://www.hs-hannover.de/  
ueber-uns/organisation/bibliothek/  
literatursuche/elektronische-zeitschrifte  
n/?libconnect%5Bsubject%5D=23](https://www.hs-hannover.de/ueber-uns/organisation/bibliothek/literatursuche/elektronische-zeitschriften/?libconnect%5Bsubject%5D=23)

Max Planck Institute for Comparative  
Public Law and International Law  
[https://ezb.uni-regensburg.de/ezeit/index.  
phtml?bibid=MPIV&colors=7&lang=en](https://ezb.uni-regensburg.de/ezeit/index.phtml?bibid=MPIV&colors=7&lang=en)

Library of the Carinthia University  
of Applied Sciences (Austria)  
[https://ezb.ur.de/ezeit/fl.phtml?bib  
id=FHTK&colors=7&lang=en](https://ezb.ur.de/ezeit/fl.phtml?bibid=FHTK&colors=7&lang=en)

biblat (Bibliografía Latinoamericana en revistas  
de investigación científica y social) UNAM  
<https://biblat.unam.mx>

Universitat de Barcelona. MIAR (Matriz de  
Información para el Análisis de Revistas)  
<https://miar.ub.edu/issn/0035-0052>

Scilit (scientific literature) base de  
datos de trabajos académicos  
[https://www.scilit.net/wcg/container\\_group/103454](https://www.scilit.net/wcg/container_group/103454)

CROSSREF  
[https://search.crossref.org/search/  
works?q=0035-0052&from\\_ui=yes&sort=year](https://search.crossref.org/search/works?q=0035-0052&from_ui=yes&sort=year)

# Fosfocil®

*El antibiótico de amplio espectro seguro*

- **Fosfocil**, es el antimicrobiano que ha mantenido su eficacia terapéutica, incluyendo a bacterias BLEE.



A nivel hospitalario, **Fosfocil** intramuscular e intravenoso está indicado en:

- Infecciones osteoarticulares
- Infecciones ginecoobstétricas
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones postquirúrgicas
- Meningitis
- Bacteremias



# FLUMIL

El descongestivo de niños y adultos

Cuando necesita tratar los  
síntomas del **resfriado común**  
de manera **integral...**

- › **Dolor**
- › **Rinorrea**
- › **Obstrucción nasal**
- › **Inflamación de la mucosa nasal**

**FLUMIL**  
cuenta con  
**3 activos que**  
**combinan sus**  
**efectos**

1

**DESCONGESTIVO  
NASAL**

2

**ANALGÉSICO**

3

**ANTIINFLAMATORIO**

FLUM-01A-17  
NO. DE ENTRADA: 173300202C4665

Revisar IPP:



QUÉ  
LATOSA  
ES LA **TOS**<sup>1</sup>

**APÁGUELA** CON

**Troferit® Flow** **REDUCE LA TOS PRODUCTIVA DESDE LA PRIMERA TOMA.<sup>2</sup>**



Reg. No. 291M2018 SSA IV



Reg. No. 303M2017 SSA IV

**EFICACIA COMPROBADA  
QUE RESPALDA SU ELECCIÓN<sup>2,4,5</sup>**



**ALIVIA LA TOS PRODUCTIVA,**  
al inhibir el reflejo  
tusígeno y facilita  
la expectoración.<sup>6,7</sup>



**EFICAZ EN ENFERMEDADES  
DEL TRACTO RESPIRATORIO  
QUE PUEDAN PRESENTAR  
TOS** (Covid 19, bronquitis,  
influenza).<sup>4,6,7-10</sup>



**EFICAZ CONTRA  
LAS MOLESTIAS**  
asociadas, como alteración  
en la concentración, actividades  
diarias o dificultad para dormir.<sup>11</sup>

Material exclusivo para el profesional de la salud.

Jarabe: No se administre en menores de 2 años.<sup>8</sup> Tableta: No se administre en menores de 12 años.<sup>9</sup>  
Troferit® Flow Jarabe Reg. No. 303M2017 SSA IV Troferit® Flow Tableta Reg. No. 291M2018 SSA IV  
No. de Aviso: 2501022002C00389

Referencias:

1. Dipinigaits PV, Colice GL, Goolsby MJ et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough* 2009;5:11. 2. Banderali G, Riva E, Flocchi A et al. Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. *J Int Med Res.* 1995;23(3):175-183. 3. WIPO. Número de patente internacional WO 2019/097309: Dropropizina en combinación con ambroxol en la forma farmacéutica de jarabe y tabletas. 2019. Disponible en: <https://patentimages.storage.googleapis.com/3/f/21/3e/e0bc69aa374944/WO2019097309A1.pdf> Consultado: abril 2025. 4. Kanter A, Klimak L, Cazan D et al. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med* 2020;15(1):511. 5. Data on File. Auditorio de INTE 2024. 6. IPRA TOFERIT® FLOW Jarabe. 7. IPRA TOFERIT® FLOW Tableta. 8. Baraka AM, El-Hadidy WF. Role of Ambroxol as a Pseudo-Plastic Agent Against COVID-19. *Universal Journal of Pharmaceutical Research* 2021;6(1):61-65. 9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. 10. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J Midwifery Womens Health* 2021;66(1):45-53. 11. Kardos P, Beeh KM, Sent U et al. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018;19(1):40.

**100 años**  
CHINDIN®