

Biopsia del tubo digestivo bajo

Dra. Cecilia Ridaura-Sanz, Dr. Daniel Carrasco-Daza

I. INDICACIONES

En el paciente pediátrico las situaciones que con más frecuencia requieren una colonoscopia y toma de biopsia son:

1. Constipación crónica
2. Diarrea crónica intratable y disentería
3. Hemorragia
4. Manifestaciones clínicas o historia de poliposis familiar
5. Sospecha de enfermedad metabólica

II. TÉCNICAS

A. Biopsia endoscópica

Es la más utilizada por su facilidad y las ventajas señaladas. Se realiza a través de la luz intestinal y se obtiene un fragmento de mucosa y submucosa. El fragmento de tejido puede obtenerse por fórceps con pinzas y pistola de succión. Es el método más utilizado inicialmente en constipación crónica y ha favorecido el diagnóstico oportuno de enfermedad de Hirschprung por ser sencillo, indoloro, por no requerir anestesia general y porque las complicaciones son prácticamente inexistentes. Se puede repetir cuantas veces sea necesario y se pueden obtener fragmentos a diferentes niveles, requisito indispensable en el diagnóstico de la constipación crónica. Sin embar-

go, tiene varias desventajas: se obtiene un fragmento pequeño, difícil de orientar y sólo se permite valorar plexos submucosos, que son más pequeños y espaciados que los plexos mientéricos. Además, las neuronas de los plexos submucosos son más escasas, pequeñas, frecuentemente inmaduras y difíciles de identificar. En este tipo de biopsias la muestra frecuentemente es inadecuada por ser muy superficial o con folículos linfoides que reducen el área a examinar.

B. Biopsia quirúrgica

Es la toma de biopsia de la pared intestinal a través de la superficie serosa por laparoscopia o laparotomía a cielo abierto. El fragmento obtenido puede ser de espesor parcial (seromuscular) o completo (panmural) que incluye todas las capas del órgano. Tiene varias ventajas: se obtiene un fragmento de tejido grande (0.5 x 1); es fácil de orientar para obtener cortes perpendiculares; proporciona una mayor superficie a examinar, lo que permite valorar los plexos submucosos y los mientéricos, que tiene neuronas grandes y muy evidentes y facilitan el diagnóstico. Por otra parte, requiere anestesia general y no es el método inicial para el diagnóstico de constipación. Este tipo de biopsia está indicado en casos de constipación crónica para el diagnóstico de enfermedad Hirschprung cuando las endoscópicas no han sido concluyentes, así como para decidir el sitio de normoganglioneosis durante la cirugía correctiva. También es el método de elección para el diagnóstico de miopatías de víscera hueca con alteraciones de la motilidad.

III. MANEJO DEL TEJIDO

1. Biopsia endoscópica. Se ciñe a los procedimientos de rutina. Tanto para dirimir problemas de constipación como de colitis, mala absorción, etc., las preparaciones habituales con HyE pueden resolver la mayoría de los problemas y por lo tanto no se realizan estudios complementarios desde un principio, sino sólo cuando, ya

Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Cecilia Ridaura-Sanz. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México D.F. 04530 Tel. 10 84 09 00
Recibido: enero, 2010. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Ridaura-Sanz C, Carrasco-Daza D. Biopsia del tubo digestivo bajo. Acta Pediatr Mex 2010;31(2):78-86.

www.nietoeditores.com.mx

examinado el tejido, surgen necesidades especiales. En casos de constipación crónica, tinciones como las tricrómicas definen fácilmente si determinadas estructuras son realmente plexos ganglionares o distractores como células musculares o endoteliales. En cualquiera de estos casos, la fijación oportuna en formol y el procesamiento de rutina produce material de calidad con el cual se pueden plantear preguntas más precisas.

2. Biopsia quirúrgica. Se utiliza esencialmente en problemas de constipación y el principio de manejo es igual que para las biopsias endoscópicas. Como habitualmente esta biopsia requiere tratamiento quirúrgico de inmediato, generalmente se pide como estudio transoperatorio, y conviene tener presente que la tinción con azul de toluidina facilita la identificación de las células ganglionares. En el diagnóstico de enfermedad de Hirschprung, es preciso obtener un fragmento, 5 mm de longitud y de 3 a 5 mm de espesor, de tal manera que incluya ambas capas de la muscular propia. El tejido debe orientarse para obtener cortes perpendiculares a la superficie serosa, lo que permite examinar ambas capas musculares y su interfase para evaluar el plexo mientérico

TÉCNICAS ESPECIALES

Acetilcolinesterasa. Esta técnica resuelve puntualmente algunos problemas, pero sus indicaciones son relativamente limitadas.

Es una técnica histoquímica enzimática en tejido congelado que tiñe las fibras colinérgicas, cuya actividad esta aumentada en enfermedad de Hirschprung en forma de fibras gruesas, tortuosas en la muscularis mucosae que se extienden a la lámina propia. No es necesario visualizar los plexos ni reconocer las neuronas, por lo que es fácilmente interpretada por personal no patólogo. Además, se puede hacer el diagnóstico en biopsias muy superficiales que incluyan únicamente la mucosa.

A pesar de su indiscutible utilidad sólo se usa en algunos centros hospitalarios por las siguientes razones:

- 1ª. El tejido debe procesarse en congelación, casi inmediatamente después de su obtención, lo que requiere que sea un procedimiento programado, en horas y días hábiles, etc.
- 2ª. La técnica es difícil de estandarizar y requiere que se haga muy seguido (alrededor de tres estudios a la semana).

- 3ª. Se debe contar con controles actualizados adecuados porque la actividad de la enzima se pierde.
- 4ª. La interpretación de patrones de inervación es cuantitativa y subjetiva.
- 5ª. Hay falsos positivos cuando hay inflamación en donde el patrón normal de la actividad colinérgica es exagerado y puede interpretarse como Hirschprung.
- 6ª. También hay falsos negativos, como en recién nacidos prematuros con actividad de la enzima disminuida.

Inmunohistoquímica. Otros procedimientos que pueden ser necesarios, son las técnicas de inmunohistoquímica para la identificación de células ganglionares. Para este efecto se han utilizado anticuerpos que marcan neuronas (enolasa neuronal específica, sinaptofisina, cromogranina y proteína asociada a microtúbulos (MAP-2) o células de Schwann (Proteína S-100).

Recientemente se ha mencionado la utilidad de la calretinina en el diagnóstico de la enfermedad de Hirschprung (EH) que tiñe los plexos y los troncos nerviosos en forma similar a la acetilcolinesterasa. La ausencia de reacción es diagnóstica de EH y tiene una sensibilidad del 100%. Sin embargo, la especificidad no es tan alta ya que puede haber falsos negativos con tinción leve en algunos casos de EH de segmento corto o en las zonas de transición. Se han utilizado otras técnicas de inmunohistoquímica para identificar subpoblaciones de linfocitos y otras células en procesos inflamatorios o neoplásicos.

Otras técnicas. Una vez hecho el examen inicial con la rutina, hay situaciones especiales que pueden requerir procedimientos especiales. Las tinciones para membrana basal y tinciones tricrómicas pueden estar indicadas si se sospecha colitis no habituales como colitis linfocítica o colagenosa; o tinciones para identificar microorganismos en casos de inflamación granulomatosa o con histiocitos en lamina propia. En casos de sospecha de enfermedad metabólica se orienta la técnica para la identificación de material anormal depositado.

IV. INTERPRETACIÓN DE LA BIOPSIA

A. Histología normal de colon y recto

El colon es el segmento terminal de 1 a 1.5 m del tubo digestivo, se dispone siguiendo la periferia de la cavidad peritoneal, con el recto dentro de la pelvis y termina en el canal anal.

A excepción del recto que carece de serosa, la pared del colon consta de cuatro capas: (a) mucosa, (b) submucosa, (c) muscular externa (muscularis propia) y (d) serosa. El sistema nervioso entérico se encuentra en todas estas capas con ganglios y plexos, tanto en la submucosa y “muscularis propia” como con proyecciones/procesos transmurales los cuales reciben y transmiten información a través de la sinapsis con el sistema nervioso central vía parasimpático y vía simpática con el sistema nervioso autónomo.

La mucosa es la capa colónica más activa metabólicamente e inmunológicamente, reflejo de su complejidad estructural. Está constituida por tres elementos: el epitelio, la lámina propia y la muscular de la mucosa (o muscularis mucosae).

EPITELIO: Cubre la porción superficial y reviste las criptas. La superficie luminal está cubierta por “glicocálix”, por debajo del cual está el epitelio columnar que reviste millones de criptas y se extiende hasta la muscularis mucosae. Las células que constituyen el epitelio colónico son:

a. **Enterocito** o célula de absorción; es componente de la mayoría de las células del epitelio superficial y sus microvellosidades apicales constituyen el “borde en cepillo” luminal.

b. **Células caliciformes** o mucosecretoras, dispersas en el epitelio superficial y de las criptas. Tienen forma de “vaso de vino” y su composición de mucina varía regionalmente. Se tiñe pálidamente con HyE; sin embargo, los gránulos se vuelven distintivos con mucicarmin, Azul Alciano (pH 2.5) y PAS.

c. **Célula enteroendocrina.** Estas células endocrinas representan la población celular productora de hormonas más grande del cuerpo, a pesar de que solo son el 1% del epitelio colónico; se localizan en las criptas. No son visibles con las tinciones de rutina y se requieren tinciones de histoquímica convencional (tinciones de plata) y de inmunohistoquímica (IHQ/ sinaptofisina, enolasa neuronal específica, cromogranina A, etc.) para estudiarlas tanto en condiciones normales como patológicas (hiperplasias, adenomas, carcinomas, carcinoides, etc.). Se han identificado más de 30 pépticos que son producidos a lo largo del colon.

d. **Células de Paneth.** Se encuentran en la base de las criptas del colon derecho. Son piramidales, de núcleos basales, con gránulos eosinofílicos citoplásmicos y apicales que contienen: alfa y beta defensinas, lisozima, fosfolipasas A2, IgA monomérica, TNF-alfa, etc. Los

gránulos se tiñen con PAS y exhiben autofluorescencia con tinciones de eosina.

e. **Células “M”.** Están en la región del “domo” de los folículos linfoides/epitelio superficial y varían entre 1 y 10% de las células epiteliales; se reconocen con el microscopio electrónico y su función primordial es el tráfico de células inmunes (Eje Macrófago-LT-LB).

Las células epiteliales descansan sobre una membrana basal. La membrana basal en cortes bien orientados mide entre 3 y 5 μ de espesor y se tiñen con Masson, Van Gieson y PAS. Un espesor mayor de 10 μ es considerado patológico.

Además de las células epiteliales, la mucosa tiene una población normal de linfocitos tanto intraepiteliales, como en el espesor de la lámina propia y constituyendo folículos linfoides. Los linfocitos intraepiteliales están en dos compartimientos: en las regiones paracelulares del epitelio de absorción y en los “paquetes de células M”. Los primeros son predominantemente: linfocitos T supresores CD3+, CD8+ y TCR- $\alpha\beta$ y los segundos, una mezcla de linfocitos de memoria CD3+/CD45RO+, algunas células T “naive” y células B secretoras de IgM. Hay de 1 a 5 linfocitos por cada 100 colonocitos, excepto cerca de los folículos linfoides donde son incontables.

LÁMINA PROPRIA. Es el estroma de la mucosa. Está constituida por colágena laxa, algunas estrías de músculo liso, prolongaciones nerviosas de los plexos, vasos capilares y escasas, células inflamatorias. Además de los nódulos linfoides, en la lámina propia del colon hay linfocitos B maduros, células plasmáticas (secretoras de IgA predominantemente), linfocitos T (cooperadores, supresores y asesinos-activados por citocinas), eosinófilos, mastocitos y macrófagos. Esta población combinada ocupa 30 a 50% del espacio libre de la lámina propia y disminuye en su gradiente de concentración desde la luz hasta la muscular de la mucosa. El número de eosinófilos es muy variable por regiones, tanto del sitio de la biopsia como geográfica del paciente. El valor promedio es de 0 a 8 por campo de alto poder (40x); sin embargo, su significado deberá interpretarse en función de cada paciente. Aun cuando los eosinófilos están aumentados en enfermedades alérgicas, parasitarias, colitis colagenosa, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, etc., también hay grupos geográficos y étnicos con valores superiores al promedio. Los eosinófilos intraepiteliales son ocasionales. También hay basófilos en la región ileocecal (positivos con Giemsa y Azul de

Toluidina) y macrófagos con acúmulo de sustancias varias (moco, lipofuchina, etc). Los neutrófilos no son residentes comunes de la mucosa colónica, por lo que su presencia es un dato de patología inflamatoria.

MUSCULAR DE LA MUCOSA. Está formada por células de músculo liso dispuestas longitudinalmente. Esta capa está interrumpida por los folículos linfoides. La muscular de la mucosa es fundamental para el estudio histopatológico y no sólo como el límite más externo de la mucosa, sino como el indicador de una biopsia buena y orientada (endoscópica) que permite evaluar la arquitectura de las criptas.

SUBMUCOSA. Su composición es similar a la de la lámina propia. En ocasiones hay escaso tejido adiposo. Contiene estructuras vasculares de tamaño, grosor y número variables. En la submucosa el músculo liso consiste de fascículos individuales que forman grupos en íntima relación con las células intersticiales de Cajal (miofibroblastos modificados) y adyacentes a los haces neurales; así se forman las unidades neuroefectoras del marcapaso intestinal. Los dos plexos neurales submucosos son el de Meissner (debajo de la muscular de la mucosa) y el de Henle (cara interna de la muscular externa). Estos plexos se componen de neuronas (dispuestas en grupos), células gliales y elementos estromales (fibrilares).

MUSCULAR. La muscular externa (muscularis propia) está formada por una capa circular interna y una longitudinal externa. El plexo nervioso de Auerbach (mientérico) se encuentra en medio de las dos capas de músculo y contiene los mismos elementos descritos para el de Meissner.

SEROSA. Está compuesta por una monocapa de mesotelio e inmediatamente por debajo hay tejido fibroelástico de espesor variable.

B. Variaciones topográficas

La distribución de las células descritas varía según las regiones del colon por lo que es indispensable que el endoscopista señale el sitio de la biopsia para la interpretación adecuada de los datos histológicos. La función dominante del lado derecho, es la “absorción y procesamiento de antígenos”; tiene una mayor cantidad de colonocitos (enterocitos de absorción + células M) y menor de células caliciformes, que el lado izquierdo. Distalmente, el número de células caliciformes aumenta en forma progresiva, lo que explica la gran formación de mucina (tipo gel) indispensable para la consolidación y

tránsito de la materia fecal en formación. Las células de Paneth son normales del lado derecho (en la base de las criptas), pero indican metaplasia secundaria a un daño crónico después del tercio distal del colon transversal. La población de linfocitos (intraepiteliales y en nódulos) y de mononucleares inflamatorios y transitorios en la lámina propia, es más densa del lado derecho, aun cuando los mucífagos son más comunes del lado izquierdo por las razones mencionadas. La cantidad de linfocitos disminuye gradual y distalmente; el sitio de mayor concentración es el ciego, sitio rico en comensales bacterianos.

La cantidad de tejido adiposo submucoso varía sustancialmente entre el colon derecho e izquierdo. En la válvula ileocecal y en el ciego este tejido puede ser abundante y no debe confundirse con un lipoma.

CANAL-ANAL. Importa señalar algunas peculiaridades de este canal. La referencia anatómica macroscópica más relevante es la “línea pectinea”, línea compuesta de las valvas y senos anales en la base de las columnas anales y reconocida por la OMS como la “línea dentada”. La mucosa de esta zona (desde el recto a la piel perianal) muestra diferentes tipos de epitelio: (1) zona cubierta con mucosa ininterrumpida de tipo colorectal, (2) zona con variantes epiteliales o zona transicional, (3) zona cubierta con epitelio escamoso ininterrumpido y (4) zona de piel perianal con piel y anexos.

El compartimiento más significativo en el estudio de los trastornos del sistema nervioso entérico es el relacionado con los nervios. En el canal anal, las células ganglionares pertenecientes a los plexos submucosos (Meissner y Henle) y el Mientérico (Auerbach) están ausentes o son escasas en los primeros centímetros por arriba de la línea dentada (LD).

C. Abordaje diagnóstico (examen sistematizado de la biopsia)

Como para todas las estructuras tisulares, conviene desarrollar una secuencia sistemática de exploración para que no queden cabos sueltos en la evaluación del tejido.

Lesión focal o difusa. Este dato es importante en procesos inflamatorios. Un proceso difuso, en el que las biopsias a todos los niveles muestran cambios semejantes orienta, v.gr hacia CUCI y va en contra de Crohn, que suele ser multifocal con áreas conservadas y otras afectadas.

Mucosa. ARQUITECTURA GENERAL. La mucosa tiene que estar íntegra, sin úlceras ni proyecciones a la luz. En cortes perpendiculares las criptas son paralelas y uniformes.

Hay algunas variaciones histológicas son conocidas en las biopsias de individuos normales; sin embargo, las criptas irregulares en su orientación, bifurcadas, etc., deben considerarse como anormales. Hay datos como “hendiduras innominadas” (pliegues en la mucosa) adyacentes a los folículos linfoides con complejos linfoglandulares y otros artificios creados por la contracción de la “muscularis mucosae” que deben ser conocidos para no interpretarlos como cambios de daño crónico de la mucosa. La mayoría de los gastropatólogos aceptan como “normales” algunas criptas bifurcadas.

El epitelio superficial. La infiltración por linfocitos sugiere una colitis linfocítica. Aunque esta patología es muy rara en niños. Buscar bacterias adheridas a la superficie. Buscar *Cryptosporidium*, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El engrosamiento de la membrana basal con extensión hacia la lámina propia, que se tiñe con tricrómicas, apunta hacia una colitis colagenosa. Los cuerpos apoptóticos normales en el recambio celular pueden estar incrementados, como cuando se usa fosfato de sodio para la preparación de estudios endoscópicos intestinales al igual que algunas enfermedades (sometidas a biopsias con frecuencia), como enfermedad de injerto contra huésped, enteropatías autoinmunes, enfermedades sistémicas autoinmunes y el uso de ciertos medicamentos, sin olvidar los casos de progresión neoplásica.

Glándulas. La presencia de células inflamatorias agudas en el espesor del epitelio de las criptas o los acúmulos de polimorfonucleares en la luz de las criptas (criptitis o abscesos de criptas) reafirma la presencia de una colitis verdadera. La irregularidad, bifurcación o acortamiento de criptas sugiere un proceso crónico y recurrente alternando con periodos de regeneración y por lo tanto habla en favor de CUCI y contra una colitis bacteriana. Es normal la bifurcación ocasional de algunas criptas.

Lámina propia. En la lámina propia del colon, y del intestino delgado, normalmente existen linfocitos y células plasmáticas, lo que no indica una inflamación crónica, a menos que existan en gran cantidad. Es preciso confirmar la existencia de leucocitos polimorfonucleares para sustentar el diagnóstico de colitis. La presencia de eosinófilos es controvertida. Normalmente hay eosinófilos en la lámina propia del colon. El número de eosinófilos refleja una serie de respuestas al ambiente; el número normal en el colon tiene variaciones geográficas; es mayor en países y poblaciones pobres y menor en sociedades acomodadas. Dentro de la población inflamatoria crónica, se ha propuesto que

la plasmocitosis basal, la presencia de gran cantidad de células plasmáticas en la lámina propia profunda orienta hacia CUCI en contra de una colitis bacteriana.

Otros datos que deben buscarse en la lámina propia son indicadores de actividad macrofágica normal o anormal. La presencia de pigmento de tipo melánico orienta hacia una melanosis coli, trivial y rara en niños. Deben buscarse macrófagos cargados de lípidos, en la inflamación xantogranulomatosa o con calcificaciones en la malacoplauquia. Los granulomas indicativos de infección tuberculosa o dispuestos en forma difusa puede sugerir la presencia de micobacterias atípicas, o de otros microorganismos como *Rhodococcus* y bacilos de la enfermedad de Whipple.

El ensanchamiento de la lámina propia a expensas de otras células inflamatorias distintas a los residentes habituales, es indicativo de ingestión/infección por bacterias, hongos, (ej. *Tropheryma whippelii*, complejo *Micobacterium avium-intracelular*; *H. capsulatum*, etc.) o enfermedades por atesoramiento (gangliosis, etc.); estas últimas requieren estudios complementarios, como histoquímica enzimática, estudio ultraestructural y de biología molecular.

Muscular de la mucosa. La muscularis mucosae normalmente es una banda nítida. Un aspecto deshilachado se ve en la hipertrofia de la constipación y da lugar a segmentos de haces musculares en plena submucosa que pueden confundirse con células ganglionares. El engrosamiento aislado de la muscular de la mucosa puede ocurrir en situaciones de prolapso o en la vecindad de orificios diverticulares; asimismo, una duplicación clara es característica de daño crónico.

Cuando se encuentran células ganglionares en la submucosa, lo que descarta agangliosis, la presencia de una muscularis mucosae engrosada y deshilachada confirma que el paciente no tiene enfermedad de Hirschsprung pero sí constipación crónica.

Submucosa. Es donde ocurren principalmente dos procesos. En las enfermedades inflamatorias, la extensión a la submucosa y la presencia de granulomas orientan hacia Crohn en el diagnóstico diferencial con CUCI. En el niño que sufre estreñimiento, es el sitio donde se buscan células ganglionares para descartar enfermedad de Hirschsprung, o la ausencia de ellas y la presencia de gruesos troncos nerviosos para afirmarlo. Las células ganglionares en la submucosa suelen estar aisladas o en pequeños grupos formando plexos de dos o tres células. Se caracterizan por su núcleo claro con nucléolo pero conviene recordar

que en niños pequeños, las células ganglionares pueden ser inmaduras, sin nucléolo y sin citoplasma visible, sólo reconocibles por su disposición en corro, lo que las distingue de las células de Schwann, que son la otra población de células de los plexos intestinales. Las células ganglionares se disponen principalmente cerca de la muscularis mucosae (Plexo de Meissner, propiamente dicho) o cerca de la muscular propia, (Plexo de Henle).

D. Biopsia en la constipación

El propósito de la biopsia es conocer si existen anomalías estructurales que expliquen la constipación o si se debe a un trastorno funcional.

La biopsia del niño con constipación crónica se despliega en dos segmentos empalmados. El objetivo principal es determinar si se trata de un problema de agangliosis o de entidades relacionadas en cuyo caso es un problema que requiere tratamiento quirúrgico, con objeto de reseca el segmento afectado y restablecer la motilidad normal del colon.

En primera instancia, el abordaje más lógico es la **biopsia endoscópica**, que explora los plexos submucosos (Meissner y Henle) para lo cual suelen tomarse biopsias por separado y en tres niveles a , 3 , 5 y 7 cm. por arriba de la línea pectínea (línea dentada).

El diagnóstico de enfermedad de Hirschprung (EH) se basa en la AUSENCIA de células ganglionares; es fácil descartar esta enfermedad si existen plexos normales. El problema se presenta cuando en las secciones iniciales no se encuentran neuronas y en ese caso hay que rebajar el bloque hasta agotar el tejido. Esto puede requerir que se examinen 100 o más secciones e invertir de 30 a 60 minutos por bloque. Además de la ausencia de células ganglionares hay troncos nerviosos hipertróficos ($>40\mu$) a excepción de la EH de segmento largo.

Es importante que el patólogo conozca algunas situaciones especiales que pueden dificultar la interpretación histológica e inducir a los siguientes errores de diagnóstico:

FALSOS POSITIVOS: (Se diagnostica EH cuando no lo es)

Hay células ganglionares y el patólogo no las reconoce o son escasas:

1. Hipogangliosis,
2. En recién nacido prematuro
3. En muestras inadecuadas

La consecuencia es que el cirujano realice una cirugía correctiva sin que se haya confirmado el diagnóstico.

FALSOS NEGATIVOS: (Se dice que NO es EH cuando sí lo es)

El patólogo confunde células del estroma o endoteliales y las interpreta como neuronas.

La consecuencia es una demora de un tratamiento quirúrgico adecuado.

Establecido el diagnóstico de agangliosis, es necesario determinar el nivel en el que existe inervación normal. Para esto se toman biopsias de diferentes niveles colónicos: sigmoides, descendente, transverso, ascendente e incluso íleon terminal, a fin de precisar la extensión del daño y de establecer primero el sitio de colostomía o el sitio de la reconexión quirúrgica.

El cuadro 1 muestra la interpretación de las biopsias en base a la histología y a la histoquímica enzimática en casos de estreñimiento y el cuadro 2, la metodología de estudio recomendada.

El otro abordaje (que puede estar o no precedido de la biopsia endoscópica), es la exploración quirúrgica con biopsias a diferentes niveles del colon (buscando establecer la zona de transición). Aquí las biopsias son seromusculares o de espesor completo y exploran los plexos mientéricos o de Auerbach en el piso pélvico y de los niveles proximales, sigmoides, descendente, transverso, etc. Conviene tener en mente que la biopsia más baja, la de piso pélvico, es más alta que las biopsias endoscópicas de rutina (a 5 cm. de la línea pectínea). Este abordaje generalmente va seguido de la corrección quirúrgica una vez establecido el nivel de la lesión y por lo tanto es frecuente que esta biopsia sea un procedimiento transoperatorio.

Otras enfermedades con constipación. Muchos pacientes con constipación y un cuadro clínico similar a la enfermedad de Hirschprung que sin embargo tienen células ganglionares en las biopsias rectales. Estos casos pueden tener diversas patologías: displasia neuronal intestinal, hipogangliosis, alteraciones del músculo liso y algunos casos de inmadurez ganglionar. Algunas de estas entidades son motivo de controversia.

La displasia neuronal es la más frecuente; los criterios diagnósticos son: 1. Hiperplasia del plexo submucoso con aumento del número de neuronas por plexo (>7) y aumento en el número de plexos. 2. Aumento de la actividad de acetilcolinesterasa con fibras positivas gruesas

Cuadro 1. Interpretación de histología e histoquímica en biopsias rectales con sospecha de enfermedad de Hirschsprung

Células ganglionares	Acetilcolinesterasa	Interpretación
Presentes	normal	Descarta enfermedad de Hirschsprung
Ausentes	aumentada	Enfermedad de Hirschsprung
Ausentes	Normal	Agotar tejido Repetir biopsia EH total?
Presentes	Aumentada	Zona de Transición? Displasia neuronal? Inflamación?

Cuadro 2. Metodología diagnóstica en estreñimiento crónico

- Biopsias endoscópicas (tres) a 3, 5 y 7 cm. por arriba de la línea pectínea.
- Colocar en papel filtro con la mucosa hacia arriba.
- Fragmentos de 2-3 x 1 mm (Mucosa/submucosa 1/1).
- Usar H/E y Tricómico de Masson
- Si se tiene la técnica y la experiencia, usar acetilcolinesterasa.
- Examinar cortes iniciales.
- Agotar tejido en caso negativo.
- El informe del patólogo debe ser descriptivo señalando las características de la muestra.
- Estrecha comunicación con el equipo clínico.

en la submucosa y en la lámina propia (como en EH). 3. Heterotopias neuronales con neuronas en el espesor de la lámina propia y en la muscularis mucosae.

La hipoganglioneosis puede asociarse a EH clásica; la forma pura es muy rara. No se encuentran neuronas en los plexos submucosos. El diagnóstico requiere biopsia de espesor total. Los plexos mientéricos son pequeños con una o dos neuronas. La actividad de ACE en la lámina propia es baja o ausente (lo contrario de la EH) y hay hipertrofia de la muscularis mucosae y de la circular interna.

E. Diarrea crónica e intratable o síndrome disentérico

Como la función predominante del colon es la absorción de agua, la causa de diarrea de causa colónica puede ser por fallas en la mucosa o por sobrecarga. En esta última generalmente la patología no se encuentra en el colon sino en otros territorios como sucede con la diarrea osmótica, en el cólera, etc.

En estos pacientes la toma de muestras depende más del criterio y decisión del endoscopista que visualiza di-

rectamente las zonas de daño. Habitualmente se obtienen muestras de diferentes niveles del colon y de la porción accesible del ileon terminal; porque en esta situación es necesario determinar si el proceso es difuso o multifocal y determinar las características del proceso inflamatorio. Para esto es necesario comparar varias muestras y de distintos niveles del segmento estudiado.

Enfermedad inflamatoria crónica intestinal

Un grupo numeroso de enfermedades en los niños se presentan clínicamente con la triada de sangrado de tubo digestivo bajo, diarrea crónica y dolor abdominal. Muchas de ellas son agudas y automitadas y no requieren biopsia. Otras tienen un curso crónico frecuentemente con repercusión sistémica, lo que obliga a un estudio clínico y paraclínico extenso. En este caso se toma una biopsia de tubo digestivo bajo cuyo propósito es diagnosticar la entidad, informar sobre su extensión y evaluar la respuesta al tratamiento.

El término “enfermedad intestinal crónica idiopática” EICI se usa en dos enfermedades: la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). Estas enfermedades anteriormente consideradas raras en niños, son cada vez más frecuentes y afectan todos los grupos de edad. Se desconoce la etiología. Parece deberse a una reacción excesiva de la inmunidad de la mucosa de huéspedes genéticamente susceptibles, ante antígenos luminare endógenos derivados de los alimentos o de la flora intestinal, o exógenos.

Los pacientes con EC o con CUCI comparten muchas características clínicas e histológicas pero también importantes diferencias, por lo que importa distinguir las entre sí cuando sea posible. Cuando la enfermedad está bien desarrollada y no ha sido tratada, existen diferencias macroscópicas, endoscópicas e histológicas que permite distinguir las. El cuadro 3 señala las características macroscópicas diferenciales útiles cuando se reciben resecciones intestinales. El cuadro 4 señala las características histológicas diferenciales aplicables en el examen de biopsias endoscópicas. Sin embargo, en ocasiones las alteraciones no permiten establecer el diagnóstico de una u otra de estas dos entidades. El término “colitis indeterminada” se ha utilizado para definir esta situación e implica que el paciente debe continuar en vigilancia y repetir el estudio tiempo después si persiste la sintomatología.

Cuadro 3. Características macroscópicas diferenciales entre CUCI y EC

Alteración	CUCI	Crohn
Afectación de recto	Sí	Variable
Distribución	Difusa	Segmentaria o difusa
Íleo Terminal	Normal o con Ileitis por reflujo	Engrosado y estenosado
Espesor de la pared Mucosa	Normal Hemorrágica	Engrosada Empedrado y fisuras
Pseudopolipos	Frecuente	Raros
Estenosis	No	Frecuente
Fistulas	No	Frecuente
Intensidad del daño proximal	No	Frecuente

Cuadro 4. Características microscópicas diferenciales entre CUCI y EC

Alteración	CUCI	Crohn
Inflamación	Confinada a la mucosa	Transmural
Hiperplasia linfoide	Rara	Frecuente
Abscesos en las criptas	Extensa	Focal
Depleción de moco	Frecuente	Rara
Granulomas	No	Sí
Fisuras y grietas	No	Sí
Fibrosis submucosa	Rara	Frecuente
Transformación vellosa superficial	Frecuente	Rara
Hiperplasia neuromatosa	Rara	Frecuente

Colitis en niños

La etiología de la colitis en los niños es muy variada. En muchos casos son procesos agudos y autolimitados; no se les realiza biopsia. La mayoría de las biopsias se hacen en pacientes en quienes no se ha encontrado ningún agente infeccioso en estudios microbiológicos o cuando tienen duración prolongada y son resistentes al tratamiento. En tales casos importa descartar la enfermedad inflamatoria intestinal. Las entidades más frecuentes en el niño que producen colitis son la enfermedad de Hirschprung, las infecciones (*Shigella*, salmonela, amibas, citomegalovirus etc); las reacciones alérgicas (colitis eosinofílica) la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, asociada a un tratamiento antibiótico y otras infrecuentes como la enterocolitis autoinmune y la colitis linfocítica.

F. Hemorragia

Las causas más frecuentes de hemorragia del tubo digestivo bajo son el divertículo de Meckel, los pólipos y los tumores. En niños con cuadros de **pólipos o con tumores**, la endoscopia, la cirugía o ambas, tienen valor diagnóstico y terapéutico. En el caso más frecuente, la presencia de uno o algunos pólipos, la endoscopia puede incluir la extirpación de las lesiones, cuyo estudio histológico establece el diagnóstico y permite el tratamiento definitivo. En casos mucho menos frecuentes de poliposis múltiples, habitualmente en el contexto familiar que lo orienta, el estudio histológico de lesiones representativas extirpadas durante una endoscopia determina la naturaleza de la lesión y su potencialidad de tener consecuencias más graves.

Histológicamente los pólipos pueden ser neoplásicos, inflamatorios, hiperplásicos o hamartomatosos. La identificación del tipo es indispensable pues algunos de ellos se asocian a síndromes con predisposición a desarrollar cáncer colorectal.

Pólipo Juvenil

Llamado también pólipo inflamatorio o de retención es el más frecuente; puede ser solitario (uno o dos) o puede ser múltiple, afectando extensas áreas del colon y otros segmentos del tubo digestivo. Puede ocasionar hematoquezia o sangrados que causan anemia. Cuando están en el colon distal puede causar tenesmo, diarrea y prolapso rectal. Histológicamente se caracteriza por un estroma edematoso, gran infiltrado inflamatorio con mononucleares polimorfonucleares y eosinófilos. En el seno del estroma hay glándulas irregulares algunas quísticas con abundante moco o exudado, revestidas por un epitelio cuboide aplanado frecuentemente ulcerado.

Varios síndromes de poliposis colónica tienen este tipo de pólipos. La *poliposis juvenil colónica*, la *poliposis juvenil generalizada* y la *poliposis juvenil de la infancia* son enfermedades familiares y se heredan en forma autonómica dominante a excepción del de la infancia que es muy raro y ocurre en menores de un año; en este caso la herencia es autosómica recesiva. La poliposis colónica se limita al colon; las otras poliposis existen además en el estómago y en el intestino delgado. Estas poliposis múltiples familiares tienen mayor riesgo de desarrollar adenocarcinomas. Muchos síndromes con manifestaciones extraintestinales tienen este tipo de poliposis juvenil. Algunos pólipos juveniles en estas condiciones pueden presentar cambios adenomatosos y atípicos.

Pólipo hamartomatoso

Microscópicamente estos pólipos tienen arquitectura arborescente con ramas prominentes que muestran en el tallo bandas de músculo liso. Las células epiteliales que recubren estas arborizaciones son muy variadas: células absortivas, caliciformes, argentafines y células de Paneth. Este tipo de pólipos se encuentra en el síndrome de Peutz Jeghers caracterizado por manchas hiperocrómicas en la mucosa de la boca y en la piel; puede haber pólipos en el estómago y en el intestino delgado. Los pólipos hamartomatosos característicos de este síndrome pueden coexistir con pólipos adenomatosos que son los que se malignizan. Este síndrome se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia variable y los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar carcinomas del tubo digestivo, cánceres extraintestinales como de páncreas, mama, útero, ovarios etc.

Pólipo adenomatoso

Más correctamente llamado adenoma es una lesión neoplásica rara en niños. Se encuentra en la poliposis adenomatosa familiar. Estos pólipos también se ven en otros sitios del tubo digestivo; se vuelven malignos con gran frecuencia. Está constituido por numerosas estructuras glandulares con escaso moco, de células compactas con núcleo hiper cromático. El estroma es escaso y la inflamación mínima. Casi todos los casos tienen algún grado de displasia al momento del diagnóstico. La colectomía esta indicada en niños y adolescentes con poliposis adenomatosa familiar como medida profiláctica para evitar el desarrollo de adenocarcinoma invasor. El cuadro 5 señala los tipos de polipos intestinales asociados a síndromes y su implicación pronóstica.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ridaura-Sanz C. Problemas en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad de hirschsprung. Acta Pediatr Mex. 2003;24:166-71.

2. Kapur RP. Hirschsprung disease. Pathology and molecular pathogenesis. Arch Pathol Lab Medf. 1995;8:201-21.
3. De la Torre-Mondragón L, Ridaura-Sanz, Gutiérrez-Castrejon P. Enfermedad de Hirschsprung. Factores que influyen en la evolución posoperatoria. Acta pediatr Mex. 1999;20:82-7.
4. Kapur RP, Reed RC, Finn LS, et al. Calretinin immunohistochemistry vs acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for hirschsprung disease. Pediatr Dev Pathol. 2009;12:6-13.
5. Guirnad S, Bonnard A, De Lagausie P, et al. Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose hirschsprung disease. Mob Pathol. 2009;22:1379-84.
6. Burtelow MA, Longacre TA. Utility of microtubule associated protein-2 (mao-2) immunohistochemistry for identification of ganglion cells in paraffin-embedded rectal suction biopsies. Am J Surg Pathol. 2009. Abril.
7. Staines WA, Bettolli M, De Carli C, et al. Fast evaluation of intraoperative biopsies for ganglia in hirschsprung disease. J Pdiatr Surg. 2007;42:2067-70.
8. Reyes-Mujica M. enfermedad de hirschsprung: neurocristopatía de la migración y diferenciación celular. Rev Gastroenterol Mex. 1997;62(4):287-292.
9. Berger S, Linke F, Tiling SV, Hofman V, Kap-Herr S. The clinical relevance of non-classifiable dysganglionosis and implications for a new grading system. Pediatr Surg Int. 2002;18:361-67.
10. Meier-Ruge WA, Bronnimann PB, Gambassi F, et al. Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type b). Virchows Arch. 1995;426:549-56.
11. Kapur RP. Motor disorders. En: Russo P, Ruchelli E, Piccoli DA, editors. Pathology of pediatric gastrointestinal and liver disease. New York:Springer-Verlang;2004.
12. Sanchez-Sosa S. Enfermedad de hirschsprung y lesiones relacionadas. En:Ángeles-Ángeles A. editor. La biopsia endoscópica del tubo digestivo. México:Ángeles Editores;2002.
13. RussoP, Brown K, Baldassano RN. Colitis in childhood. En: Russo P, Ruchelli E, Piccoli DA, editors. Pathology of pediatric gastrointestinal and liver disease. New York: Springer-Verlang;2004.
14. Brosens LA, Van-Hatterm WA, Jansen M, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. Cur Mol Med. 2007;7:29-46.
15. Durno CA. Colonic polyps in children and adolescents. Can J Gastroenterol. 2007;21:233-9.
16. Lowichik A, Jackson WD, Coffin CM. Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic and genetic features.
17. Vasudevan SA, Patel JC, Wesson DE, et al. Severe dysplasia in children with familial adenomatous polyposis: rare or simply overlooked? J Pediatric Surg. 2006;41:658-61.

Cuadro 5. Síndromes asociados a poliposis gastrointestinal en niños

Síndrome	Histología	Localización	Riesgo de malignización
Poliposis juvenil colónica	Juvenil	colon	Aumentada
Poliposis juvenil de la infancia	Juvenil	Colon, estómago, intestino delgado	baja
Poliposis juvenil generalizada	Juvenil	Colon, estómago, intestino delgado	aumentada
Poliposis adenomatosa familiar	adenomatoso	Intestino delgado, estómago, colon	Muy alta
Peutz-Jegher	hamartomatoso	Intestino delgado, colon, estómago	Aumentada

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA
DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA
CURSOS, CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS
CON RECONOCIMIENTO INSTITUCIONAL 2010

Abril

SIMPOSIO: METODOLOGÍA PARA LA INTERVENCIÓN SOCIAL

Coordina: Lic. Socorro Nigó González

Fecha: 7

Horarios: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Auditorio

Duración: 6 horas

IV CURSO TALLER DE VENTILACIÓN MECÁNICA NEONATAL

Coordina: Dr. Carlos López Candiani

Fecha: 20, 21 y 22

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Sala B

Duración: 18 horas

**2º CONGRESO DE INMUNOMODULACIÓN E INMUNIZACIONES
EN PEDIATRÍA**

Coordina: Dr. Carlos León Ramírez

Fecha: 21, 22 y 23

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Auditorio

Duración: 18 horas

Mayo

III CURSO DE ENFERMERÍA NEONATAL

Coordina: Enf. Ped. Laura Álvarez Gallardo

Fecha: 12, 13 y 14

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Auditorio

Duración: 18 horas

XIX CONGRESO NACIONAL DE AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA PEDIÁTRICA EN EL PACIENTE CON LABIO Y PALADAR HENDIDO

Coordinan: Dra. Adoración Cano de Gómez, Dr. Gerardo Fernández Sobrino

Fecha: 19, 20 y 21

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Sala B

Duración: 18 horas

CURSO-TALLER FUENTES DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA Y BASES DE DATOS EN BIOMEDICINA: TERMINOLOGÍA-ACCESO- USO

Coordina: M en C Isabel G San Esteban

Fecha: 14, 21 y 28

Horario: 10:00 a 14:00 horas

Sede: CID

Duración: 12 horas

II CURSO DE DESARROLLO HUMANO

Coordina: Lic. Enf. Silvia Balbuena Román

Fecha: 19, 20 y 21

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Auditorio

Duración: 18 horas

II CURSO DE DESARROLLO HUMANO

Coordina: Lic. Enf. Silvia Balbuena Román

Fecha: 19, 20 y 21

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Auditorio

Duración: 18 horas

VII CURSO DE PEDIATRÍA AMBULATORIA

Coordina: Dr. José de Jesús Mejía Navarro

Fecha: 26, 27 y 28

Horario: 8:00 a 14:00 horas

Sede: Auditorio

Duración: 18 horas

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Normas de Vancouver:

1. El texto deberá entregarse impreso, por triplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. En el ángulo superior derecho deberá llevar el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas y dibujos** deben elaborarse profesionalmente. Las ilustraciones (fotografías) deben entregarse en diapositivas o en un CD en formato TIF y con al menos 300 dpi de resolución (el material le será devuelto una vez que el artículo se publique).
7. **Los cuadros** deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresar brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Iden-

tifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término “comunicación personal”. Sí se permite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y cols. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y cols. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex. 1992;57:226-9.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes; 1991.p.120-9.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

- 12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”. Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.
- 13. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Acta Pediátrica de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nie-toeditores.com.mx