

# PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

Vol. 38 • Núm. 2 • Mayo-Agosto 2024

www.perinatologia.mx • ISSN: 0187-5337

Indexada en / Indexed in: SciELO; REDALYC; LILACS; PERIODICA-UNAM, Artemisa en línea del CENIDS, DOAJ y Scopus

## Artículos originales

**Uso de Numetzah en recién nacidos prematuros menores de 1,500 g. Valoración de crecimiento y metabolismo** 31

*Ingrid Y. Kühn-Córdova, Guadalupe Cordero-González y Sandra Carrera-Muñoz*

**Congenital transmission in a murine model with a Mexican *Trypanosoma cruzi* strain** 38

*Oscar A. Reboreda-Hernández, Benjamín Noguera-Torres, Rocío Ortiz-Butron, and Nayeli Gonzalez-Rodriguez*

**Procalcitonina y signos clínicos a las 24 horas como predictores de sepsis neonatal temprana** 46

*Gina E. Orozco-Rod, Mariana Canseco-Herrera, Tonatiuh F. Ferreira-Jaime, Raigam J. Martínez-Portilla y Arturo A. Canul-Euan*

## Artículo de revisión

**Generalidades del antígeno leucocitario humano G y su relación con la pérdida gestacional recurrente** 53

*Pamela A. Villagómez-Sánchez, Ma. Antonieta Suárez-Souto y Virginia Sánchez-Monroy*

## Educación en salud

**Prescripción y receta médica: una mirada a sus requisitos legales en México** 60

*Diana Ma. Ramírez-Fernández*



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

INPer  
Ética y Humanismo

# Uso de Numetzah en recién nacidos prematuros menores de 1,500 g. Valoración de crecimiento y metabolismo

Ingrid Y. Kühn-Córdova<sup>1</sup>\*, Guadalupe Cordero-González y Sandra Carrera-Muñoz

Departamento de Neonatología, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** Los recién nacidos prematuros (RNPT) ameritan una adecuada nutrición parenteral total (NPT) en los primeros días de vida mientras se logra la alimentación enteral. La NPT estandarizada Numetzah G13 es una opción en esta población. **Objetivo:** Valorar el crecimiento en cuanto a peso en la primera semana de vida con el uso de NPT Numetzah G13. **Método:** Estudio prospectivo observacional de marzo a diciembre de 2023, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto de Perinatología. Se incluyen RNPT < 1,500 g que requieran NPT y que tolerasen el inicio de alimentación enteral en primeras 24-72 h de vida a 12.5 ml/kg con incremento gradual de 12.5 ml/kg cada 12 o cada 24 h de acuerdo con la evolución. Se realiza una base de datos con variables demográficas, clínicas y metabólicas. **Resultados:** Del total de RNPT < 1,500 g, el 64.7% fueron de sexo masculino y el 35.3% de sexo femenino, edad gestacional media de 30.1 semanas de gestación. La media de peso al nacimiento fue de 1,162.05 g y al término de la NPT de 1,134.88 g. Se reporta en cinco pacientes peso igual o mayor al nacer y pérdida de peso en 12 pacientes (70.6%), se estima que la pérdida de peso correspondió en promedio a un 2.3% con respecto al peso al nacimiento. **Conclusiones:** La NPT estandarizada es una alternativa para nutrición en la primera semana de vida sin generar alteraciones metabólicas.

**Palabras clave:** Nutrición parenteral total. Recién nacidos prematuros < 1,500 g. Nutrición en prematuros.

## Use of Numetzah in premature infants less than 1,500 g. Growth and metabolism assessment

### Abstract

**Background:** Preterm infants require adequate total parenteral nutrition (TPN) in the first few days of life while adequate enteral feeding is achieved. Numetzah standardized parenteral nutrition (PN) is an appropriate option in this population. **Objective:** To assess growth in terms of weight in the first week of life with the use of standardized Numetzah G13. **Method:** Prospective observational study from March 2023 to December 2023, in the Neonatal Intensive Care Unit of the Institute of Perinatology. The study included preterm patients under 1,500 g who required TPN and who started enteral feeding in the first 24-72 h of life at a rate of 12.5 ml/kg with a gradual increase of 12.5 ml/kg every 12-24 h according to evolution. A database was created with the values of the demographic, clinical and metabolic variables. **Results:** Of the total number of preterm infants under 1,500 g, 64.7% were male and 35.3% female, with a mean gestational age of 30.1 weeks of pregnancy. The mean birth weight was 1,162.05 g and at the end of PN 1,134.88 g. It is reported in five patients equal or

#### \*Correspondencia:

Ingrid Y. Kühn-Córdova  
E-mail: ikuhnc@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-05-2024  
Fecha de aceptación: 23-07-2024  
DOI: 10.24875/PER.24000012

Disponible en internet: 20-09-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(2):31-37  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

higher weight compared with birth weight and weight loss in 12 patients corresponding to 70.6%, it is estimated that weight loss in percentage at the end of the Numetzah corresponded on average to 2.3% compared with birth weight.

**Conclusion:** Standardized PN is an alternative for nutrition in the first week of life without generating metabolic alterations.

**Keywords:** Total parenteral nutrition. Preterm infants less than 1,500 g. Preterm nutrition.

## Introducción

Los recién nacidos prematuros (RNPT) constituyen una población vulnerable y ameritan el uso de nutrición parenteral total (NPT) los primeros días de vida mientras se logra una alimentación por vía enteral en un volumen adecuado para mantener los aportes de nutrientes necesarios para favorecer el metabolismo y crecimiento. Posterior a estudios realizados en adultos y población pediátrica se introduce el uso de soluciones «listas para usar» estandarizadas para la población de recién nacidos y prematuros en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN). A partir del año 2011 se encuentra a disponibilidad el uso de la bolsa triple cámara Numetzah G13 para RNPT, misma que provee y se ajusta a las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPEGHAN) y la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN). Los primeros estudios realizados en las UCIN de países de Europa validan el uso de Numetzah en la población de RNPT, reportando que su uso es sencillo, seguro, provee una adecuada ganancia de peso por día y los aportes en electrolitos que requieren suplementación son una minoría de casos<sup>1</sup>. La bolsa triple cámara Numetzah G13 consiste en tres cámaras que contienen un aporte de lípidos, aporte de aminoácidos y aporte de líquidos más electrolitos por separado, posterior a la mezcla de los tres contenidos se activa la nutrición y mantiene su estabilidad hasta 48 h<sup>2,3</sup>. El uso de bolsa Numetzah G13 ha sido objetivo de múltiples estudios en RNPT menores de 1,500 g y aunque de acuerdo con el uso el aporte proteico es menor con respecto a la NPT individualizada el aporte energético establecido es similar a la NPT individualizada y la nutrición puede considerarse una alternativa en la primera semana de vida<sup>4,5</sup>. Recientemente la escasez a nivel nacional de requerimientos de aminoácidos para las preparaciones de NPT individualizadas constituye un problema para muchos de los hospitales y centros de segundo y tercer nivel. En los RNPT menores de 1,500 g en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se inicia el uso de este tipo de NPT Numetzah G13 a partir de marzo del 2023 optimizando su uso hasta 72 h posterior a la activación

de la mezcla. Se establece este protocolo de estudio con el objetivo de valorar el crecimiento y estado metabólico con el uso de Numetzah G13 en RNPT menores de 1,500 g.

## Objetivos

- Primario: valorar el crecimiento en cuanto a peso en la primera semana de vida con el uso de NPT estándar tipo Numetzah G13 sin diluir osmolaridad 1,150.
- Secundarios: evaluar niveles séricos de electrolitos, pruebas de química sanguínea, pruebas de función hepática, a la semana de vida y/o dentro de las 24 h posteriores al término de Numetzah; 2) conocer los aportes alcanzados de kcal/kg y proteínas con el aporte de NPT al término y con la vía enteral establecida, y 3) conocer los días necesarios de uso de NPT a requerimientos establecidos por paciente y costo por tratamiento completo.

## Método

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional de marzo a diciembre del 2023, en la UCIN del INPer.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes RNPT < 1,500 g que requieran NPT y que toleren el inicio de alimentación vía oral (VO) en las primeras 24-72 h de vida a razón de 12.5 ml/kg con incremento gradual de 12.5 ml/kg cada 12 o cada 24 h de acuerdo con la evolución.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con malformaciones congénitas o quienes ameriten suspensión de NPT por cualquier condición patológica hemodinámica o metabólica.
- Pacientes que cursen con enterocolitis necrosante (ECN) o patologías quirúrgicas de cualquier tipo.
- Pacientes en los que se utiliza NPT individualizada.

**Tabla 1.** Variables

Demográficas	Clínicas	Metabólicas (al término de NPT)
Peso al nacer EG Sexo Hijo único o múltiple Peso al término de NPT	Dx al término del estudio Días totales de uso de NPT Volumen de NPT al inicio y término de NPT Volumen VO al término de NPT kcal/kg al término de NPT Proteínas/kg al término de NPT	Electrolitos séricos Sodio Potasio Calcio Cloro PFH Glucosa Creatinina

EG: edad gestacional; Dx: diagnóstico; NPT: nutrición parenteral total, VO: vía oral, PFH: pruebas de función hepática.

**Tabla 2.** Dosificación Numetzah G13. Guías ESPGHAN 2018

Volumen (ml/kg/d)	40	50	60	70	80	90	100	110	120	128	180
Aminoácidos (g/kg/d)	1.3	1.6	1.9	2.2	2.5	2.8	3.1	3.4	3.8	4.0	3.5
Glucosa (g/kg/d)	5.3	6.7	8.0	9.3	10.7	12.0	13.3	14.7	16.0	17.1	17.3
Lípidos (g/kg/d)	1.0	1.3	1.5	1.8	2.0	2.3	2.5	2.8	3.0	3.2	4
Energía total (kcal/kg/d)	36	46	55	64	73	82	91	100	109	116	120
Sodio (mmol/kg/d)	0.9	1.1	1.3	1.5	1.8	2	2.2	2.4	2.6	2.8	5 (7)
Potasio (mmol/kg/d)	0.8	1.0	1.2	1.4	1.7	1.9	2.1	2.3	2.5	2.6	3 (5)
Magnesio (mmol/kg/d)	0.06	0.08	0.09	0.11	0.13	0.14	0.16	0.17	0.19	0.2	0.3
Calcio (mmol/kg/d)	0.5	0.6	0.8	0.9	1.0	1.1	1.3	1.4	1.5	1.6	3.5
Fosfato (mmol/kg/d)	0.5	0.6	0.8	2.2	1.0	1.1	1.3	1.4	1.5	1.6	3.5
Cloruro (mmol/kg/d)	1.2	1.6	1.9	9.3	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	5

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Adaptada de Hill et al., 2018<sup>11</sup>.

## VARIABLES

Se consideró para el estudio, incluir variables demográficas, clínicas y metabólicas que se muestran en la [tabla 1](#).

## Procedimiento

Pacientes que ingresen a UCIN procedentes del área toco-quirúrgica en las primeras 24-48 h de nacimiento. Se iniciará NPT estandarizada tipo Numetzah G13 sin diluir por catéter central a volumen determinado de acuerdo con los requerimientos del paciente y el criterio médico. La Numetzah G13 de Laboratorios Baxter consiste en un tipo de NPT que contiene los aportes establecidos por la ESPGHAN y la ESPEN<sup>2</sup>. Se utiliza sin diluir cuando se puede administrar por un acceso central por la osmolaridad de 1,150 mOsm/l. La bolsa

contiene tres cámaras por separado de aminoácidos, lípidos y glucosa con electrolitos séricos en aportes basales, que son susceptibles a ser complementados de acuerdo con las necesidades del paciente, además amerita la suplementación de oligoelementos y multivitaminas que no contiene la mezcla. La bolsa tricámara presenta también la opción de dejar el aporte de lípidos sin activar si existiera alguna condición del paciente que contraindicara su uso. Para propósito del estudio, se activa el contenido de las tres cámaras. De acuerdo con las recomendaciones del laboratorio, la NPT Numetzah puede ser utilizada una vez activada la mezcla por un periodo de 48 h. En el INPer se ampliará el intervalo de uso a 72 h con el objetivo de optimizar el recurso y disminuir el costo por tratamiento. En la [tabla 2](#) se aprecia la dosificación de los aportes a requerimientos por volumen establecidos.

De acuerdo con la normativa establecida por la UCIN del INPer se toma control de glucemia capilar una hora posterior al inicio de NPT Numetzah G13 y de acuerdo con este reporte, si es necesario, se realiza ajuste de volumen para mantener la glucemia en rangos normales considerando aporte mínimo de glucosa/kilo/minuto (GKM) 4. En caso de continuar la valoración de la glucemia en rangos de hiperglucemia, se iniciará tratamiento con insulina. De acuerdo con controles de calcio en laboratorio de primeras 24 h se establecerá el requerimiento de aporte extra para cumplir requerimientos en complemento al aporte de la NPT.

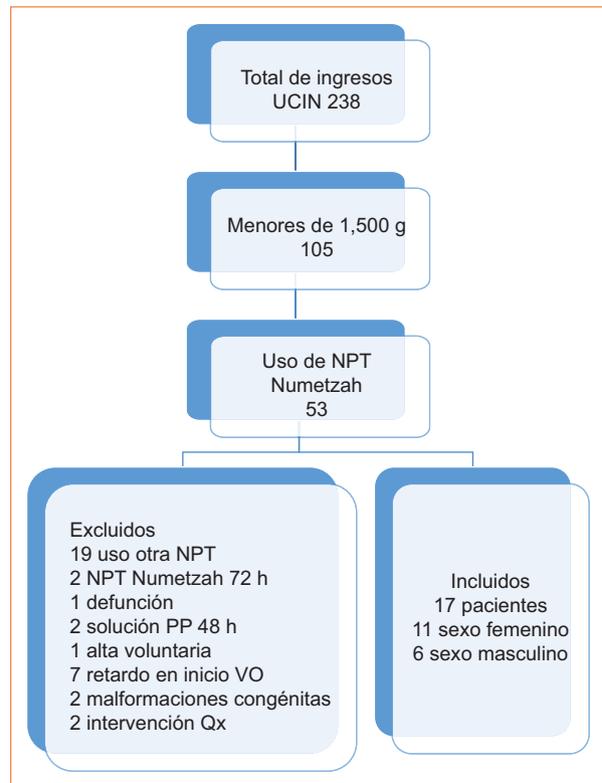
Se valorará inicio de la vía enteral a razón de 12.5 ml/kg de acuerdo con las condiciones del paciente en las primeras 24-48 h de vida con incrementos paulatinos de 12.5 ml/kg cada 12 o cada 24 h según la tolerancia a VO de cada paciente. La NPT Numetzah G13 continuará por 72 h antes de realizar cambio de bolsa. Al inicio de nueva NPT se tomará nuevo control de glucemia capilar. Al llegar a vía enteral entre 75-100 ml/kg se suspenderá la NPT. En caso de contar aún con NPT podrá mantenerse aporte residual hasta completar las 72 h de uso de la bolsa. Se utilizarán en agregado multivitaminas pediátricas y oligoelementos a requerimientos como suplemento de la nutrición en todos los casos.

Al término del uso de la NPT Numetzah se registrará el peso alcanzado, la vía enteral establecida y el volumen residual de NPT para determinar el crecimiento con base en la ganancia de peso, el aporte de kcal/kg totales y de proteínas a la suspensión de la NPT. Se establecerá el total de días de NPT Numetzah y el costo por tratamiento.

En las siguientes 24 h de la suspensión de la NPT Numetzah se tomarán controles de laboratorio para evaluar niveles de electrolitos sodio, potasio, cloro, calcio, química sanguínea, creatinina, niveles de albúmina y glucemia central.

### Análisis estadístico

Se creó una base de datos con los valores de las variables en estudio en Excel. Se establecieron promedios de las variables demográficas peso al nacer, edad gestacional y peso al final de la NPT y se obtuvieron porcentajes por sexo, variable hijo único o múltiple, así como de los diagnósticos al final del estudio, además se estableció el porcentaje de alteraciones metabólicas que requirieron aporte extra de electrolitos o reducción de la GKM. Se obtuvo la media y desviación estándar de las variables clínicas y metabólicas. Para el análisis de la variable de hiperglucemia se utilizó la prueba de Wilcoxon.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de pacientes. NPT: nutrición parenteral total; solución PP: solución para prematuro; Qx: cirugía; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal; VO: vía oral.

### Resultados

Durante el periodo de estudio de marzo a diciembre del 2023 hubo un total de 238 ingresos de RN a la UCIN. Se evaluaron 105 RNPT < 1,500 g y de ellos, en 53 se utilizó NPT Numetzah en la primera semana de vida. Se incluyeron un total de 17 pacientes (Fig. 1). Del total de recién nacidos RNPT < 1,500 g, el 64.7% fueron del sexo masculino y el 35.3% del sexo femenino, con una edad gestacional media de 30.1 semanas de gestación (SDG), mediana de 30 SDG, mínima de 28 SDG y máxima de 34.6 SDG, desviación estándar (DE) 1.7. De los diagnósticos el principal fue síndrome de dificultad respiratoria, presente en el 94% de los casos (Tabla 3).

La media de peso al nacimiento fue de 1,162.05 (DE: 201.67) y al final del estudio la media correspondió a 1,134.88 g (DE: 208,68). Se reporta en cinco pacientes peso igual o mayor al nacer y pérdida de peso en 12 pacientes que corresponde al 70.6%; se estima que la pérdida de peso en porcentaje al término de la NPT Numetzah correspondió en promedio a un 2.3% con respecto al peso al nacimiento.

**Tabla 3.** Frecuencia de variables demográficas y clínicas

	Frecuencia	Porcentaje
SDR	16	94.1%
Sepsis	10	58.8%
ECN	2	11.8%
PCA	7	41.2%
Sepsis tardía	3	17.6%
Aporte de electrolitos	8	47.1%
Ajuste de GKM por hiperglucemia	3	17.6%
Insulina	1	5.9%
Pérdida ponderal	12	70.6%

ECN: enterocolitis necrosante; GKM: glucosa/kilo/minuto; PCA: persistencia de conducto arterioso; SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

En los resultados de las variables metabólicas no se detectaron alteraciones al término de la utilización de NPT. Únicamente se reporta hiperglucemia en un 17.6% (3 pacientes). Se analiza por separado la hiperglucemia que se presenta en los pacientes, se requiere reajuste de GKM a 4 para normalizar la glucemia. Solo un paciente requirió manejo con insulina intravenosa (IV). Debido a que existió una diferencia entre los valores de glucosa inicial y final, se realizó la prueba de Wilcoxon, que estableció una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.039$ ).

El promedio de días de NPT fluctuó entre cinco y nueve. Los volúmenes establecidos de NPT y VO, así como las kilocalorías totales y aporte de proteínas, se reportan en la [tabla 4](#).

## Discusión

La nutrición en los RNPT es uno de los pilares más importantes durante el tratamiento multidisciplinario en la UCIN y constituye uno de los grandes retos en el manejo en la terapia intensiva neonatal, así como asegurar aportes proteicos adecuados con asistencias de glucosa, necesario para mantener normoglucemia, teniendo como objetivo aminorar el porcentaje de pérdida ponderal durante la primera semana de vida. Iniciar en forma temprana NPT y la vía enteral con leche humana exclusiva, permite reducir la incidencia de ECN, y ofrece ventajas a nivel metabólico y de neurodesarrollo posterior<sup>5,6</sup>. Ambas estrategias se mantienen en el desarrollo de este estudio, considerando que el aporte de NPT estandarizado Numetzah G13 es

adecuado y que la instauración de la alimentación enteral se realiza en forma temprana en todos los casos.

Establecer en forma temprana un aporte adecuado de proteínas y kilocalorías es fundamental para mejorar el pronóstico a largo plazo y la morbimortalidad<sup>7</sup>. Aunque se ha comparado en estudios previos el uso de NPT individualizada vs. NPT estandarizada, la ventaja de una u otra sobre el crecimiento no resulta significativa y los estudios de revisión más grandes apoyan el uso de NPT estandarizada para favorecer el crecimiento<sup>8-10</sup>. En nuestro estudio, los aportes se realizaron con base en volumen kg/día y de acuerdo con el volumen calculado se estima el aporte proteico y las kilocalorías, tal como se aprecia en la [tabla 2](#)<sup>11</sup>. La NPT estandarizada Numetzah permitió un adecuado crecimiento en la primera semana de vida, aunque la ganancia ponderal establecida no genera un incremento equivalente a 20 g/día como se espera en etapas posteriores, la disminución ponderal es equivalente a un 2.3% del peso al nacer, lo que representa un adecuado estado nutricional.

La última revisión realizada con relación al uso de NPT individualizada vs. estandarizada, reporta que la NPT estandarizada tipo Numetzah permite un adecuado crecimiento sin incrementar días totales de NPT, riesgos de sepsis, ECN u otra patología<sup>9</sup>. Nuestros resultados con base en el crecimiento coinciden con lo reportado y aunque el tamaño de muestra es pequeño, debido al abastecimiento con el que se cuenta en forma periódica, se establece que el uso de la NPT Numetzah en periodo de 72 h puede ser óptimo sin incrementar riesgos de sepsis o de otra patología. El hecho de que la NPT estandarizada provea un aporte de electrolitos desde el primer día, es otra de las ventajas que se describen a favor de la NPT estandarizada tipo Numetzah. En nuestro estudio se realizó complemento de aporte de electrolitos en ocho pacientes que equivale a un 47% sin tener modificaciones significativas al término de la NPT o alteraciones de electrolitos séricos<sup>9,12</sup>.

La presencia de hiperglucemia en tres pacientes ameritó reajuste de GKM a 4 disminuyendo el volumen de NPT, sin requerir otra intervención adicional y con un reporte final de normoglucemia al término de la NPT. Los tres pacientes que presentaron hiperglucemia tenían como diagnóstico agregado sepsis, por lo que es difícil establecer como único factor de hiperglucemia el uso de la NPT y más bien hay que considerar el hecho de que sea una alteración multifactorial. En cuanto a las patologías, se reportó ECN en dos casos en los que la VO alcanzaba 75 ml/kg; ambos pacientes tenían persistencia de conducto arterioso, lo cual

**Tabla 4.** Valor de proteínas totales y kilocalorías al término de la NPT

	Proteína NPT	Proteína VO	Proteínas totales	Volumen inicial NPT	Volumen final NPT	VO ml/kg	kcal/kg NPT	kcal VO	kcal totales
Media	1.21	1.35	2.57	85.0	38.97	97.05	35.53	65.02	100.56
DE	0.53	0.20	0.50	7.07	17.09	14.34	15.59	9.60	15.31

DE: desviación estándar; NPT: nutrición parenteral total; VO: vía oral.

constituye también un factor de riesgo asociado para el desarrollo de ECN.

Considerando el volumen al final de la NPT y la VO alcanzada al suspender la NPT el aporte proteico y de kilocalorías para la primera semana de vida alcanza a 100 kcal y 2.5 g, con lo que se consigue crecimiento, de modo que en nuestro estudio se considera un objetivo cumplido. La leche humana, debido a los múltiples beneficios que se reportan en los diferentes estudios, es un factor que influye en forma positiva en la tolerancia a la vía enteral y en todos los casos permitió una adecuada progresión<sup>13,14</sup>. Los días de uso de NPT en promedio correspondieron a siete días, lo que está acorde con lo reportado en la literatura para una adecuada nutrición en tanto se establece el aporte enteral.

El costo de tratamiento de acuerdo con la media de días se establece en forma equivalente al uso de NPT individualizada. Corresponde a 2,150 pesos mexicanos por bolsa (3 días de NPT) que equivale aproximadamente a tres bolsas de NPT individualizada (722 pesos mexicanos por día), por lo cual este no puede considerarse ventaja o desventaja.

## Conclusiones

La NPT estandarizada Numetzah G13 constituye una alternativa adecuada para nutrición en la primera semana de vida en los RNPT. Con los aportes de volumen establecidos de acuerdo con las recomendaciones estándares para prematuros, permite un apropiado aporte de kilocalorías y de proteínas, con lo que se consigue un adecuado crecimiento y una disminución ponderal mínima del 2.3% en promedio con respecto al peso al nacer, siempre y cuando la nutrición se complemente con la instauración temprana de alimentación enteral de tipo leche humana.

Las alteraciones de electrolitos son leves y en frecuencia menor al 50% de los casos y responden en forma adecuada a un suplemento de aporte extra a requerimientos habituales. La hiperglucemia que se presentó en el 17.6% de los casos remitió con la

disminución del aporte de GKM a 4 de acuerdo con las guías de tratamiento de hiperglucemia y solo el 5.8% de los casos requirió tratamiento de insulina. No es posible aseverar que se produzca con relación a la NPT estandarizada, pues los pacientes también cursaban con sepsis. El costo total de tratamiento por los días de NPT es equivalente al de la NPT individualizada.

## Agradecimientos

A todo el personal de enfermería y médicos residentes de la UCIN del INPer Dr. Isidro Espinosa de los Reyes. Al Dr. Daniel Ramírez Bouchan por su apoyo incondicional para la edición de este artículo.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.**

Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

**Bibliografía**

- Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):210-7.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(Suppl 2):S1-S87.
- Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, et al. Clinical experience with numeta in preterm infants: impact on nutrient intake and costs. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(4):536-42.
- Ambreen G, Kumar V, Ali SR, Jiwani U, Khowaja W, Hussain AS, et al. Impact of a standardised parenteral nutrition protocol: a quality improvement experience from a NICU of a developing country. *Arch Dis Child.* 2022;107(4):381-6.
- Kim JH. Providing optimal nutrition to very low birthweight infants in the NICU. *Neoreviews.* 2023;24(5):e271-e284.
- Morgan C, Tan M. Attainment targets for protein intake using standardized, concentrated and individualised neonatal parenteral nutrition regimens. *Nutrients.* 2019;11(9):2167.
- Taylor SN, Martin CR. Evidence-based discharge nutrition to optimize preterm infant outcomes. *Neoreviews.* 2022;23(2):e108-e116.
- Evering VH, Andriessen P, Duijsters CE, Brogtrop J, Derijks LJ. The effect of individualized versus standardized parenteral nutrition on body weight in very preterm infants. *J Clin Med Res.* 2017;9(4):339-44.
- Mihatsch W, Jiménez Varas MA, Diehl LL, Carnielli V, Schuler R, Gebauer C, et al. Systematic review on individualized versus standardized parenteral nutrition in preterm infants. *Nutrients.* 2023;15(5):1224.
- Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology.* 2010;98(2):170-8.
- Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2401-8.
- Iacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A, Gouyon JB. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology.* 2010;98(1):84-90.
- Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018;10(6):707.
- Immeli L, Mäkelä PM, Leskinen M, Rinta-Koski OP, Sund R, Andersson S, et al. A triple-chamber parenteral nutrition solution was associated with improved protein intake in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2020;109(8):1588-94.

## Congenital transmission in a murine model with a Mexican *Trypanosoma cruzi* strain

Oscar A. Reboreda-Hernández<sup>1</sup>, Benjamín Noguera-Torres<sup>2</sup>, Rocío Ortiz-Butron<sup>3</sup>,  
and Nayeli Gonzalez-Rodriguez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Morphology, National School of Biological Sciences; <sup>2</sup>Department of Parasitology, National School of Biological Sciences; <sup>3</sup>Department of Physiology, National School of Biological Sciences. IPN, Mexico City, Mexico

### Abstract

**Background:** Chagas' disease, parasitosis, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, currently affects 7 million people worldwide. Although is primarily transmitted by vectors, it could also be acquired through blood transfusions, organ transplants, orally or congenitally. **Objective:** To conduct more research of global relevance that addresses congenital transmission, which has recently become more important due to population movements. **Method:** A *T. cruzi* Mexican parasite strain (NINOA, that belongs to DTU 1) was inoculated in female mice, infection was monitored parasitological, and serological through pregnancy and, afterbirth in the mother and in the pup until they reach adulthood; a histopathological analysis was performed. **Results:** Pregnancy was difficult to get, parasitemia lowed during pregnancy. Newborn mice not present parasitemia or histopathological changes but they had *T. cruzi*-antibodies. **Conclusion:** This study gives evidence that congenital transmission could happened in females with low parasitemia, and interestingly, this infection could be a factor to considerate in females that have complications to get pregnant. On the other hand, we provide data that support that congenital transmission implies mother-to-child antibody exchange even without patent parasitemia. Thus, we suggest that screening for *T. cruzi* infection should be mandatory in pregnant women, but it could also be important to perform it in women who have difficulties becoming pregnant.

**Keywords:** Congenital. Pregnancy. Chagas' disease.

### Transmisión congénita en un modelo murino con una cepa mexicana de *Trypanosoma cruzi*

### Resumen

**Antecedentes:** La enfermedad de Chagas, una parasitosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, afecta actualmente a siete millones de personas en todo el mundo. Aunque se transmite principalmente por vectores, también puede transmitirse mediante transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos, oralmente y de forma congénita. **Objetivo:** Realizar más investigaciones de relevancia global que traten sobre la transmisión congénita, que ha ido adquiriendo mayor importancia últimamente debido a los movimientos poblacionales. **Método:** Se inoculó una cepa de parásitos *T. cruzi* mexicana (NINOA, perteneciente a la DTU 1) en ratones hembra, se monitoreó la infección parasitológica y serológica durante el embarazo y el parto en la madre y en las crías hasta que alcanzaron la adultez; se realizó un análisis histopatológico. **Resultados:** El embarazo fue difícil de lograr, la parasitemia disminuyó durante el embarazo. Las crías recién nacidas no presentaron

#### \*Correspondence:

Nayeli González-Rodríguez  
E-mail: bassolsae@gmail.com

Date of reception: 26-04-2024  
Date of acceptance: 23-07-2024  
DOI: 10.24875/PER.24000010

Available online: 20-09-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(2):38-45  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

parasitemia ni cambios histopatológicos, pero tenían anticuerpos contra *T. cruzi*. **Conclusión:** Este estudio proporciona evidencia de que la transmisión congénita podría ocurrir en hembras con baja parasitemia y, curiosamente, esta infección podría ser un factor para considerar en mujeres que tienen complicaciones para quedar embarazadas. Por otro lado, proporcionamos datos que respaldan que la transmisión congénita implica el intercambio de anticuerpos de madre a hijo incluso sin parasitemia patente. Por lo tanto, sugerimos que la detección de la infección por *T. cruzi* debería ser obligatoria en mujeres embarazadas, pero también podría ser importante realizarla en mujeres que tienen dificultades para quedar embarazadas.

**Palabras clave:** Congénito. Embarazo. Enfermedad de Chagas.

## Introduction

Chagas' disease is a protozoan infection caused by *Trypanosoma cruzi* that currently affects 7 million people worldwide mainly in the Americas (its endemic area) up to 30% if patients suffer cardiac complication, and up to 10% digestive manifestations that could lead to patients' death. Parasitosis can be treated in the acute phase with benznidazole and nifurtimox, in chronic cases, has no cure, but is useful to offered treatment to prevent congenital transmission<sup>1</sup>.

Congenital transmission of the infection can occur during pregnancy, childbirth, and even during breastfeeding, even in asymptomatic pregnant women. Neonates may be asymptomatic or present with edema, fever, low birth weight, cardiomegaly, myocarditis, pneumonitis, hepatosplenomegaly, and even be born prematurely<sup>2</sup>.

In endemic areas, there is congenital transmission happening even in areas where the control of the vector and blood bank transfusion is certificated by the local govern<sup>3</sup>. It is estimated that there are 40,000 infected pregnant women and 2,000 infected newborns in North America<sup>4</sup>.

There are no current data of the women childbearing infected with *T. cruzi* in Latin America, but as is the Chagas' endemic area, numbers could be higher than in USA because in the past years was reported that 10-40% of the newborn children have the infection and showed meningoencephalitis, hepatosplenomegaly, or hearth failure, rising the neonatal death risk<sup>5</sup>.

Due the lack of recognition of the importance of congenital Chagas disease infection in several non-endemic countries, this disease has become global due to population movements from endemic countries. Recently, there are reports of Chagas' disease congenital transmission in non-endemic areas such as Japan<sup>6</sup>, Ireland<sup>7</sup>, and Spain<sup>8</sup>. In a meta-analysis, the risk of congenital transmission was calculated in approximately 3.5%<sup>9</sup>.

At present, congenital transmission represents the main route if the transmission in vector-free regions, moreover, this neglected tropical disease was approved at the World Health Organization global plan to interrupt

four transmission routes by 2030 (vector, blood transfusion/organ transplant/congenital)<sup>4</sup>.

One interesting data regarding this issue is that in blood banks routine, *T. cruzi* infection testing is mandatory<sup>10</sup> not so in pregnant women or in newborns<sup>11</sup>. It has been described that one of the factors that heavily influence the risk of vertical transmission is the parasite strain<sup>12</sup>. Thus, the goal of this study is to analyze the vertical transmission of a Mexican strain regards of its ability to be vertically transferred to the products in terms of patent parasitemia, antibodies, and tissular changes.

## Materials and methods

### Parasite

NINOA *T. cruzi* strain (Tcl) (metacyclic tripomastigote).

### Harem formation

BALB/c healthy mice 20  $20 \pm 2$  g. (around 6 weeks old) was provided the physiology facilities (Animal House, Department of Physiology, Biological Sciences National School, National Polytechnic Institute). All animals were maintained and treated strictly according to the NOM-062-ZOO-1999<sup>13</sup>, and all the procedures and experimental protocols were performed according to the Biological Sciences National School Bioethics Committee. Two harems, comprised six females and one male each (control and experimental groups), were established. From the moment of formation, vaginal introitus of the females was observed at 8-h intervals to ascertain the presence of the mating plug, thereby confirming successful copulation.

### Mice and experimental groups

BALB/c healthy mice 20  $20 \pm 2$  g. (around 6 weeks old) was provided the physiology facilities (Animal House, Department of Physiology, Biological Sciences National School, National Polytechnic Institute). All animals were maintained and treated strictly according to

the NOM-062-ZOO-1999<sup>13</sup>, and all the procedures and experimental protocols were performed according to the Biological Sciences National School Bioethics Committee. Two six female mice group were used, one was remains without pregnancy but intraperitoneally infected with  $1 \times 10^3$  metacyclic trypomastigotes as control, and the second group with pregnancy (coming from the harem) was intraperitoneally infected with  $1 \times 10^3$  metacyclic trypomastigotes. Parasitemia levels were determined in counting the parasite number in 5  $\mu$ L of caudal vein mice blood using a Neubauer's chamber Brand™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)<sup>14</sup>.

Blood samples were taken, and then, pups were sacrificed at birth, at days 7, 14, 21, 28 (acute phase), and 90 (chronic phase) to obtained skeletal hind leg muscle and heart tissue, as these tissues were reported as the target tissues of this strain<sup>15</sup>.

### Histopathological analysis

Heart and skeletal muscle tissue sections were fixed in 10% buffered formalin for 24 h, dehydrated in absolute ethanol (Merck Millipore, Rahway, New Jersey, USA), cleared in xylene (Merck Millipore, Rahway, New Jersey, USA), and embedded in paraffin (Merck Millipore, Rahway, New Jersey, USA). Five-micron tissue sections were mounted on glass slides Isoslide™ (Merck Millipore, Rahway, New Jersey, USA), deparaffinized, and processed using hematoxylin and eosin staining technique. We analyzed each tissue section for randomly selected, 10-microscopic fields ( $\times 100$  magnification), and examined three different tissue sections/organs/animals. The tissue sections were evaluated microscopically by two individuals in a blinded manner, using an optical microscope Nikon™ Eclipse 50i (Tokyo, Japan). The presence of inflammatory cells in H&E-stained sections was scored as 0 (absent), 1 (focal or mild, 0-1 foci), 2 (moderate, 2 foci), 3 (extensive inflammatory foci, minimal necrosis, and retention of tissue integrity), and 4 (diffused inflammation with severe tissue necrosis, interstitial edema, and loss of integrity).

### Immunological analysis

Newborn sera were obtained 5  $\mu$ L through a small cut of the caudal vein mice using a blood sampling device for newborn (Vygon, Écuén, France), and the microhematocrit capillary tubes (Kimble, Vineland, New Jersey, USA) were centrifugated at 3000 rpm/15 min. Sera were kept  $-4^\circ\text{C}$ <sup>16</sup>.

### T. CRUZI ANTIGEN

The antigenic extract was prepared with *T. cruzi* NINOA epimastigotes cultured in liver infusion tryptose, then the parasite was counted, using a Neubauer's chamber. Then, epimastigotes were washed by triplicate using PBS 0.1 M pH 7.2. The total volume was sonicated 3 times of 18 kHz for 1 min, employing a sonicator SFX250 (Branson Ultrasonics, Brookfield, Connecticut, USA). Later, the volume was centrifugated 12,000 g 1 h at  $4^\circ\text{C}$ , the supernatant protein content was estimated by Lowry's method. Finally, the solution was kept at  $-20^\circ\text{C}$  until use<sup>17</sup>.

### ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

We performed a non-commercial indirect ELISA based on local antigens from *T. cruzi* NINOA strain that belongs to *T. cruzi* lineage I, predominating lineage in Mexico, because it has a slightly higher sensitivity compared to commercial serological test. Briefly, flat bottom microplates Costar™ (Corning, Corning, New York, USA) were coated with the *T. cruzi* antigen protein, at a concentration of 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in 0.1 M carbonate buffer pH 9.6. Then, unbound antigen was discarded with three washes of PBS 0.05% Tween, the plates were blocked to prevent false positive results with 200  $\mu\text{L}$  of albumin (Hyclon, Mexico), and incubated for 1 h at  $37^\circ\text{C}$ <sup>17</sup>.

Later, plates were incubated with 100  $\mu\text{L}$  mouse sera at a final dilution of 1:500 (in duplicate). After being incubated overnight at  $4^\circ\text{C}$ , they were washed 3 times with PBS-0.05% Tween. After the washes, 50  $\mu\text{L}$  of a peroxidase-coupled goat anti-mouse IgG antibody (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) at a dilution of 1:7500 in PBS Tween was added to each well and incubated for 2 h at  $37^\circ\text{C}$ . After carrying out three washes, 100  $\mu\text{L}$  of a solution of ortho-phenylenediamine (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA), pH 7 carbonate buffer, distilled water, and hydrogen peroxide (Merck Millipore, Rahway, New Jersey, USA) were added after 3 min, the reaction was stopped with  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Merck Millipore, Rahway, New Jersey, USA) and the plates were read at 490 nm in an ELISA HREADER1 reader (Hlab, Mexico).

### International guidelines

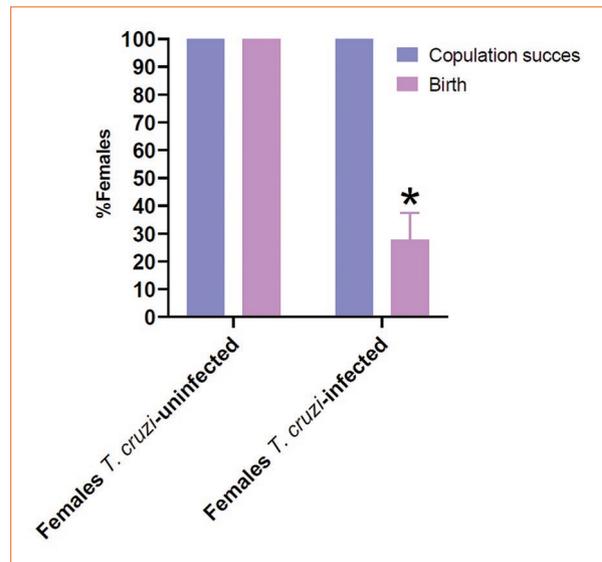
The study was conducted rigorously following the ARRIVE 2.0 guidelines to ensure good practices in animal experimentation.

## Results

The observation of the mating plug determined copulation success, with both females *T. cruzi* infected and females *T. cruzi* uninfected exhibiting a 100% copulation success rate. However, despite achieving a 100% mating success in females, the percentage of births was < 30% in females infected with *T. cruzi* (Fig. 1) ( $p < 0.05$ ). A parasitemia curve was conducted to compare the course of acute infection in the studied groups (Females *T. cruzi* infected, pregnant females *T. cruzi* infected). Over the observation days, three well-differentiated phenomena were evident. First, the onset of parasite presence in the bloodstream showed that in the non-pregnant group, parasitemia initiated earlier than in the pregnant female group (day 14 post-inoculation). In addition, a higher quantity of parasites in the blood ( $\approx 40,000$ ) was observed in the non-pregnant group. The subsequent phenomenon was the peak of parasitemia, graphically evidenced by a higher number of parasites in the blood in non-pregnant females (day 23 post-inoculation), contrasting with pregnant females who exhibited a lower parasitic burden at this point. Pregnant females reached 100% mortality by day 32 post-inoculation, unlike non-pregnant females, who showed an end to parasitemia by day 27 post-inoculation (Fig. 2). The levels of serum antibodies against *T. cruzi* were assessed in newborn mice from infected mothers that gave birth and were compared with intraperitoneally inoculated newborns. The observed curve in neonates from infected mothers showed a high content of antibodies against *T. cruzi* from day 0, reaching a maximum value of 3.4  $\mu\text{g}$ . In contrast, mice infected intraperitoneally did not exhibit serum concentration of these antibodies at the same time point. While neonates from infected mothers displayed a drastic decrease on day 7, mice infected intraperitoneally showed a gradual increase over the days, reaching their peak concentration on day 8; however, the entire group succumbed. Mice from infected mothers experienced another decrease in antibody concentration on day 20, remaining constant until the end of the assay with 100% survival (Fig. 3).

## Discussion

*T. cruzi* involves a complex transmission, so it could serve as a unique model for the study of the adaptive parasite-host model<sup>12</sup> because it seems to have a wide range of variations according to several factors, including the strain. *T. cruzi* strains present different capabilities to



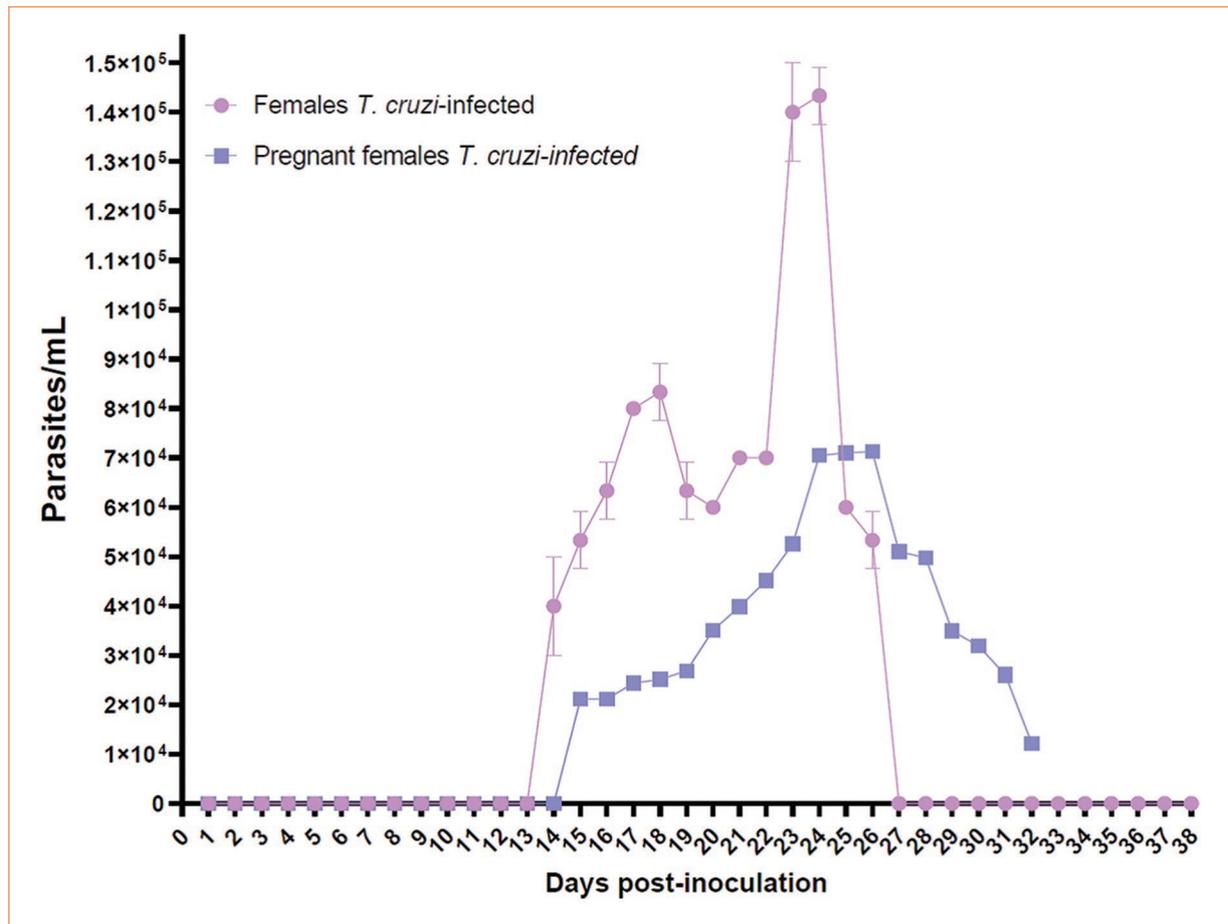
**Figure 1.** Copulation success. Mating plug (blue bar) was a 100% in all groups showing no statistical difference among groups, on the other hand, the birth (purple bar) was lower in *Trypanosoma cruzi*-infected females ( $p = 0.05$ ).

cause congenital infection, for example, no congenital murine infection was observed with *T. cruzi* K98 clone isolated from a congenital case VC/TcVI, this isolate has a higher survival rate in the placenta than Tulahuén strain in placenta<sup>4</sup>.

During pregnancy is necessary to have immune tolerance by the fact that the fetus express paternal antigens, that in other circumstances are recognized, and eliminated. Maternity immunity in the fetus-placental unity is deviated to an Th2 response to protect this process, explaining the presence of pregnancy-protecting cytokines as interleukin (IL)-10, transforming growth factor- $\beta$ , and IL-4. These circumstances could alter the susceptibility of the host against protozoan infections, favoring congenital transmission<sup>18</sup>.

*T. cruzi*-infected pregnant women who transmitted the infection to their fetus blood cells have a functional deficiency in the IL-2 production and an unbalance in the production of IL-10 and interferon-gamma (IFN $\gamma$ ); *T. cruzi*-infected pregnant women who did not transmit the infection to their fetus blood cells have normal secretion of IFN $\gamma$  and IL-2<sup>18</sup>.

It has been reported that vertical transmission is more likely to happen when the parasitemia is higher in the mother<sup>19</sup> related to the tissue infection, none of the pups has parasites in their heart or blood even when other TcI strains (AQ1-7) do have showed amastigotes in the tissues of the pups<sup>20</sup>, possibly because



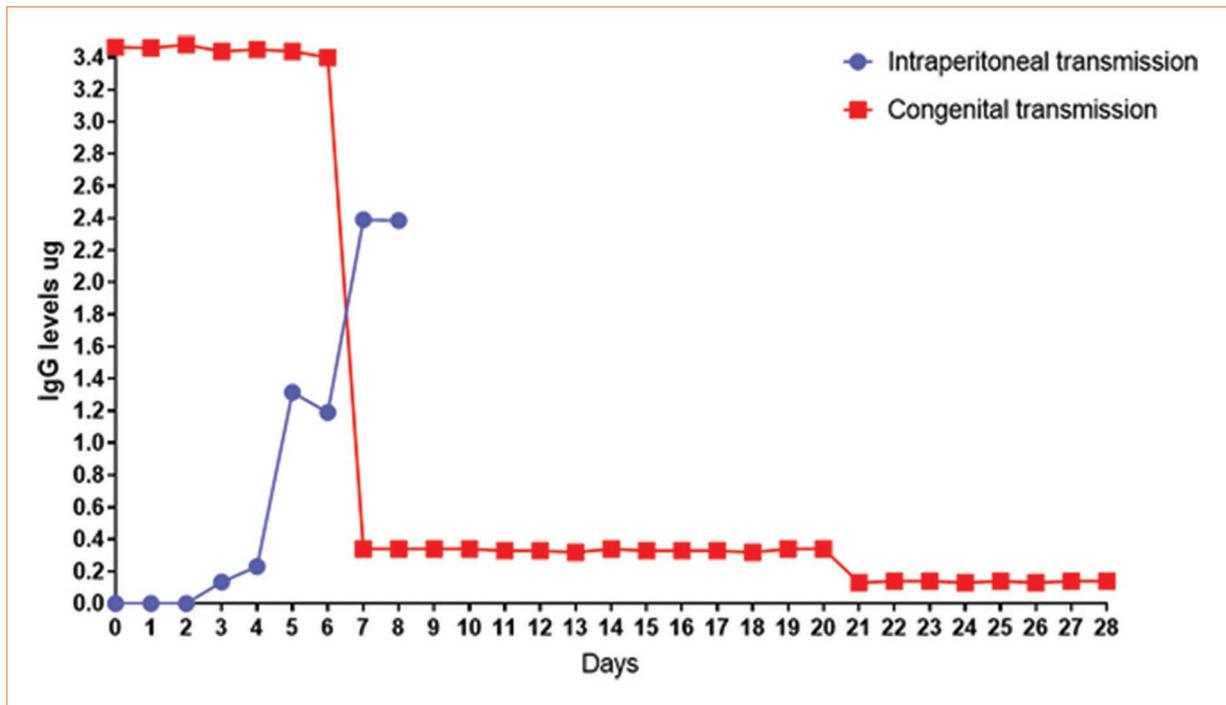
**Figure 2.** Parasitemia curve. Non-pregnant females exhibited an onset of parasitemia on day 14 post-inoculation, with subsequent peak of parasitemia occurring on day 25, and parasitemia terminating on day 27. In pregnant females, onset of parasitemia occurred on day 15 post-inoculation, with peak of parasitemia observed on day 24. However, the end of parasitemia was not recorded because all pregnant females succumbed by day 32. Notably, non-pregnant females displayed higher parasitic density ( $p = 0.05$ ) compared to the pregnant counterparts.

low infection that the pregnant females presented, but it could be the consequence of the immune response that happens during the pregnancy at placental level; briefly, it has been proposed that during congenital transmission blood trypomastigotes cross placental barrier, infects syncytiotrophoblast, cytotrophoblast, and villous stroma, there the parasites differentiate into amastigotes, proliferate, and differentiates into trypomastigotes, and invade fetal capillary, and the fetus but this could be interrupted by the immune fetus defense<sup>21</sup>. It is important to take in count that each strain infects differentially the placenta, resulting of the virulence of each strain<sup>22</sup>, therefore is important to determine the strain that infects the pregnant female to help with an adequate management of each case.

Immunologically, fetus and neonates' congenital infection has interesting points: on one hand, their inflammatory

cells could be activated by *T. cruzi*; on the other hand, the fact that they have maternal antibodies could help to contain and even eliminate the infection by opsonized the parasites, resulting in a brief congenital infection without the development of the disease<sup>23</sup>. This strong immune response could help to explain that 50% premature babies born of Chagas' disease infected mothers do not survive<sup>21</sup>. Here, we do not detect parasites on pup's blood smear by direct observation; however, IgG antibodies were detected, the antibody presence coincides with previously reported data in guinea pigs<sup>24</sup>, and supports the proposal that the pups do not develop the disease could be due the antibody-dependent enhancement mechanism, resulting into the activation of the phagocytic Fc $\gamma$ R pathway of the host cells<sup>25</sup>.

Given that there is no direct blood exchange between the fetus and the mother, high parasitemia would not



**Figure 3.** Immunoglobulinemia. The mouse pups infected intraperitoneally showed a gradual increase in antibodies against *Trypanosoma cruzi*. Reaching their maximum concentration on day 7 (2.4  $\mu$ g), subsequently on day 8 these pups died due to the parasitic infection. Pups with congenital transmission showed the highest concentration of antibodies against *T. cruzi* from day 0 (3.4  $\mu$ g), decreasing considerably on day 7 (0.4  $\mu$ g), remaining constant for 13 days, a second decrease on day 21 (0.2  $\mu$ g) remaining constant until day 28. Pups with congenital infection show a higher quantity of antibodies than those infected intraperitoneally ( $p = 0.05$ ).

be directly responsible for infection<sup>12</sup>. Previously, it has been correlated vertical transmission with a positive hemoculture, suggesting that to *T. cruzi* could be vertically transmitted is mandatory that the mother had elevated parasitemia<sup>26</sup>. In the present work, the parasitemia of the mothers lower during pregnancy contribute with evidence that mothers displayed an inflammatory response to control the infection to prevent the transmission, supporting that it has been reported higher levels of INF- $\gamma$ <sup>27</sup>. Even more, there is a hypothesis that proposes that borne vector toward vertical infection should impart mother-to-child some protection against a challenge with more virulent strains<sup>28</sup>.

*T. cruzi* lineages discrete typing units (DTUS) seem to influence vertical transmission but there are not know the specific factors that contribute to it; moreover, it seems that every strain influences this transmission<sup>27</sup>. In one Brazilian and one St. Catherine's Island (USA) strain, was reported that the newborns died in approximately 2 weeks after birth, and the mothers died during the experiment<sup>12</sup>. In the present study, using NINOA stain, the newborns grow with no

problems as it happened in a previous work performed with H4 strain in guinea pigs, both DTU I strains<sup>15,24</sup>. Then, the present assay shown and supports the idea that the DTUS have a big influence in the acute infection leading or not to the death of the hosts infected with *T. cruzi*.

Finally, we want to point out that acute *T. cruzi*-infected females were hard to get pregnant, data that support the proposal that *T. cruzi* appears to induce low reproductive rates in copulating female mice<sup>20</sup>. Maybe due the strong physiological inflammation status, moreover, in the present study, even when female mice got pregnant some of them present miscarriages maybe due the strong defense promote by the infection that implies the induction of inflammasome signaling in placental trophoblasts, the hyperactivation of blood cells and the releasing of proinflammatory cytokines such as INF- $\gamma$  that activates monocytes/macrophages and stimulates, in synergy with TNF- $\alpha$  the generation of NO to kill parasites<sup>23</sup>. Thus, we could suggest that the females that continue the pregnancy process displayed an inflammation status less aggressive than the ones that

had miscarriages, supporting the previous data that in pregnant women, the predominant response is TH2<sup>18</sup>.

In the present study, we performed our work employing NINOA strain and the parasitemia in the neonates remained subpatent parasitologically, data that coincide with the information about other TcI *T. cruzi* strains (X10)<sup>20,29</sup>. However, further studies related to the factors that influence parasite's multiplication during pregnancy is needed.

## Conclusion

In one hand, *T. cruzi* strain and parasitemia load of the pregnancy female are two important factors to take in account to elucidated the possibility of a vertical transmission; it seems that every strain behaves differently. On the other hand, the pregnancy itself acts as a protective factor against the newborn possible infection due the *T. cruzi*-antibody production.

## Funding

This research has not received any specific grants from public, commercial, or profit-driven agencies.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** This work was approved by the Ethics and Research Committee of the National School of Biological Sciences (CEI-ENCB) with folio number: ENCB/CIC-UAL/028/2023, protocol number ZOO-008-2023 and AUT- B-05219-052.

**Confidentiality of data.** The authors declare that no patient data appear in this article. Furthermore, they have acknowledged and followed the recommendations as per the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

**Right to privacy and informed consent.** The authors declare that no patient data appear in this article.

**Use of artificial intelligence for generating text.** The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

## References

1. WHO-World Health Organization. Chagas Disease (American Trypanosomiasis); 2024. Available from: <https://www.who.int/health-topics/chagas-disease> [Last accessed on 2024 Jan 08].
2. López-Cancino SA, Méndez-Galván JF, Soria-Guerrero M, Meneses-Mayo M, Islas-Andrade SA, Jiménez-Cardoso E. *Trypanosoma cruzi* vertical transmission in Chiapas, Mexico: a case report. *Iran J Parasitol.* 2021;16:697-702.
3. Apt W, Zulantay I, Solari A, Ortiz S, Oddo D, Corral G, et al. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in the province of Choapa, IV Region, Chile: preliminary report (2005-2008). *Biol Res.* 2010;43:269-74.
4. Shikanai Yasuda MA. Emerging and reemerging forms of *Trypanosoma cruzi* transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2022;117:e210033.
5. CDC-Centers for Disease Control, Prevention. CDC - Chagas Disease - Prevention and Control; 2009. Available from: [https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/congenital\\_chagas.html](https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html) [Last accessed on 2024 Jan 08].
6. Imai K, Maeda T, Sayama Y, Mikita K, Fujikura Y, Misawa K, et al. Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:146-8.
7. Keogh A, Ferguson W, Nolder D, Doyle E, McEntagart N. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in a non-endemic country: histology of the infected placenta. *Pediatr Dev Pathol.* 2021;24:559-63.
8. Avila Arzanegui O, Liendo Arenaza P, Martínez Indart L, Martínez Astorkiza T, Pocheville Guruceta MI, Egurbide Arberas MV. Prevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* y transmisión vertical en mujeres gestantes latinoamericanas en un área de salud de Vizcaya. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:210-6.
9. Colombo V, Giacomelli A, Casazza G, Galimberti L, Bonazzetti C, Sabaini F, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in Latin American pregnant women living outside endemic countries and frequency of congenital transmission: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med.* 2021;28:taaa170.
10. Rojo-Medina J, Ruiz-Matus C, Salazar-Schettino PM, González-Roldán JF. Enfermedad de chagas en México. *Gac Med Mex.* 2018;154:605-12.
11. NOM-034-SSA2-2002, Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento. México: Secretaría de Salud; 2002. Available from: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=689625&fecha=27/10/2003](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=689625&fecha=27/10/2003) [Last accessed on 2024 Jan 08].
12. Hall CA, Pierce EM, Wimsatt AN, Hobby-Dolbeer T, Meers JB. Virulence and vertical transmission of two genotypically and geographically diverse isolates of *Trypanosoma cruzi* in mice. *J Parasitol.* 2010;96:371-6.
13. NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y uso de los Animales de Laboratorio. México: Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación; 2001. Available from: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=764738&fecha=18/06/2001](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=764738&fecha=18/06/2001) [Last accessed on 2024 Jan 08].
14. Brener Z. Therapeutic activity and criterion of cure on mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1962;4:389-96.
15. Vizcaíno-Castillo A, Jiménez-Marín A, Espinoza B. Exacerbated skeletal muscle inflammation and calcification in the acute phase of infection by Mexican *Trypanosoma cruzi* DTUI strain. *Biomed Res Int.* 2014;2014:450389.
16. Gómez-Hernández C, Rezende-Oliveira K, Zárate AC, Zárate EC, Trujillo-Contreras F, Ramírez LE. Prevalência de triatomíneos (*Hemiptera: Reduviidae: Triatominae*) infectados por *Trypanosoma cruzi*: sazonalidade e distribuição na região Ciénega do Estado de Jalisco, México. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:257-62.
17. Reiche EM, Cavazzana M Jr., Okamura H, Tagata EC, Jankevicius SI, Jankevicius JV. Evaluation of the western blot in the confirmatory serologic diagnosis of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:750-6.
18. Alonso-Vega C, Hermann E, Truyens C, Rodríguez P, Torrico MC, Torrico F, et al. Immunological status of mothers infected with *Trypanosoma cruzi*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:101-4.
19. Klein MD, Proaño A, Noazín S, Sciaudone M, Gilman RH, Bowman NM. Risk factors for vertical transmission of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;105:357-73.
20. Alkmim-Oliveira SM, Costa-Martins AG, Kappel HB, Correia D, Ramirez LE, Lages-Silva E. *Trypanosoma cruzi* experimental congenital transmission associated with TcV and TcI subpatent maternal parasitemia. *Parasitol Res.* 2013;112:671-8.
21. Kemmerling U, Bosco C, Galanti N. Infection and invasion mechanisms of *Trypanosoma cruzi* in the congenital transmission of Chagas' disease: a proposal. *Biol Res.* 2010;43:307-16.
22. Medina L, Castillo C, Liempi A, Herbach M, Cabrera G, Valenzuela L, et al. Differential infectivity of two *Trypanosoma cruzi* strains in placental cells and tissue. *Acta Trop.* 2018;186:35-40.

23. Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, Buekens P. Congenital Chagas disease: an update. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110:363-8.
24. Torres-Vargas J, Jiménez-Coello M, Guzmán-Marín E, Acosta-Viana KY, Yadon ZE, Gutiérrez-Blanco E, et al. Quantitative and histological assessment of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* in guinea pigs: an experimental model of congenital Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006222.
25. Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, et al. Congenital Chagas disease: updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007694.
26. Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, Rodriguez P, Berthe A, Torrico F, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in response to parasite antigens. *J Infect Dis*. 2004;189:1274-81.
27. Rios LE, Lokugamage N, Garg NJ. Effects of acute and chronic *Trypanosoma cruzi* infection on pregnancy outcomes in mice: parasite transmission, mortality, delayed growth, and organ damage in pups. *Am J Pathol*. 2023;193:313-31.
28. Ewald PW. The evolution of virulence: a unifying link between parasitology and ecology. *J Parasitol*. 1995;81:659-69.
29. Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Fertility, gestation outcome and parasite congenital transmissibility in mice infected with TcI, TcII and TcVI genotypes of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2271.

## Procalcitonina y signos clínicos a las 24 horas como predictores de sepsis neonatal temprana

Gina E. Orozco-Rod<sup>1,2</sup>, Mariana Canseco-Herrera<sup>2</sup>, Tonatiuh F. Ferreira-Jaime<sup>2</sup>, Raigam J. Martínez-Portilla<sup>3</sup> y Arturo A. Canul-Euan<sup>4\*</sup> 

<sup>1</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Nuevo Sanatorio Durango; <sup>3</sup>Departamento de Bioinformática y Análisis Estadístico, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; <sup>4</sup>Departamento de Neurobiología del Desarrollo, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** Globalmente, el 15% de las muertes neonatales son causadas por sepsis, con consecuencias graves para el recién nacido. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y heterogéneas. Los biomarcadores son una herramienta útil de diagnóstico y manejo oportuno. **Objetivo:** Evaluar las concentraciones de procalcitonina a las 24 horas como marcador para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en función de las manifestaciones clínicas presentadas. **Método:** Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional en neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana con procalcitonina a las 24 horas de vida > 2 ng/ml, para valorar el desempeño de la procalcitonina para cada desenlace clínico usamos curvas ROC y área bajo la curva (AUC). Se consideró como significativo un grado de significación  $p < 0.05$ . **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 88 neonatos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: dificultad respiratoria (45.5%), hipoxia (19.3%) y mala alimentación (8%). La mediana de las concentraciones de procalcitonina fue 15.1 ng/ml. Los mejores predictores para sepsis neonatal temprana fueron: apnea AUC 0.67 (IC95%: 0.32-1; sensibilidad 100%;  $p = 0.44$ ), mala alimentación AUC 0.65 (IC95%: 0.48-0.82; sensibilidad 100%;  $p = 0.25$ ) e hipoxia AUC 0.56 (IC95%: 0.39-0.72; sensibilidad 23.5% y especificidad 98.5%;  $p = 0.004$ ). **Conclusiones:** La mediana de las concentraciones de procalcitonina a las 24 horas fue 15.1 ng/ml y los mejores predictores para el diagnóstico de sepsis fueron apnea, mala alimentación e hipoxia.

**Palabras clave:** Biomarcador. Infección. Recién nacido. Procalcitonina. Manifestaciones clínicas.

### Procalcitonin and clinical signs at 24 hours as predictors of early neonatal sepsis

#### Abstract

**Background:** Globally, 15% of neonatal deaths are caused by sepsis, with severe consequences for the newborn. Clinical manifestations are nonspecific and heterogeneous. Biomarkers are a useful tool for diagnosis and timely management. **Objective:** To evaluate procalcitonin concentrations at 24 hours as a marker for the diagnosis of early neonatal sepsis based on the clinical manifestations presented. **Method:** A cross-sectional, retrospective, descriptive and observational study was performed in neonates diagnosed with early neonatal sepsis with procalcitonin at 24 hours of life > 2 ng/ml, to assess the performance of procalcitonin for each clinical outcome using ROC curves and area under the curve (AUC). A  $p$ -value < 0.05 was considered significant. **Results:** A sample of 88 neonates was obtained. The most frequent clinical manifestations were

#### \*Correspondencia:

Arturo A. Canul-Euan

E-mail: dr.canul.neurodesarrollo@gmail.com

Fecha de recepción: 29-06-2024

Fecha de aceptación: 23-07-2024

DOI: 10.24875/PER.24000015

Disponible en internet: 20-09-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(2):46-52

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

respiratory distress (45.5%), hypoxia (19.3%) and poor feeding (8%). Median procalcitonin concentrations were 15.1 ng/ml. The best predictors for early neonatal sepsis were apnea AUC 0.67 (95% CI: 0.32-1; sensitivity 100%;  $p = 0.44$ ), poor feeding AUC 0.65 (95% IC: 0.48-0.82; sensitivity 100%;  $p = 0.25$ ), and hypoxia AUC 0.56 (95% CI: 0.39-0.72; sensitivity 23.5% and specificity 98.5%;  $p = 0.004$ ). **Conclusions:** Median procalcitonin concentrations at 24 hours were 15.1 ng/ml and the best predictors were apnea, poor nutrition and hypoxia.

**Keywords:** Biomarker. Infection. Newborn. Procalcitonin. Clinical manifestations.

## Introducción

Globalmente, el 15% de las muertes neonatales son causadas por la sepsis neonatal<sup>1</sup>. Es un problema infeccioso de baja incidencia, pero con consecuencias graves para el pronóstico de vida y funcional en el recién nacido (RN), a corto, mediano y largo plazo si no se detecta de forma temprana<sup>2</sup>.

La sepsis es una causa importante de muerte en países en desarrollo con una incidencia reportada que va de 49 hasta 170 por cada 1,000 nacidos vivos<sup>3</sup>. A su vez, en América del Sur y el Caribe las cifras que se declaran son 3.59-8.91 casos por cada 1,000 nacidos vivos y en México se reportan 160.9 casos por cada 1,000 nacidos vivos. En el Departamento de Terapia Intensiva Neonatal del Instituto Nacional de Perinatología, se ha reportado una incidencia del 2.3% en el total de nacimientos atendidos durante cinco años<sup>4</sup>. Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que del 2 al 3% de los neonatos a término y del 20 al 30% pretérmino morirán a causa de sepsis neonatal temprana<sup>5</sup>.

De los RN que sobreviven, aproximadamente un cuarto tiene secuelas neurológicas significativas como consecuencia de la afectación del sistema nervioso central, *shock* séptico o hipoxemia secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa grave a pesar de la pronta instauración de un tratamiento antibiótico eficaz<sup>6</sup>.

Algunos factores de riesgo asociados a sepsis neonatal identificados son el sexo masculino, edad gestacional menor de 37 semanas, necesidad de ventilación mecánica y ruptura prematura de membranas<sup>7</sup>. Se encontró que el riesgo de sepsis neonatal temprana aumenta conforme disminuye el peso al nacer por la disfunción inmunitaria. Además, se reporta que la edad materna mayor a 35 años, así como el embarazo en la adolescencia, representan un mayor riesgo obstétrico; otro factor que resultó significativo estadístico fue el número de controles prenatales<sup>2</sup>.

La sepsis neonatal se ha definido como la presencia de bacterias en cualquier fluido estéril, llámese sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, peritoneal o pleural. Se ha clasificado como sepsis neonatal temprana a la que

inicia durante las primeras 72 horas de vida y es transmitida de manera vertical al RN<sup>8</sup>.

De manera que la sepsis neonatal temprana se adquiere durante el periodo intraparto, antes o después del nacimiento; los microorganismos causantes usualmente forman parte del tracto genitourinario materno. De acuerdo con los datos de la American Neonatology Network, los microorganismos grampositivos son los agentes etiológicos en el 62% en sepsis temprana y en el 43% se ha identificado *Streptococcus agalactiae*. El 37% corresponde a organismos gramnegativos, de los cuales el 29% se ha asociado a *Escherichia coli*<sup>9</sup>.

Los signos y síntomas clínicos de la sepsis son inespecíficos y varían según la edad gestacional, la edad de presentación y la gravedad de la infección. La temperatura es un criterio, pero dentro de los primeros cuatro días de vida solo el 10% se presenta con temperatura  $> 37.8$  °C, si tiene hemocultivo positivo. La hipotermia o la fiebre por sí solas tienen un valor predictivo de solo el 20% y los signos cardiovasculares del 33%. La apnea-bradicardia y alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca suelen ser indicadores clínicos tempranos de la sepsis neonatal tardía. Sin embargo los signos clínicos de sepsis son un indicador más precoz que los parámetros hematológicos de laboratorio<sup>10</sup>.

El diagnóstico de sepsis es un reto constante para el médico y es motivo de debate. El aislamiento de microorganismos, entre ellos las bacterias, suele ser difícil; por ello en caso de cultivos negativos no debe excluirse la probabilidad de infección. Es ampliamente conocido que los síntomas y signos específicos de sepsis pueden no aparecer inicialmente y el diagnóstico microbiológico puede tardar varios días<sup>8</sup>.

El método de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal es mediante cultivo. Sin embargo, diversos factores, incluidos pequeños volúmenes sanguíneos obtenidos de los neonatos, la presencia de baja o bacteriemia intermitente, así como exposición materna a manejo antimicrobiano intraparto, puede hacer que la confirmación de sepsis en el neonato sea un reto diagnóstico<sup>11</sup>.

El uso adecuado y oportuno de los marcadores de inflamación con valor diagnóstico en sepsis, entre ellos la procalcitonina (PCT), tiene importancia para el inicio de un plan terapéutico adecuado.

En los RN con o sin proceso infeccioso se presentan concentraciones de PCT que aumentan fisiológicamente durante las primeras horas de vida, alcanzado un pico máximo entre las 18 y 30 horas, y adquieren una concentración similar a la del adulto aproximadamente al segundo o tercer día de nacimiento<sup>3,12</sup>.

En neonatos sanos los niveles plasmáticos de PCT incrementan gradualmente después del nacimiento, alcanzando valores pico después de las 24 horas (1.5-2.5 ng/ml; rango: 0.1-20 ng/ml) para posteriormente disminuir a niveles normales debajo de los 0.5 ng/ml para las 48-72 horas de nacimiento. Numerosos estudios de niños y neonatos después de 72 horas de vida han demostrado que los niveles de PCT menores de 0.5 ng/ml parecen ser normales. Incrementos de 0.5-2 ng/ml se relacionan con inflamación no infecciosa, viral o infecciones locales bacterianas, e incrementos por arriba de 2.0-2.5 ng/ml se relacionan con infecciones sistémicas bacterianas o fúngicas<sup>13</sup>.

El tratamiento antibiótico es, en muchas ocasiones, consecuencia del temor a una infección neonatal. Se ha reportado que el 80-95% de RN tratados con antibióticos por sospecha de infección no requerían su uso<sup>1</sup>. El uso de antibióticos de amplio espectro y el tratamiento prolongado se ha visto asociado a mayor resistencia antibiótica en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Adicionalmente, se ha encontrado asociación entre el uso indiscriminado de antibióticos y efectos adversos en el neonato como candidiasis invasiva, enterocolitis necrotizante y muerte<sup>14</sup>.

Para las unidades neonatales, conocer de forma adecuada el uso de biomarcadores y la relación con las manifestaciones clínicas de la sepsis, contribuirá a evitar el uso indiscriminado de antibióticos en RN, disminuir los tiempos de hospitalización y optimizar los recursos. Por lo anterior, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar las concentraciones de PCT en las primeras 24 horas como marcador para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en función de las manifestaciones clínicas presentadas por los RN.

## Método

### Diseño del estudio

Basado en las guías internacionales STROBE, se realizó un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo

y observacional durante el periodo de enero del 2019 a diciembre del 2021 en las instalaciones del Nuevo Sanatorio Durango.

Se incluyeron todos los RN de ambos sexos con diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana, basados en los síntomas y signos presentados en el Consenso Iberoamericano de Sospecha de Sepsis Neonatal<sup>10</sup>. Se recabó la información de los expedientes clínicos físicos y/o electrónicos de cada paciente incluido; se midieron las siguientes variables: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, vía de nacimiento, concentración de PCT, Apgar, hemocultivo, reanimación neonatal, presencia de dificultad respiratoria, hipoxia, mala alimentación, letargia, distermia, apnea, cianosis, fiebre, irritabilidad y sepsis neonatal, y se definieron tal como se muestra en el anexo 1.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico y la realización de los gráficos se utilizó el lenguaje de programación R versión 4.2.0 en la versión 2022.12.0+353 de Rstudio IDE. Para la descripción general de las variables paramétricas se usó mediana y rango entre cuartiles (REC) para variables no paramétricas, media y desviación estándar para variables con distribución normal, número y porcentaje para variables categóricas. Para valorar el desempeño de la PCT en cada desenlace clínico utilizamos curvas ROC y área bajo la curva (AUC). Se consideró un valor significativo  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se obtuvo una muestra de 88 pacientes, las características clínicas de los RN incluidos se muestran en la [tabla 1](#). Hubo un predominio del sexo masculino, con un 61.4%. El 52.3% de los pacientes tuvo un nacimiento vía cesárea. La mediana de edad gestacional fue de 38 semanas de gestación (SDG) (REC: 34.5-40). Se clasificó a los pacientes dependiendo de la edad gestacional, el 56.8% de los pacientes fueron de término ( $n = 50$ ), el 42% pretérmino ( $n = 37$ ) y el 1.1% ( $n = 1$ ) postérmino. La mediana de peso fue de 2,753 g (REC: 2,150-3,315 g), el Apgar en general al minuto fue de 8 y a los cinco minutos de 9 y la mayoría de los pacientes ameritó una reanimación básica.

Respecto a la sintomatología clínica y signos en las primeras 24 horas, los RN presentaron con mayor frecuencia dificultad respiratoria (45.5%,  $n = 40$ ), seguido de hipoxia (19.3%,  $n = 17$ ), y en tercer lugar mala alimentación (8%,  $n = 7$ ) ([Tabla 2](#)).

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Características	n = 88
Edad gestacional, semanas, mediana (REC)	38 (34.5-40)
Peso, g, mediana (REC)	2.753 (2.150-3.315)
Sexo, n, (%)	35 (38.6)
Apgar 1 min (%)	8 (7-9)
Apgar 5 min (%)	9 (8-9)
Vía de nacimiento	
Parto, n (%)	42 (47.7)
Cesárea, n (%)	46 (52.3)
Procalcitonina, ng/ml, mediana (REC)	15.1 (7.8-29.5)
Hemocultivo positivo, n (%)	4 (8.2)
Reanimación avanzada, n (%)	12 (13.4)

REC: rango entre cuartiles.

**Tabla 2.** Desenlace de los pacientes

Características	n = 88
Dificultad respiratoria, n (%)	40 (45.5)
Hipoxia, n (%)	17 (19.3)
Mala alimentación, n (%)	7 (8.0)
Letargia, n (%)	5 (5.7)
Distermia, n (%)	5 (5.7)
Apnea, n (%)	4 (4.6)
Fiebre, n (%)	1 (1.1)
Cianosis persistente, n (%)	2 (2.3)
Irritabilidad, n (%)	3 (3.4)
Asintomáticos, n (%)	4 (4.4)

La mediana de las concentraciones de PCT en las primeras 24 horas fue de 15.1 ng/ml, con un REC de 7.8 a 29.5 ng/ml (Tabla 1).

Se realizó toma de hemocultivo para seguimiento a solo 50 pacientes (55.6%), de los cuales resultaron positivos el 8.2% del total (n = 4).

La concentración plasmática de PCT a las 24 horas se utilizó como variable para la curva ROC de cada desenlace clínico como predictor de sepsis neonatal temprana, obteniendo un valor de corte óptimo para cada caso, incluyendo un cálculo de tasa de detección con un 10 y 15% de tasa de falsos positivos (Tabla 3). Los mejores predictores para sepsis neonatal en esta

muestra de pacientes fueron apnea AUC 0.67 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.32-1; p = 0.44; sensibilidad 100%) (Fig. 1), mala alimentación AUC 0.65 (IC95%: 0.48-0.82; p = 0.25; sensibilidad 100%) (Fig. 2), hipoxia AUC 0.56 (IC95%: 0.39-0.72; p = 0.004; sensibilidad 23.5%, especificidad 98.5%) (Fig. 3).

## Discusión

De acuerdo con nuestro análisis, al realizar curvas ROC por cada desenlace clínico, pudimos establecer en este grupo de pacientes cuáles serían los mejores predictores para sepsis neonatal temprana basado en las concentraciones de PCT a las 24 horas de vida, encontrando tres principales: mala alimentación, hipoxia y apnea.

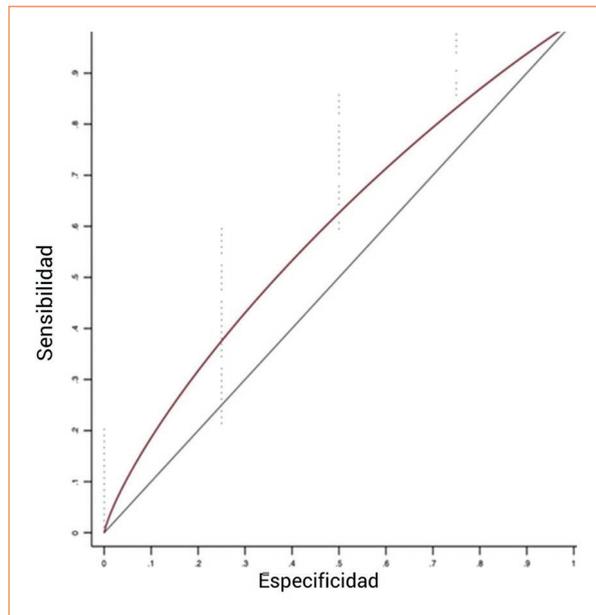
En nuestro análisis encontramos que no existe diferencia entre las manifestaciones clínicas respecto a la edad gestacional, sexo ni vía de nacimiento. Sin embargo, Shane et al. reportaron que los RN varones tienen una mayor incidencia de sepsis que los de sexo femenino a término, aunque esta asociación no se ha observado en RN prematuros<sup>15</sup>. Las concentraciones no se ven afectadas por el sexo, sino por el peso al nacimiento y edad gestacional, que influyen sobre la PCT; por cada aumento de 100 g en el peso al nacimiento, las concentraciones de PCT disminuyeron un 2.2%, mientras que por cada semana en aumento de edad gestacional decrecieron un 11.4%<sup>16</sup>.

En nuestra población de RN con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, la mediana de concentraciones de PCT como punto de corte fue de 15.1 ng/ml con un REC mínimo de 7.8 ng/ml, corroborando que a partir de los 2 ng/ml se asocia a infecciones sistémicas. Así mismo se observó una sensibilidad del 100% respecto a apnea y mala alimentación, demostrando su utilidad como predictor asociado a estas manifestaciones clínicas en pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana; los pacientes con hipoxia presentaron una menor sensibilidad pero mayor especificidad (98.5%), lo cual se podría asociar a que la PCR una también presenta elevaciones como respuesta a procesos inflamatorios, metabólicos y al trauma. En el 2018 Eschborn et al. compararon la proteína C reactiva (PCR) y la PCT como biomarcadores: la PCT tenía una sensibilidad del 88% y especificidad del 81%, mientras que la PCR una sensibilidad del 75% y especificidad del 67%<sup>16</sup>. Por otra parte, Athulhan et al. en el 2011, en un estudio prospectivo en una UCI en Turquía, compararon los niveles de PCT al nacimiento y a las 24 horas de vida en 260 pacientes en dos grupos, de los cuales 171 presentaban sospecha de sepsis neonatal,

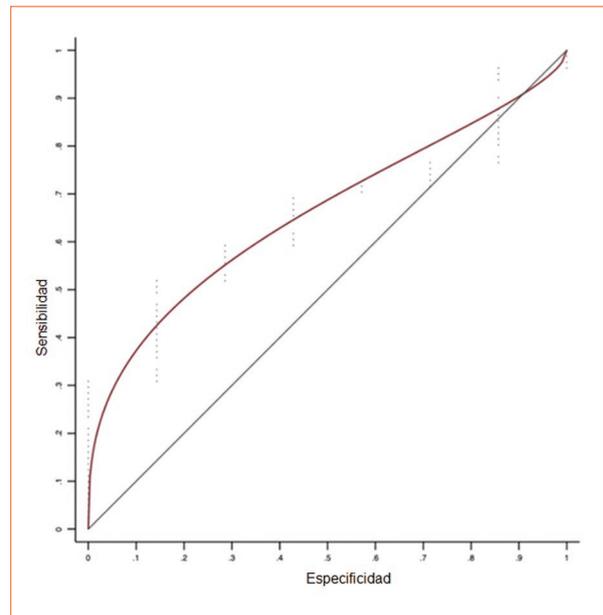
**Tabla 3.** Niveles de procalcitonina de acuerdo con cada desenlace

Características	Procalcitonina ng/dl	Mejor punto de corte	AUC	Tasa de detección a un 10% de falsos positivos (IC)	Tasa de detección a un 15% de falsos positivos (IC)	Valor de p
Dificultad respiratoria	14.1 (19.0) vs. 17.0 (23.0)	19.3	0.52 (0.39-0.64)	15 (0-30)	20 (0-38)	0.654
Hipoxia	14.8 (21.5) vs. 16.1 (29.2)	14.2	0.56 (0.39-0.72)	29 (1-50)	29 (12-53)	0.004
Mala alimentación	10 (8.2) vs. 16.1 (22.1)	7.1	0.65 (0.48-0.82)	31 (22-67)	52 (25-75)	0.258
Letargia	4.3 (6.19) vs. 15.8 (21.8)	30	0.75 (0.49-1.0)	25 (17-92)	25 (18-90)	0.301
Distermia	14.8 (22.8) vs. 16.9 (3.4)	44	0.57 (0.39-0.75)	0	20 (0-60)	0.727
Apnea	8.7 (19.2) vs. 15.6 (21.4)	32	0.67 (0.32-1.0)	20 (13-85)	20 (12-87)	0.445
Fiebre	15.1 (21.1) vs. 20 (26)	33	0.52 (0-1)	0	0	0.802
Cianosis persistente	14.8 (22.3) vs. 24 (1)	24	0.72 (0-1)	0	0	0.568
Irritabilidad	12.7 (6.7) vs. 15.3 (22.3)	18.7	0.54 (0.38-0.70)	41 (32-66)	41 (32-66)	0.563

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.



**Figura 1.** Curva ROC para el desenlace de apnea respecto a los niveles de procalcitonina a las 24 horas de vida.

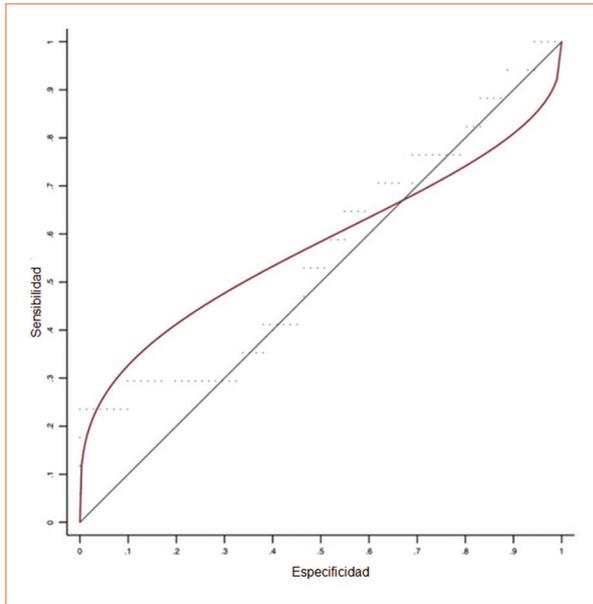


**Figura 2.** Curva ROC para el desenlace de mala alimentación respecto a los niveles de procalcitonina a las 24 horas de vida.

encontrando que los niveles de PCT al nacer fueron significativamente mayores en el grupo con sepsis, con sensibilidad del 48.7%, especificidad del 68.6%, valor predictivo positivo (VPP) del 48.71% y valor predictivo negativo (VPN) del 68.57%, utilizando un valor de corte de 0.59 ng/ml. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la PCT a las 24 h de vida fueron del 88.3,

88.6, 83.33 y 88.57%, respectivamente, utilizando un valor de corte de 5.38 ng/ml<sup>17</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son muy variadas, lo que hace del diagnóstico un desafío, y pueden ser imitadas por afecciones no infecciosas, los síntomas y signos pueden ser: palidez, piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea,



**Figura 3.** Curva ROC para el desenlace de hipoxia respecto a los niveles de procalcitonina a las 24 horas de vida.

dificultad respiratoria, cianosis, irritabilidad, letargia, convulsiones, mala alimentación, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y sangrado<sup>15</sup>. En nuestro estudio las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dificultad respiratoria (45.5%), hipoxia (19.3%) y mala alimentación (8%). Otros muestran hallazgos diferentes, como el estudio observacional de Li et al.<sup>18</sup>; en una muestra de 3,545 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal se encontró que la dificultad respiratoria (39.13%), ictericia neonatal (70.19%) hipoglucemia (12.42%), hipertensión pulmonar (14.19%) y asfixia neonatal (22.98%) fueron las manifestaciones de sepsis neonatal temprana. En cambio otro estudio en población mexicana en el estado de Tamaulipas, en 22 pacientes prematuros se observó letargia, apnea, cambios en la coloración de la piel y síntomas gastrointestinales<sup>19</sup>. Lo anterior pone en evidencia que el cuadro clínico de esta patología neonatal es heterogéneo e inespecífico, lo cual explica la necesidad de contar con pruebas diagnósticas con alta sensibilidad y especificidad.

Nuestro estudio, al tomar en cuenta la concentración plasmática de PCT en las primeras 24 horas para construir la curva ROC de cada signo clínico como predictor de sepsis neonatal temprana, obteniendo un valor de corte óptimo para cada caso, nos permite como clínicos tomar decisiones tempranas para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la sepsis neonatal, reduciendo las secuelas y complicaciones, así como el uso indiscriminado de antimicrobianos.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, una fue el tamaño reducido de la muestra, al encontrarnos en un medio hospitalario privado. Cabe mencionar que el hemocultivo, a pesar de tener una alta especificidad y ser considerado el método de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en nuestra población, no fue un buen predictor, ya que únicamente se realizó en el 55.6%, lo que evidencia la necesidad de pruebas diagnósticas asequibles, de fácil recolección y resultados en menor tiempo. Otra de nuestras limitaciones fue que solo se realizó la toma de un biomarcador y en un solo momento, pero en la literatura médica se refiere que la toma de muestras seriadas incrementa la sensibilidad y especificidad al realizar mediciones, como muestran Tam et al.<sup>11</sup> al realizar combinaciones de biomarcadores, así como mediciones seriadas, ya que conducen a una mayor sensibilidad y precisión, contribuyendo a las decisiones sobre el manejo de los antimicrobianos.

La sepsis neonatal temprana es una afección potencialmente mortal, por lo tanto la reducción de la prevalencia de sepsis temprana es una prioridad médica internacional. No encontramos algún otro estudio en nuestra región que asocie las concentraciones de PCT en las primeras 24 horas de vida con signos clínicos con puntos de corte como predictores para sepsis neonatal temprana. Se necesitan más estudios clínicos con una muestra mayor y de tipo longitudinal para mejorar los resultados, sin embargo consideramos que nuestro estudio es reproducible.

## Conclusión

Los síntomas clínicos más comunes en RN con sepsis neonatal temprana fueron dificultad respiratoria, hipoxia y mala alimentación, la mediana de las concentraciones de PCT a las 24 horas fue de 15.1 ng/ml, y los mejores predictores para esta patología fueron apnea, mala alimentación e hipoxia. Dado que la sepsis neonatal temprana es potencialmente mortal y las secuelas pueden ser devastadoras, es importante realizar estudios de mayor alcance para evaluar pruebas diagnósticas que combinen biomarcadores y signos clínicos tempranos que nos ayuden a realizar y tratamiento oportuno de esta patología.

## Contribución de los autores

Dra. Orozco-Rod: diseño del estudio, análisis de los datos, escritura original del manuscrito. Dra. Canseco-Herrera: conceptualización, revisión crítica del

manuscrito. Dr. Ferreira-Jaime: conceptualización, revisión crítica del manuscrito. Dr. Martínez-Portilla: análisis de los datos, preparación del manuscrito. Dr. Canul-Euan: análisis de los datos, escritura original, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual. Todos los autores han leído y están de acuerdo con el contenido del manuscrito.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Este trabajo forma parte del trabajo de ORGE para la obtención del grado de Especialista en Pediatría de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México.

Los demás autores no presentan conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Este estudio con participantes humanos fue revisado y aprobado por Comité de Ética en Investigación del Nuevo Sanatorio Durango (número de registro: 2021-022).

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El tutor legal/próximo pariente de los participantes dio su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/PER.24000015. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

## Bibliografía

1. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Rev Médicas UIS.* 2019;32(3):35-47.
2. Burga-Montoya G, Luna Muñoz C, Correa López LE. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. *Rev Fac Med Hum.* 2019;19(3):35-42.
3. Sánchez-Garduño J. Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2016;63(3):148-54.
4. Canul-Euan AA, Zúñiga-González G, Palacios-Luna JE, Maida-Claros R, Díaz NF, Saltigeral-Tigeral P, et al. Increased levels of plasma extracellular heat-shock proteins 60 and 70 kDa characterized early-onset neonatal sepsis. *Front Pediatr.* 2021;9:740274.
5. Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L, Gil-Villarreal F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(3):317-23.
6. Poggi C, Dani C. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: a systematic review. *Antibiotics.* 2023;12(6):956-6.
7. Ulloa-Ricárdez A, Salazar-Espino, B. Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Hosp Jua Mex.* 2019;86(3):110-5.
8. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;31(12):1646-59.
9. Procianny RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr.* 2020;96(1):80-6.
10. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected neonatal sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *NeoReviews.* 2020;21(8):e505-34.
11. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res.* 2017;82(4):574-83.
12. González Rangel D, Camacho Moreno G, Quintero Guevara O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev Fac Med.* 2016;64(2):215.
13. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):302.
14. Barreto González OJ, Baloa Tovar DC, García León MM. Sepsis neonatal: epidemiología. *Revista Digital de Postgrado.* 2020;9(1).
15. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-80.
16. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2019;39(7):893-903.
17. Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis.* 2011;15(12):e854-8.
18. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine.* 2019;98(12):e14686.
19. López-Garrido E, González-Quintanilla MA, Berlanga-Bolado OM, Fortuna-Reyna B de J, Rivera-Vázquez P. Procalcitonina de cordón umbilical como predictor de sepsis temprana en recién nacidos prematuros "en Tamaulipas, México 2016". Resultado preliminar. *Rev Médicas UIS.* 2018;31(1).

# Generalidades del antígeno leucocitario humano G y su relación con la pérdida gestacional recurrente

Pamela A. Villagómez-Sánchez<sup>1</sup>, Ma. Antonieta Suárez-Souto<sup>2</sup> y Virginia Sánchez-Monroy<sup>1</sup> \* 

<sup>1</sup>Sección de Posgrado e Investigación; <sup>2</sup>Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

## Resumen

La pérdida recurrente de la gestación (RPL) se define como la pérdida gestacional en dos o más ocasiones en forma consecutiva o alterna. Se conoce como una patología multifactorial y compleja en la cual más del 50% de los casos son de causa idiopática. Una de las causas vinculadas a RPL y que se ha venido estudiando es el antígeno leucocitario humano G (HLA-G), que es una molécula codificada por el complejo principal de histocompatibilidad, la cual actúa con otras moléculas y células inmunológicas, principalmente linfocitos NK, inhibiendo su función citotóxica sobre el trofoblasto promoviendo el proceso de implantación y placentación del feto. El objetivo es revisar la literatura de RPL asociada a la molécula HLA-G. Los resultados de las investigaciones han descrito que la expresión de la molécula HLA-G en el trofoblasto y su molécula soluble (sHLA-G) son bajas en pacientes con RPL, respecto a las que no presentan RPL. Se han documentado además polimorfismos en el receptor que se acopla HLA-G y en la propia molécula que también se han asociado a RPL, sugiriendo disminución en su acoplamiento, que lleva a la célula NK a ejercer su función citotóxica, provocando la terminación de la gestación.

**Palabras clave:** Embarazo. Tolerancia inmunológica. HLA-G. Pérdida gestacional recurrente. Aborto recurrente.

## Generalities of the human leukocyte antigen G and its relationship with recurrent pregnancy loss

### Abstract

Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as pregnancy loss on two or more occasions consecutively or alternately. It is known as a multifactorial and complex pathology where more than 50% of cases have an idiopathic cause. One of the causes linked to RPL and that has been studied is the human leukocyte antigen G (HLA-G), which is a molecule encoded by the major histocompatibility complex, which acts with other molecules and immune cells, mainly NK lymphocytes, inhibiting their cytotoxic function on the trophoblast, promoting the process of implantation and placentation of the fetus. The objective is to review the literature on RPL associated with the HLA-G molecule. Research results have described that the expression of the HLA-G molecule in the trophoblast and its soluble molecule (sHLA-G) are low in patients with RPL, compared to those who do not present RPL. Polymorphisms have also been documented in the receptor that engages HLA-G and in the molecule itself that have also been associated with RPL, suggesting a decrease in its coupling, which leads the NK cell to exert its cytotoxic function, causing the termination of the gestation.

**Keywords:** Pregnancy. Immunological tolerance. HLA-G. Recurrent pregnancy loss. Recurrent abortion.

### \*Correspondencia:

Virginia Sánchez-Monroy

E-mail: vickysm17@hotmail.com

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-03-2024

Fecha de aceptación: 10-09-2024

DOI: 10.24875/PER.24000007

Disponible en internet: 23-10-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(2):53-59

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Estructura molecular del antígeno leucocitario humano G

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es un conjunto de genes implicados en el reconocimiento inmunitario, así como en la señalización entre las células del sistema inmunitario. El MHC se ubica en el brazo corto del cromosoma 6 e incluye más de 200 genes distribuidos en tres regiones, de acuerdo con la clasificación en moléculas MHC clase I, II o III<sup>1</sup> (Fig. 1).

Dentro del grupo de MHC clase I se identifican moléculas clásicas (antígeno leucocitario humano [HLA] A, HLA-B y HLA-C) y no clásicas (HLA-G, HLA-E y HLA-F), su diferencia radica en el polimorfismo, siendo las últimas poco polimórficas. Las moléculas HLA-A, B y C funcionan presentando péptidos a linfocitos T CD8 y activan su función citotóxica contra células infectadas o tumorales; las moléculas HLA-E, F y G se unen a péptidos intracelulares, y su función principal es inmunomoduladora por medio de la interacción con receptores que inhiben la función de diferentes células del sistema inmunitario, principalmente células asesinas naturales (NK, *natural killer*) o linfocitos NK<sup>2</sup>.

El HLA-G tiene una expresión restringida en células de trofoblasto, timo, cornea, páncreas y matriz ungueal principalmente; está formado por una cadena pesada que contiene tres dominios alfa,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ , que interactúa con una microglobulina- $\beta 2$ , codificada por el cromosoma 15. Con el empalme alternativo de ARNm se pueden generar siete isoformas (Tabla 1), cuatro de ellas se ubican adheridas a la membrana del trofoblasto y tres están en forma soluble en circulación<sup>3</sup>.

Estas isoformas pueden formar homodímeros, lo que mejora la afinidad por su receptor. Los dominios extracelulares de HLA-G interactúan con los receptores de los linfocitos CD8, inmunoglobulina de leucocitos como receptor 1 y 2 (LILRB1 y LILRB2) y el receptor similar a la inmunoglobulina de célula NK (KIR2DL4)<sup>3</sup>.

## Función del antígeno leucocitario humano G durante la gestación

Durante la gestación, el feto se comportará como un aloinjerto, ya que contiene la mitad del material genético obtenido del padre, por esta razón la madre debe generar tolerancia inmunitaria para evitar un rechazo al feto. La inmunomodulación durante la gestación se obtiene gracias a la interacción de la molécula HLA-G del trofoblasto extravascular (EVT) expresado por el feto y las células del sistema inmunitario materno, siendo las más relevantes los linfocitos NK<sup>4</sup>.

Los linfocitos NK son células linfoides innatas citotóxicas, que representan el 5-15% de los linfocitos en sangre periférica, pero a nivel uterino constituyen del 70 al 80% de la población total de los leucocitos circundantes en placenta al inicio de la gestación. La diferencia entre las NK en sangre periférica y las NK placentarias (pNK) radica no solo en que las pNK expresan más receptores inhibidores, sino que también muestran una actividad citotóxica más baja. Además, las células NK producen citocinas que inducen la invasión del trofoblasto, el remodelado tisular y la placentación<sup>5</sup>.

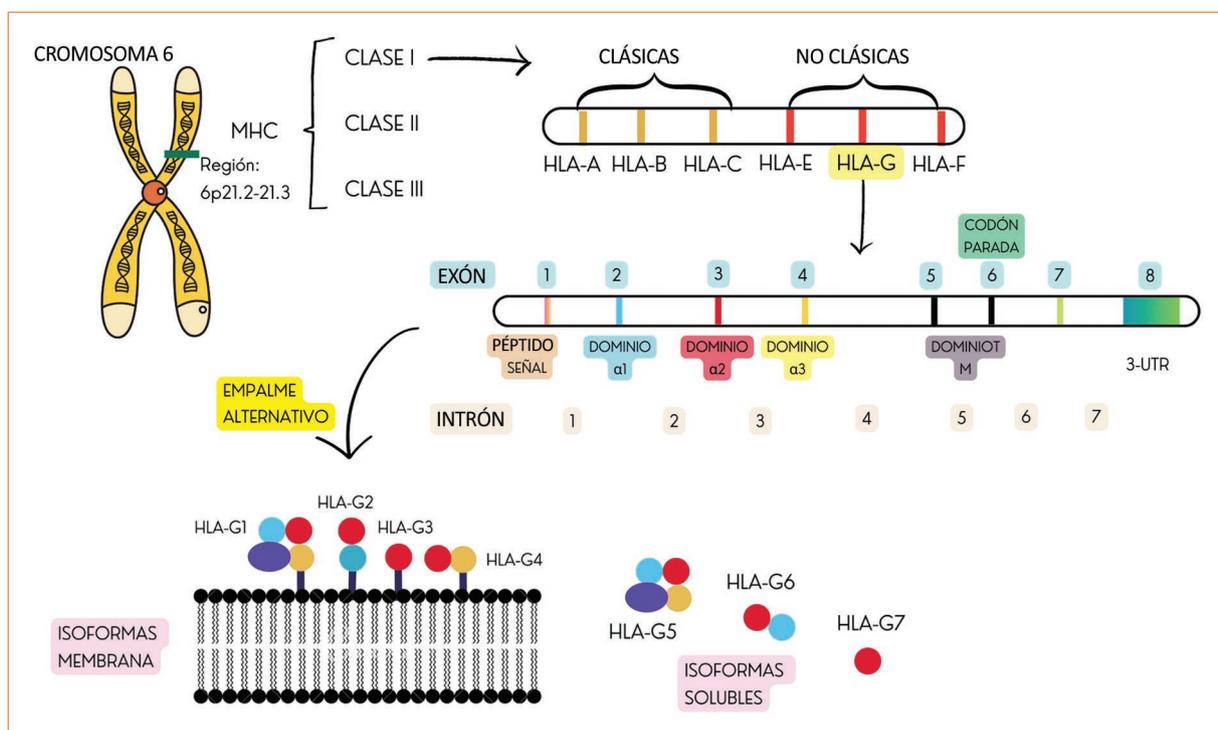
La molécula HLA-G se acopla a los receptores LILRB1 y KIR2DL4 de los linfocitos pNK, durante el proceso de implantación del feto, teniendo como función principal inhibir la proliferación celular y la citotoxicidad de los linfocitos pNK, así como su quimiotaxis. Además, existe un mecanismo denominado trogocitosis, en el cual los pNK pueden adquirir las moléculas HLA-G de membrana del trofoblasto mediante endocitosis y propagar moléculas solubles a la circulación y en la matriz extracelular. Otra forma de propagación de moléculas HLA-G solubles se lleva a cabo por vesículas extracelulares<sup>6</sup> (Fig. 2).

La molécula HLA-G, además de interactuar con las células pNK, tiene contacto estrecho con macrófagos, linfocitos B, CD8 y células dendríticas ubicadas en la decidua, además de inducir la producción de interleucina (IL) 10 como factor protector, así como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) para mejorar la expresión génica de la molécula HLA-G<sup>7</sup>.

Estos mecanismos de tolerancia que utiliza la madre conllevan a un estado complejo de regulación y no a un estado de inactividad inmunitaria. Comprenden una secuencia sincronizada de eventos que inician desde la concepción y fertilización para poder dar lugar a la implantación y progresar hasta alcanzar un embarazo exitoso a término.

## Pérdida recurrente de la gestación

De acuerdo con las guías de práctica clínica en México, el aborto está definido como la terminación espontánea o provocada de la gestación antes de la vigésima semana, contando desde el primer día de la última menstruación normal, o expulsión del producto de la gestación con peso menor a 500 gramos. Mientras que la pérdida recurrente de la gestación (RPL, *recurrent pregnancy loss*) o aborto recurrente se refiere a la pérdida espontánea en dos o más ocasiones en forma consecutiva o alterna<sup>8,9</sup>.



**Figura 1.** Clasificación del MHC y estructura genética de la molécula HLA-G. La figura muestra la ubicación del gen que codifica al MHC, así como su clasificación. Con énfasis en la estructura genética del HLA-G, así como su empalme alternativo de su ARNm donde genera siete isoformas, cuatro unidas a membrana y tres solubles. HLA-G: antígeno leucocitario humano G; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.

**Tabla 1.** Isoformas de antígeno leucocitario humano G (HLA-G). El HLA-G genera cuatro isoformas de membrana ubicadas en el trofoblasto y tres isoformas solubles ubicadas en la circulación materno-fetal

Isoforma	Estructura	Ubicación
HLA-G 1	Completa	Transmembrana
HLA-G 2	Carece del dominio $\alpha 2$	Transmembrana
HLA-G 3	Carece del dominio $\alpha 2$ y $\alpha 3$	Transmembrana
HLA-G 4	Carece de dominio $\alpha 3$	Transmembrana
HLA-G 5	Carece de dominio TM	Soluble
HLA-G 6	Carece del dominio $\alpha 2$ y TM	Soluble
HLA-G 7	Carece de dominio TM $\alpha 2$ y $\alpha 3$	Soluble

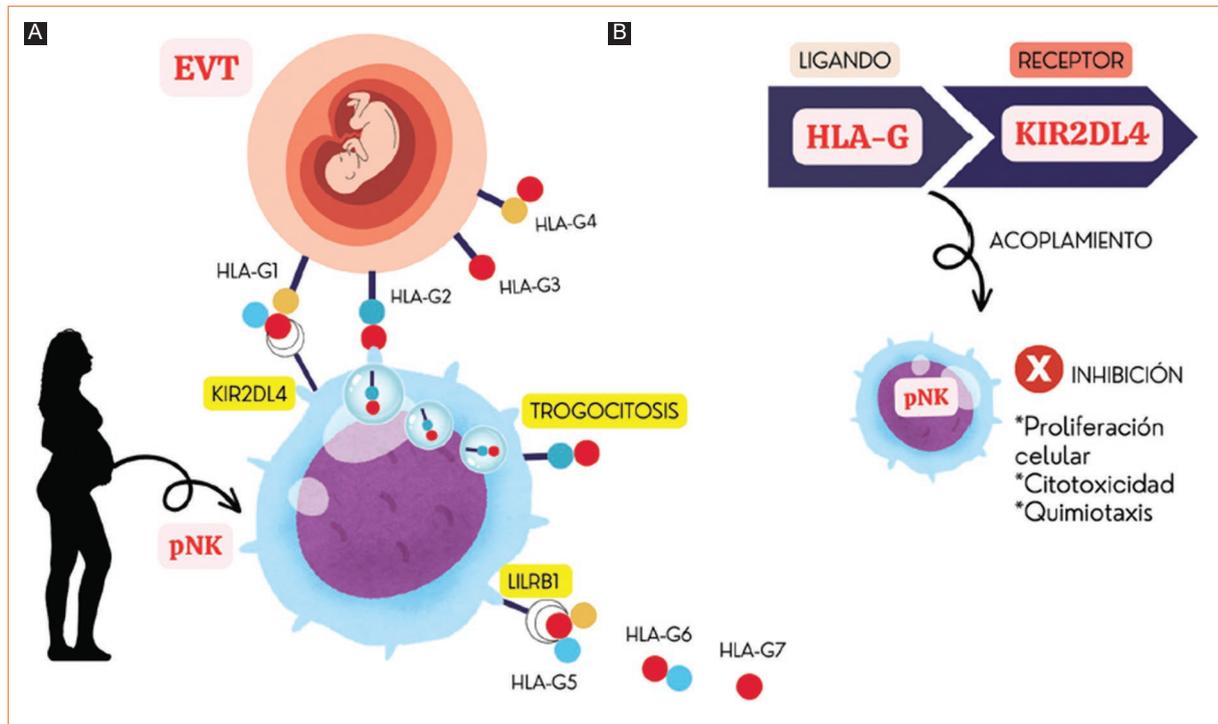
De manera general se podría estimar que el 5% de las parejas en edad reproductiva experimenta dos abortos espontáneos clínicos consecutivos y entre el 1 al 3% sufre tres o más pérdidas, por lo que del 1 al 2% de las mujeres en edad reproductiva presentará RPL<sup>10</sup>.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (2013)<sup>10</sup> y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (2017)<sup>11</sup> definen la RPL en aquellas mujeres que hayan tenido dos o más abortos, mientras que el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (2011)<sup>12</sup> señala que la mujer debe tener al menos tres o más pérdidas, no necesariamente intrauterinas.

La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana también clasifica esta patología en primaria y secundaria, en donde si la mujer no tuvo ninguna concepción exitosa o se haya llegado a la vigésimo cuarta semana de gestación, esta se clasificaría como primaria. La secundaria la define como mujeres con antecedentes de pérdidas gestacionales, pero con un producto de la concepción vivo<sup>13</sup>.

La prevalencia de RPL es difícil de estimar, ya que aún no se llega a un acuerdo en su definición internacional. Los datos varían, porque se toma en cuenta la definición de las guías internacionales en la que se esté basando, así como de la población estudiada.

De acuerdo con el reporte del año 2021 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), la tasa nacional de embarazos que terminaron en muerte fetal fue



**Figura 2.** Interacción de la molécula HLA-G y los linfocitos NK deciduales. **A:** mecanismos en donde interactúa la molécula HLA-G expresada por el EVT unida a membrana (HLA-G1,2,3,4) o soluble (HLA-G 5,6,7) con los linfocitos pNK de la madre. Las isoformas de HLA-G se acoplan con los receptores de inmunoglobulina de leucocitos 1 (LILRB1) y el receptor similar a la inmunoglobulina (KIR2DL4) con el fin de inhibir al linfocito pNK durante el proceso de implantación del feto. Otro mecanismo ilustrado es la trogocitosis, el cual consiste en adquirir mediante endocitosis isoformas de HLA-G de membrana y propagar las moléculas solubles tanto a la circulación como a la matriz extracelular. **B:** representación del acoplamiento de la molécula HLA-G a su receptor KIR2DL4, teniendo como respuesta efectora principal inhibición de la proliferación celular, la citotoxicidad de los linfocitos NK y quimiotaxis. EVT: trofoblasto extravillioso; HLA-G: antígeno leucocitario humano G; NK: *natural killer*; pNK: NK placentarios.

de 72 por cada 100,000 mujeres en edad fértil, en donde las afectaciones al feto por factores maternos y por complicaciones tanto del embarazo como del trabajo de parto y del parto mismo fueron las principales causas, con un 43.9%<sup>14</sup>. Debido a la diversidad de factores que influyen, la RPL se conoce como una enfermedad multifactorial y compleja a pesar de los numerosos estudios, entre el 50 y el 60% de los casos son de causas idiopáticas<sup>15</sup>.

Algunos factores de riesgo conocidos son la presencia de miomas submucosos, asociándose por su número y tamaño, la edad materna y paterna, siendo un riesgo que la pareja tenga más de 30 años y haber tenido un aborto previo. Pacientes con índice de masa corporal por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>, pacientes con diabetes tipo 1 y 2 sin control metabólico, consumo de alcohol, tabaco y algunas drogas como la cocaína se asocian con abortos espontáneos. Las anomalías cromosómicas son la causa más común de pérdida gestacional<sup>16</sup>.

## Relación entre HLA-G y RPL

Varios estudios se han enfocado a evaluar la participación de la HLA-G en las complicaciones obstétricas, en especial en la RPL.

Algunos estudios vinculados a RPL se resumen en la tabla 2. Estos han descrito como uno de los mecanismos la modulación de la expresión de HLA-G de membrana y HLA-G soluble (sHLA-G)<sup>26-31</sup>, mientras que otros reportes han demostrado polimorfismo en la molécula HLA-G y su receptor, que impactan en la RPL<sup>32-34</sup>.

## Modulación en la expresión de antígeno leucocitario humano G

Varios estudios integraron el conocimiento sobre la genética de la molécula HLA-G realizando su detección en membrana y en circulación con el objetivo de obtener una prueba pronóstica o diagnóstica para RPL.

En 1990 se identificó por primera vez la molécula HLA-G sobre las células del trofoblasto humanas cuya

**Tabla 2.** Investigaciones que refieren al HLA-G y su posible asociación con RPL

Autor y año	Tipo de estudio	Conclusiones
Kovats et al., 1990 <sup>17</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizaron líneas celulares <i>in vitro</i> de coriocarcinoma para la detección de HLA-G en trofoblasto	Demuestra la expresión de HLA-G en trofoblastos, identificando que esta molécula está involucrada en la interacción materno-fetal De acuerdo con sus observaciones, determina que esta molécula puede estudiarse de manera cualitativa y cuantitativa en ciertas complicaciones como la infertilidad y el aborto espontáneo
Craenmehr et al., 2019 <sup>18</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un estudio para la detección de la expresión de HLA-G en placentas a término de mujeres con antecedentes de RPL	Detectaron la expresión de HLA-G en tejido placentario mediante procedimientos inmunohistoquímicos, demostrando que las mujeres con antecedentes de RPL tienen una predisposición genética a niveles más bajos de HLA-G en placenta Esto sugiere que el embarazo exitoso se debe a una alta expresión fetal de HLA-G durante la gestación
Hunt et al., 2000 <sup>19</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de sHLA-G en mujeres embarazadas y no embarazadas utilizando la técnica de ELISA	Demostaron que el sHLA-G estaba presente en todas las etapas de gestación. Identificando que los niveles de sHLA-G eran significativamente más altos en mujeres embarazadas en comparación con las mujeres no embarazadas, mientras que en cordón umbilical no hubo sHLA-G detectable
Alegre et al., 2007 <sup>20</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de sHLA-G en mujeres embarazadas y mujeres con antecedentes de un aborto espontáneo utilizando la técnica de ELISA	Se identificó que las concentraciones de sHLA-G fueron significativamente mayores en mujeres embarazadas, comparándolas durante los tres trimestres del embarazo También encontraron que en las mujeres con antecedentes de abortos espontáneos, la concentración plasmática de sHLA-G fue inferior, en comparación con mujeres que no tuvieron un aborto previo
Zidi et al., 2016 <sup>21</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de sHLA-G en mujeres no embarazadas con antecedentes de un aborto espontáneo y mujeres con RPL utilizando la técnica de ELISA	Se encontraron niveles más bajos de sHLA-G en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo en comparación con las mujeres embarazadas sanas. Se identificaron niveles más bajos de sHLA-G en las pacientes con RPL en comparación con las mujeres con un solo aborto espontáneo
Sabbagh et al., 2014 <sup>22</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de la variación en la secuencia de nucleótidos de la molécula HLA-G 3'UTR mediante PCR	Observaron un alta diversidad de haplotipos HLA-G 3'UTR, teniendo tres principales (UTR-1,2,3) entre todas las poblaciones humanas estudiadas, identificando INDEL 14pb como variante polimórfica más frecuente.
Harrison et al., 1993 <sup>23</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de la molécula HLA-G mediante reacción de PCR para la identificación de polimorfismos	Se alinearon las secuencias de ADN de HLA-G identificando una inserción de 1pb (T) y una eliminación de 14pb (ATTTGTTTCATGCCT) en el exón 8. De las 9 secuencias, 2 tenían la inserción y 5 tenían la eliminación.
Monti et al., 2019 <sup>24</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un metaanálisis de artículos relacionados con la asociación del polimorfismo INDEL 14pb con RPL en mujeres europeas	Se analizaron 10 estudios, en donde demuestran una prevalencia mayor al genotipo INDEL 14pb en pacientes con RPL, en comparación con las que no tienen RPL, en mujeres europeas
Rebmann et al., 2001 <sup>25</sup>	Estudio observacional/descriptivo: se realizó una correlación entre el genotipo de HLA-G y su concentración plasmática (sHLA-G)	Este estudio describe que las concentraciones plasmáticas de sHLA-G están influenciadas por algunos alelos HLA-G Los alelos G*01013 y G*0105N revelaron niveles plasmáticos de sHLA-G bajos Esto sugiere que los factores genéticos relacionados con el polimorfismo HLA-G predisponen efectos funcionales en la respuesta inmunitaria durante la gestación

HLA-G: antígeno leucocitario humano G; sHLA-G: antígeno leucocitario humano G soluble; RPL: pérdida gestacional recurrente; ELISA: ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; 3'UTR: región no traducida tres prima.

expresión fue mayor en el primer trimestre de la gestación; eso apoyó a las investigaciones posteriores para demostrar que el HLA-G es indispensable para el estado de inmunotolerancia hacia el embrión y su implantación en la cavidad uterina<sup>17</sup>.

Dado que el nivel de expresión de HLA-G puede depender del estado de diferenciación del trofoblasto, un estudio sugiere que el HLA-G en la placenta desempeña un papel en la inducción de la tolerancia inmunitaria en la interfaz feto-materna, al funcionar como un ligando inhibitor restringido por los trofoblastos de las células inmunitarias maternas<sup>18</sup>.

Además se ha descrito que sus valores varían ampliamente entre individuos, así como en los diferentes trimestres del embarazo, y también se ven afectados con diferentes patologías crónicas o con el uso de algunos medicamentos<sup>35</sup>.

Respecto a la sHLA-G, se conoce que las células inmunitarias maternas, como los monocitos y los macrófagos, también pueden producir y secretar sHLA-G<sup>36</sup>, por lo tanto se pueden medir los niveles en el plasma y el suero. Los estudios realizados en ese campo indican que los niveles en la sangre en las mujeres embarazadas aumentan en comparación con las mujeres no embarazadas<sup>19</sup>.

Otros trabajos han demostrado que durante la gestación los niveles sHLA-G son estables<sup>20</sup>. También se realizó una comparación entre los niveles de sHLA-G en pacientes embarazadas sanas y en pacientes que presentaron RPL, dando como resultado una disminución de la molécula soluble en estas últimas pacientes<sup>20,21</sup>.

### Polimorfismo HLA-G

Los reportes sugieren que los polimorfismos pueden tener impacto en la expresión de HLA-G y los niveles sanguíneos de sHLA-G, aunque aún no se ha demostrado en población mexicana. Los niveles de HLA-G se asocian con genotipos específicos, por lo que algunos investigadores tratan de correlacionar los polimorfismos de HLA-G con la susceptibilidad a RPL.

Se ha analizado con precisión el locus de HLA-G, y se ha detectado variabilidad en las regiones reguladoras, por ejemplo en 3' UTR<sup>22</sup>. Además se ha identificado un polimorfismo ubicado en el exón 8, que se asocia a la estabilidad del ARNm, el cual es una inserción/delección (INS/DEL) de 14 pares de bases<sup>23</sup>. Siendo este el polimorfismo más estudiado del locus HLA-G, en el que la eliminación de un segmento de 14

nucleótidos se asocia a menor expresión de HLA-G y sHLA-G.

Un metaanálisis reciente en población europea reportó asociación de este polimorfismo y RPL<sup>24</sup>.

Otro estudio informó que el genotipo HLA-G influye en la cantidad de sHLA-G en circulación. El estudio se realizó en pacientes sanas y concluyó que algunos alelos estaban asociados con niveles bajos de sHLA-G<sup>25</sup>.

En conjunto, estos estudios nos han conducido a preguntar: ¿el polimorfismo (INS/DEL) de 14 pares de bases de la molécula HLA-G está presente en población mexicana con antecedentes de RPL? y ¿está asociado a una disminución de los niveles de sHLA-G? Estudios en progreso con nuestro grupo de trabajo podrán dar respuesta a dichas cuestiones.

### Conclusiones

Los datos bibliográficos indican que la molécula HLA-G tiene una función importante en el establecimiento de la tolerancia inmunitaria durante la gestación. Es expresada por las células del trofoblasto, durante la implantación del feto, por lo que la expresión génica y proteica deben mantenerse de acuerdo con las semanas de gestación para que pueda progresar el embarazo.

Las investigaciones revisadas sostienen que en la RPL existe una disminución en la expresión de la molécula HLA-G de membrana y soluble, siendo una probable causa de esta patología.

Se aprecian pocos artículos de investigación recientes sobre la asociación que tiene la molécula HLA-G y la RPL, así como los mecanismos por los cuales existe esta pérdida. Esto genera interés para mayor investigación y publicaciones sobre este tema.

### Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) y a la Escuela Superior de Medicina (ESM).

### Financiamiento

El trabajo fue financiado por el Instituto Politécnico Nacional (proyecto SIP 20242126) y por el Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) con el número de CVU: 1310241.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Punt J, Sharon AS, Jones PP, Owen JA. Immunology. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2020.
- Le Bouteiller P, Lenfant F. Antigen-presenting function(s) of the non-classical HLA-E, -F and -G class I molecules: the beginning of a story. *Res Immunol.* 1996;147(5):301-13.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2022.
- Pavon L, Jiménez C, Garcés ME. Inmunología molecular, celular y traslacional. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
- Zhang X, Wei H. Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications. *Front Immunol.* 2021;12:728291.
- Zhuang B, Shang J, Yao Y. HLA-G: an important mediator of maternal-fetal immune-tolerance. *Front Immunol.* 2021;12:744324.
- Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the maternal-fetal immune microenvironment. *Front Immunol.* 2020;11:592010.
- Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo y manejo inicial de aborto recurrente. México: Secretaría de Salud; 2008.
- Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo, manejo inicial de aborto recurrente. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.
- Mateo-Sánchez HA, Sáñez M, Hernández-Arroyo E, Rivera-Ramírez L, Mateo-Madrigal V, Mateo-Madrigal D. Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica. *ginecol Obstet Mex.* 2016;84(8):523-34.
- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage [Internet]. Reino Unido: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; abril 2011. Disponible en: [https://www.rcog.org.uk/media/3cbgoni0/gtg\\_17.pdf](https://www.rcog.org.uk/media/3cbgoni0/gtg_17.pdf)
- Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):497-503.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Defunciones fetales registradas en México durante 2021. Comunicado de prensa Num. 486/22. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 31 de agosto de 2022.
- Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril.* 1983;39(2):123-40.
- Alejandro Manzur Y. Aborto recurrente. *Rev Med Clin Las Condes.* 2010;21(3):416-23.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science.* 1990;248(4952):220-3.
- Craenmeh MHC, Nederlof I, Cao M, Drabbels JJM, Spruyt-Gerritse MJ, Anholts JDH, et al. Increased HLA-G expression in term placenta of women with a history of recurrent miscarriage despite their genetic predisposition to decreased HLA-G levels. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):625.
- Hunt JS, Jadhav L, Chu W, Geraghty DE, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):682-8.
- Alegre E, Díaz-Lagares A, Lemaoult J, López-Moratalla N, Carosella ED, González A. Maternal antigen presenting cells are a source of plasmatic HLA-G during pregnancy: longitudinal study during pregnancy. *Hum Immunol.* 2007;68(8):661-7.
- Zidi I, Rizzo R, Bouaziz A, Laaribi AB, Zidi N, Di Luca D, et al. sHLA-G1 and HLA-G5 levels are decreased in Tunisian women with multiple abortion. *Hum Immunol.* 2016;77(4):342-5.
- Sabbagh A, Luisi P, Castelli EC, Gineau L, Courtin D, Millet J, et al. Worldwide genetic variation at the 3' untranslated region of the HLA-G gene: balancing selection influencing genetic diversity. *Genes Immun.* 2014;15(2):95-106.
- Harrison GA, Humphrey KE, Jakobsen IB, Cooper DW. A 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene. *Hum Mol Genet.* 1993;2(12):2200.
- Monti M, Lupoli R, Sosa Fernandez LM, Cirillo F, Di Minno MND. Association of human leukocyte antigen-G 14 bp polymorphism with recurrent pregnancy loss in European countries: a meta-analysis of literature studies. *Fertil Steril.* 2019;112(3):577-585.e3.
- Rebmann V, van der Ven K, Pässler M, Pfeiffer K, Krebs D, Grosse-Wilde H. Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles: SHLA-G high and low secretor alleles. *Tissue Antigens.* 2001;57(1):15-21.
- Rivera Z, Morales FV, Godines MS, León JA. Prevalencia de las causas de pérdida gestacional recurrente en un centro médico de tercer nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex.* 2022;90(7):559-68.
- Klitkou L, Dahl M, Hviid TVF, Djuricic S, Piosik ZM, Skovbo P, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part I: correlations between maternal soluble HLA-G at midterm, at term, and umbilical cord blood soluble HLA-G at term. *Hum Immunol.* 2015;76(4):254-9.
- M, Klitkou L, Christiansen OB, Djuricic S, Piosik ZM, Skovbo P, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part II: associations between maternal and fetal HLA-G genotypes and soluble HLA-G. *Hum Immunol.* 2015;76(4):260-71.
- Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, Bahlmann F, Klee A, Sohn C. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2007;57(4):277-86.
- Madduru D, Dirsipam K, Goli M, Ramana Devi V, Jahan P. Association of reduced maternal sHLA-G5 isoform levels and elevated TNF- $\alpha$ /IL-4 cytokine ratio with recurrent pregnancy loss: a study on South Indian women. *Scand J Immunol.* 2021;94(4):e13095.
- Gregori S, Amodio G, Quattrone F, Panina-Bordignon P. HLA-G orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche. *Front Immunol.* 2015;6:128.
- Persson G, Picard C, Marin G, Isgaard C, Stæhr CS, Molinari N, et al. Maternal HLA Ib polymorphisms in pregnancy Allo-immunization. *Front Immunol.* 2021;12:657217.
- Bae SC, Lee YH. Association of HLA-G polymorphisms with systemic lupus erythematosus and correlation between soluble HLAG levels and the disease: a meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2021;80(1):96-102.
- Arnaiz-Villena A, Juárez I, Suarez-Trujillo F, López-Nares A, Vaquero C, Palacio-Gruber J, et al. HLA-G: Function, polymorphisms, and pathology. *Int J Immunogenet.* 2021;48(2):172-92.
- Krop J, van der Keur C, Kapsenberg JM, den Hollander F, van der Hoorn MLP, Heidt S, et al. Soluble HLA-G blood levels are not increased during ongoing pregnancy in women with a history of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2022;153(103665):103665.
- Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dusset J, et al. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol.* 1999;11(5):803-11.

## Prescripción y receta médica: una mirada a sus requisitos legales en México

Diana Ma. Ramírez-Fernández 

Departamento de Calidad y Desarrollo Institucional, Servicios de Salud del Estado de Puebla; Departamento de Posgrado, Universidad Tecnológica de México (UNITEC). Puebla, Pue. México

### Resumen

La prescripción de medicamentos y elaboración de la receta médica se consideran elementos propios de la consulta médica, lo cual son actos que abarcan aspectos científicos, éticos e incluso legales, y que se relacionan con la calidad de la atención. El objetivo de este documento es revisar lo señalado en el marco legal mexicano sobre la prescripción de medicamentos y elaboración de receta médica, indicando los tipos de profesionales que pueden llevarlo a cabo. Se realizó una síntesis de lo señalado en el marco legal mexicano, incluyendo la Constitución, Ley General de Salud, acuerdos y decretos emitidos por el poder ejecutivo federal, reglamentos y lineamientos propuestos por el Consejo Nacional de Salud, COFEPRIS y CONAMED sobre prescripción de medicamentos y elaboración de receta médica, presentando la información vigente hasta el momento de elaboración del presente documento. Se señalan las condiciones y limitaciones legales para la prescripción de medicamentos, incluyendo la mención de los seis grupos considerados para su venta y suministro en territorio nacional; se muestran los requisitos de la receta médica como documento médico legal, y se menciona, entre otros aspectos, que es necesario tramitar un código de barras especial asignado por la Secretaría de Salud en el caso de la elaboración de receta para medicamentos del grupo I. Se concluye sobre la importancia de seguir las especificaciones y regulaciones señaladas para evitar caer en problemas legales y/o controversia con las autoridades competentes.

**Palabras clave:** Prescripción. Calidad de la atención. Consulta médica.

### Legal requirements in Mexico of prescription of medication and medical prescription

#### Abstract

Prescription of medications and medical prescriptions are considered to be elements of a medical consultation. There are acts that encompass scientific, ethical and even legal aspects, and are related to the quality of care. The objective of this paper is to review what is stated in the Mexican legal framework regarding the prescription of medications and medical prescriptions, indicating the types of professionals who can carry it out. A summary of what is stated in the Mexican legal framework was made, including the Constitution, General Health Law, agreements, decrees issued by the Federal Executive Branch, regulations and guidelines proposed by the National Health Council, COFEPRIS and CONAMED on prescribing medications and preparing medical prescriptions, presenting the current information at the time of preparing this paper. The legal conditions and limitations are indicated, including the mention of six groups of medications considered for their sale and supply in national territory; the requirements of the medical prescription as a legal medical document are shown, establishing that is necessary to process a special bar code assigned by the Ministry of Health in the case of preparing a medical

#### Correspondencia:

Diana Ma. Ramírez-Fernández

E-mail: drf.ssep2024@gmail.com

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-08-2024

Fecha de aceptación: 26-09-2024

DOI: 10.24875/PER.24000016

Disponible en internet: 23-10-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(2):60-65

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

*prescription for group I medication. It concludes on the importance of following the specifications and regulations to avoid falling into legal problems and/or controversy with the competent authorities.*

**Keywords:** Prescription. Quality of care. Medical consultation.

## Introducción

Prescribir medicamentos es una práctica común en el área de la salud y muchas veces los pacientes lo relacionan con la calidad y efectividad de la atención, tanto como el propio resultado farmacológico<sup>1-3</sup>. Para la prescripción de medicamentos se elabora una receta médica, que es una orden escrita emitida por el médico o profesional de la salud autorizado por la ley y que contiene de uno a varios medicamentos para surtirse o dispensarse al paciente, lo cual se denomina como prescripción<sup>4</sup>.

La Asociación Médica Mundial (AMM) señala que la prescripción de medicamentos es «una intervención clínica importante que debe ser precedida de procesos múltiples e integrados, necesarios para evaluar a cada paciente y determinar el diagnóstico clínico correcto»<sup>5</sup>. Estos procesos se consideran pertinentes al ejercicio diagnóstico, y abarcan una serie de pasos ordenados y sistematizados: el relato del problema por el cual nos visita el paciente, el interrogatorio, elaboración de historia clínica, exploración y solicitud de estudios de apoyo al diagnóstico (imagenológicos, de laboratorio, histopatológicos, etc.), cuya interpretación y análisis culmina con la determinación de un tratamiento<sup>6,7</sup>. Para ello es imprescindible que el clínico cuente con la información y experiencia necesarias para poder realizar este ejercicio de manera cognoscitiva con la determinación del estado actual del paciente y la necesidad de establecer medidas terapéuticas, preventivas, rehabilitadoras o paliativas, según sea el caso<sup>8,9</sup>.

De esta manera, prescribir y recetar un medicamento se convierte en un acto que abarca aspectos científicos, éticos e incluso legales, ya que el médico con ello indica que el paciente debe utilizar un producto biológico, químico o natural con el propósito de alterar las funciones bioquímicas y biológicas de su cuerpo, para lograr un efecto terapéutico<sup>10</sup>. Por eso, es trascendental que se incluyan las cuatro R en la prescripción: que sea razonable, razonada, racionada y racionalizada<sup>11</sup>.

Razonable se refiere a aquello que se considera sensato, justo o acorde con acciones lógicas y adecuadas para la situación o contexto que se presenta; esto se aplica al establecer que el medicamento a prescribir sea de acuerdo con el padecimiento o situación de salud que presente el paciente con base en el

diagnóstico realizado<sup>12</sup>. El que sea razonado se asocia con la toma de decisiones que han sido pensadas y analizadas detenidamente, estimando diversas opciones y argumentos; ello se relaciona con contemplar la amplia variedad de medicamentos existentes, eligiendo el que consideremos adecuado para el diagnóstico, considerando además la situación de salud-enfermedad, contexto económico, social e incluso psicológico que presenta el paciente<sup>13</sup>. Racionada se refiere a la distribución y limitación, señalando además la necesidad de brindar algo en porciones controladas; de ahí que al realizar una prescripción se establezca el tipo de presentación, dosis y periodicidad del medicamento, con el fin de establecer el periodo de liberación, absorción, distribución, biodisponibilidad, latencia y eliminación de este<sup>14</sup>. De la misma manera, racionalizada se inclina hacia el ajuste lógico y metódico que permite analizar situaciones, identificar patrones y establecer conexiones para entender y evaluar información y, con base en ello, actuar de manera deliberada; este es un punto destacado de la prescripción, ya que puede aplicarse a la elección del medicamento, ajuste de dosis, indicaciones y contraindicaciones, entre otros aspectos<sup>15</sup>.

Esto se vincula con el término «uso racional de medicamentos», que fue definido en la Conferencia de Expertos Sobre Uso Racional de Medicamentos de Nairobi, que fue convocada en 1985 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y cuyos resultados se vieron plasmados en una estrategia revisada en materia de medicamentos y aprobada por la Asamblea de la Salud en su resolución WHA39.27<sup>16</sup>. En ella se estableció que «El uso racional de medicamentos (URM) requiere que los pacientes reciban las medicaciones apropiadas a sus necesidades clínicas, a una dosificación que satisfaga sus requerimientos individuales por un periodo adecuado de tiempo y al costo más bajo para ellos y para su comunidad»<sup>17</sup>.

Esta definición establece la necesidad de prescribir de manera individualizada conforme los requerimientos del paciente, definiendo el marco a seguir y, conforme a ello, determinar consecuencias legales y de salud por su incumplimiento. Por tanto, el objetivo de este documento es revisar los aspectos señalados en el marco legal de nuestro país, a fin de realizar lo destacado en este y evitar caer en inconsistencias y problemas de

índole jurídica. La información aquí presentada está sintetizada, es la vigente al momento de publicación de este documento y está dirigida a todo el personal de salud en territorio nacional interesado en el tema.

## Prescripción de medicamentos y elaboración de la receta médica

Dada la importancia médica y legal que implica la prescripción de medicamentos y elaboración de la receta médica en México, debe recordarse que todo el marco jurídico en nuestro país parte de lo señalado en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, que en su artículo 4.º señala que «Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución»<sup>18</sup>. Con ello se realza la importancia de llevar a cabo acciones encaminadas a la protección de la salud de la población, lo cual incluye elementos de rectoría ejercidos por la Secretaría de Salud, tales como emitir, aplicar, actualizar y vigilar el marco legal, así como la prevención de riesgos sanitarios y vigilancia de estos, buscando proteger a las personas<sup>19</sup>.

A partir de lo señalado en el artículo 4.º, se desprende la Ley General de Salud<sup>20</sup>, que en su artículo 28 bis señala que los únicos profesionales que pueden prescribir medicamentos son los médicos, médicos homeópatas, cirujanos dentistas, médicos veterinarios en el área de su competencia y licenciados en enfermería; siendo que estos últimos podrán prescribir aquellos medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud que determine la Secretaría de Salud<sup>21,22</sup>. Sin embargo, el artículo 28 del Reglamento de Insumos para la Salud<sup>23</sup> señala que, además de los profesionales ya mencionados, también pueden prescribir medicamentos y generar recetas médicas los médicos veterinarios en el área de su competencia, los pasantes de servicio social (de medicina, homeopatía, cirujano dentista y veterinaria), así como las parteras. Es importante señalar que deberán contar con cédula profesional expedida por las autoridades educativas competentes, y en el caso específico de los pasantes, enfermeras y parteras, podrán prescribir ajustándose a las especificaciones determinadas por la Secretaría de Salud en el ACUERDO por el que se emiten los lineamientos que contienen el procedimiento y los criterios a los que deberán ajustarse los licenciados en

enfermería, así como los pasantes en servicio social de las carreras referidas en los numerales 1 a 5, del artículo 28 bis, de la Ley General de Salud, para la prescripción de medicamentos<sup>24</sup> emitido en 2017 y publicado en el Diario Oficial de la Federación para tal efecto.

La Ley General de Salud en su artículo 83 menciona que se deberá poner a la vista del público un anuncio que indique la institución que expidió el Título de quien prescribe, Diploma (en caso de las especialidades), número de su correspondiente cédula profesional y, en su caso, el Certificado de Especialidad vigente. Estos datos deberán estar también en los documentos y papelería que se emplee para realizar sus actividades profesionales, incluyendo la receta médica y la publicidad que realicen al respecto<sup>20</sup>.

Para la prescripción de medicamentos, el artículo 225 de la Ley General de Salud señala que estos deberán de ser identificados obligatoriamente por sus denominaciones genérica y distintiva, no debiendo incluirse de manera clara o velada la composición del medicamento o su acción terapéutica. Por ejemplo, no se puede indicar si sirve para combatir un proceso infeccioso, producir analgesia o alguna otra acción para el que fue diseñado y/o prescrito. Por su parte, en el artículo 226 de la misma Ley se mencionan seis grupos de medicamentos considerados para su venta y suministro en el territorio nacional, siendo señalados también en la lista de los psicotrópicos de los grupos II, III y IV<sup>25</sup> a que se refiere el artículo 245 de la Ley General de Salud<sup>20,26</sup>. Estos grupos son:

- I. Medicamentos que solo se obtienen con una receta o permiso especial tramitado y expedido por la Secretaría de Salud, conforme a lo establecido en el Capítulo V de la Ley General de Salud, que señala lo referente a estupefacientes.
- II. Medicamentos de tipo psicotrópico, los cuales requieren receta médica para su adquisición. Esta debe ser retenida en la farmacia y registrada en los libros de control correspondientes, según lo mencionado en el capítulo VI de la Ley General de Salud. El médico tratante puede prescribir hasta dos presentaciones del mismo producto, especificando su contenido, siendo esta receta válida hasta por 30 días a partir de su fecha de emisión.
- III. Medicamentos del grupo de las benzodiazepinas, que solo pueden adquirirse con receta médica, la cual puede surtirse hasta tres veces, pero que deberá ser sellada y registrada en la farmacia cada vez que se presente en los libros de control. La receta debe ser retenida por el establecimiento en

la tercera ocasión de surtido. El médico determinará el número de presentaciones del mismo producto y su contenido que se pueden adquirir en cada ocasión. En casos excepcionales, los pacientes pueden recibir autorización para obtener anticonvulsivos directamente de los laboratorios en cantidades mayores a las que pueden surtirse en las farmacias.

IV. Medicamentos que requieren receta médica para su adquisición, pero que pueden ser resurtidos tantas veces como lo indique el médico prescriptor. En este entran los barbitúricos y los antimicrobianos.

Para estos últimos, es importante consultar el acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos<sup>27</sup>, en el cual se señalan de manera específica requisitos para estos. En dicho documento se señala, entre otros aspectos, que la venta de antimicrobianos debe realizarse exclusivamente con prescripción médica y mediante receta, obligando a los establecimientos que los venden o dispensan el llevar un registro detallado; en el mismo se debe incluir la fecha de adquisición, venta o desecho de medicamentos vencidos, el nombre del profesional que emitió la receta, su número de cédula profesional y domicilio, siempre que la receta no sea retenida y solo se selle para permitir un segundo surtido, si así lo indica el prescriptor, entre otros aspectos<sup>28</sup>.

V. Medicamentos autorizados para su venta sin receta pero exclusivamente en farmacias. Estos son también llamados OTC (*over the counter*, sobre el mostrador), lo cual hace referencia a medicamentos que no requieren de prescripción o que son de venta libre<sup>29</sup>.

VI. Medicamentos que no requieren receta médica para adquirirse y que además pueden venderse en otros establecimientos que no sean farmacias, como son los supermercados, tiendas de conveniencia, tiendas departamentales, etc. Estos también son medicamentos OTC.

Para la elaboración de la receta médica se deben seguir ciertos lineamientos establecidos por la propia Ley General de Salud.

En el caso de las recetas para los grupos I, II y III ya mencionados, existe una guía para el ingreso de recetarios especiales, emitida por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)<sup>30</sup>. En ella se menciona, entre otros aspectos, que es necesario tramitar un código de barras especial asignado por la Secretaría de Salud con identificación del médico, el cual deberá integrarse al formato de la receta en el caso de los medicamentos del grupo I. Así

mismo, se debe realizar el trámite de autorización e impresión de recetarios para medicamentos controlados mediante el registro y seguimiento de indicaciones, llenado de información relacionada con ello en la plataforma del gobierno federal mediante la siguiente dirección electrónica: <https://tramitaselectronicos02.cofepris.gob.mx/FrontEndNuevoPortal/login.aspx>

Estos trámites los pueden llevar a cabo los médicos, médicos homeópatas, cirujanos dentistas (para prescribir en casos odontológicos) y/o médicos veterinarios (para atención de animales). En el caso de unidades hospitalarias, se deberá anexar además un escrito libre firmado por el director de la institución y en hoja membretada, donde se designe al médico como responsable de la prescripción farmacológica<sup>31</sup>. De esta manera se registrará al profesional de la salud y se le asignará una cantidad determinada de claves en un código de barras, en un plazo de cinco días cuando se trate de la primera solicitud y de un día en las subsecuentes, siendo que en este último caso se presentará solamente la solicitud correspondiente.

El artículo 51 del Reglamento de Insumos para la salud<sup>23</sup> establece que aquellos profesionales que deseen obtener el código de barras para recetarios especiales deberán presentar su solicitud en el formato ya mencionado, acompañado de la siguiente documentación:

- Copia certificada de la cédula profesional, que los acredite como profesionales en alguna de las ramas a que se refiere el artículo anterior.
- Copia de identificación oficial por ambos lados.
- Escrito en original y dos copias, en papel membretado y firmado por el director de la institución, cuando se trate de instituciones hospitalarias, en el cual se especifique la designación de los profesionales responsables de la prescripción.

De la misma manera, en su artículo 52, el reglamento<sup>23</sup> menciona que los profesionales que sean autorizados a contar con dicho código de barras deberán prescribir en recetarios especiales que deberán estar impresos en el momento y con las especificaciones que le señale la Secretaría de Salud, teniendo al menos lo siguiente:

- El número de folio y la clave expresada en código de barras con la identificación del médico.
- Receta en original y copia.
- El nombre, domicilio, número de cédula profesional, especialidad, en su caso, y firma autógrafa del médico.
- El número de días de prescripción del tratamiento, presentación y dosificación del medicamento.
- La fecha de prescripción.

– El nombre, domicilio y el diagnóstico del paciente.

En caso de pérdida o robo de estos recetarios especiales, el artículo 53 del Reglamento de Insumos para la Salud<sup>23</sup> señala que se deberá comunicar de inmediato a la Secretaría de Salud, acompañando copia del acta levantada ante el Ministerio Público Federal.

Por otra parte, entre los elementos obligatorios de la receta médica enfocada a medicamentos que no sean estupefacientes, La Ley General de Salud<sup>20</sup> en su artículo 64, así como el artículo 29 del Reglamento de Insumos para la Salud<sup>23</sup>, establecen que debe colocarse de manera impresa el nombre completo del médico que prescribe, la cédula profesional e institución de procedencia, el domicilio del consultorio y teléfono. El artículo 65 de la Ley General de Salud<sup>20</sup> señala que, en el caso de contar con especialidad, deberá agregarse el número de registro ante la Dirección Nacional de profesiones o cédula de especialidad. También deberá llevar la fecha de expedición de la receta y firma autógrafa del profesional de la salud que está prescribiendo.

Sobre los datos del paciente a colocar en la receta, debe escribirse su nombre completo y fecha de nacimiento; de preferencia se debe anotar también peso, talla y diagnóstico. Estas son recomendaciones de la infografía elaborada por la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED)<sup>32</sup>. En cuanto al medicamento, el artículo 30 del Reglamento de insumos para la salud<sup>23</sup> señala que es indispensable escribir el nombre genérico del medicamento y, en el caso de no estar incluido en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, se podrá colocar la denominación distintiva, aunque también establece que se podrá escribir de manera conjunta la denominación genérica y distintiva; esto último está señalado en el artículo 75 del mismo reglamento<sup>23</sup>. También se debe establecer el gramaje, contenido y forma farmacéutica de su presentación, así como la dosis, frecuencia indicada, vía de administración, duración del tratamiento e indicaciones adicionales para el paciente.

Por otra parte, el artículo 32 del Reglamento<sup>23</sup> ya mencionado indica que las recetas se ajustarán a lo que se señale en las instituciones públicas para la prescripción de medicamentos, debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel o en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros medicamentos. En el caso específico de recetas para adquisición de estupefacientes, psicotrópicos y antibióticos, además de todo

lo anterior señalado, se debe establecer un número de folio, tratamientos no mayores a 30 días, dosis ajustadas a indicaciones terapéuticas del medicamento, domicilio y teléfono del paciente, así como diagnóstico médico.

## Conclusiones

Se ha mostrado lo que indica el marco legal en relación con la prescripción de medicamentos en México, indicando los tipos de profesionales que pueden llevar a cabo dicho acto en el territorio nacional, especificando también las condiciones y limitaciones para hacerlo y haciendo hincapié en lo referente a medicamentos controlados. De la misma manera, se han señalado los requisitos de la receta médica como documento médico legal, estableciendo lo señalado por la Ley General de Salud, Acuerdos, Decretos emitidos por el poder ejecutivo federal, Reglamentos y lineamientos propuestos por el Consejo Nacional de Salud, COFEPRIS, la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), así como la propia Secretaría de Salud como ente rector.

Desafortunadamente, existen muchos profesionales de la salud y encargados del despacho de medicamentos en las farmacias que desconocen lo expuesto conforme al marco legal vigente al momento de la publicación de este documento, solicitando elementos en las recetas médicas que no corresponden a lo que señala este, como el uso de sellos y/o que la cédula profesional de la receta médica esté ligada a un consultorio particular. En dado caso, es aconsejable acudir con la autoridad correspondiente para solicitar apoyo y asesoría al respecto, tal como la COFEPRIS, CONAMED o incluso la Procuraduría Federal del Consumidor (PROFECO).

Es importante señalar nuevamente que lo aquí expuesto es vigente a la fecha de redacción y publicación del presente documento académico, cuyo fin ha sido el recopilar y sintetizar la información publicada de manera oficial para facilitar su lectura y consulta al profesional de la salud.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, la autora ha reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** La autora declara que no ha utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Luna Domínguez EM, Moreno Treviño JO, Zurita Garza DR. Evaluación de calidad en los servicios de salud: un análisis desde la percepción del usuario. *Horiz Sanitario*. 2021;20(3):329-42.
- Castillo Saavedra EF, Rosales Márquez C, Reyes Alfaro CE. Percepción de pacientes peruanos acerca de la calidad de los servicios farmacéuticos hospitalarios. *Medisur*. 2020;18(4):564-70.
- Fariás PE, Tapia, ML, Tifner S. Satisfacción percibida y calidad de la atención médica en sistemas de salud. *Rev Electr Psic Iztacala UNAM*. 2019;22(3):2489-516.
- Reglamento Para el Uso de Recetarios. Ciudad de México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; 2021.
- Asociación Médica Mundial. Resolución de la Asociación Médica Mundial sobre prescripción de Medicamentos. Vancouver, Canadá: Asociación Médica Mundial; 2021.
- McPherson RA, Pincus MR. Henry: Diagnóstico clínico y técnicas de laboratorio. 24.ª ed. España: Elsevier; 2022.
- Favier Torres MA, Samón Leyva M, Chi Ceballos M, Calderín Loes IA, Rodríguez Llanez Y. Método clínico. Algunos aspectos esenciales de sus etapas. *Rev Info Cient*. 2014;83(1):181-91.
- Macías Huacón GS. Errores en la fase preanalítica-analítica y efectos en el diagnóstico clínico. *Pentaciencias*. 2023;5(3):149-58.
- García Núñez RD. El método clínico en la Atención Primaria de Salud: algunas reflexiones. *MediSur*. 2010;8(5):144-55.
- Pérez Peña J. La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. *Rev Cubana Med Ger Integr*. 2002;18(2).
- Moreno M, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Célis MA, De la LLata M, et al. La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente? *Gac Med Mex*. 2020;156(6):615-7.
- Díaz Novás J. El tratamiento médico: experiencia, base teórica y método. *Rev Haban Cienc Méd*. 2008;7(4).
- Guzmán-Valdivia-Gómez G, Rodríguez-Gutiérrez G, Guzmán-Valdivia-Talavera P, García-Cervantes A. Razonamiento clínico: aspectos que permiten la facilitación de su desarrollo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022;60(6):708-14.
- Noda Albelo AL, Vidal Tallet A. Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. *Rev Cubana Farm*. 2010;44(4):533-46.
- Vera Carrasco O. Uso racional de medicamentos y normas para las buenas prácticas de prescripción. *Rev Méd La Paz*. 2020;26(2):78-93.
- Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2006.
- Organización Mundial de la Salud, IRIS. Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 1986.
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos [Internet]. México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, Diario Oficial de la Federación; 5 de febrero de 1917 [consultado: 19 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/CPEUM.pdf>
- Murray C, Frenk J. Un marco para evaluar el desempeño de los sistemas de salud. *Bull WHO*. 2000;78(6):149-62.
- Ley General de Salud. Última Reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de junio de 2024 [Internet]. México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión; 7 de junio de 2024 [consultado: 19 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>
- Secretaría de Salud. Acuerdo por el que se emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud versión 2023 [Internet]. México: Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación; 28 de abril de 2023 [consultado: 22 de julio de 2024]. Disponible en: <https://sidof.segob.gob.mx/notas/5687186>
- Acuerdo por el que se actualiza el Compendio Nacional de Insumos para la Salud versión 2023, publicado el 28 de abril de 2023 [Internet]. México: Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación; 20 de febrero de 2024 [consultado: 22 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5717341&fecha=20/02/2024#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5717341&fecha=20/02/2024#gsc.tab=0)
- Reglamento de insumos para la salud. México: Diario Oficial de la Federación, Secretaría de Gobernación; 4 de febrero de 1998.
- Acuerdo por el que se emiten los lineamientos que contienen el procedimiento y los criterios a los que deberán ajustarse los licenciados en Enfermería, así como los pasantes en servicio social de las carreras referidas en los numerales 1 a 5, del artículo 28 BIS, de la Ley General de Salud, para la prescripción de medicamentos. México: Diario Oficial de la Federación; 8 de marzo de 2017.
- Lista de los psicotrópicos de los grupos II, III y IV a que se refiere el artículo 245 de la Ley General de Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 9 de septiembre de 1985.
- Guía para comercialización de medicamentos controlados en farmacias 2017. México: Comisión para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); 2017.
- Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. México: Diario Oficial de la Federación; 27 de mayo de 2010.
- Reyna-Lara M. Derechos y obligaciones de los usuarios del servicio de salud. *Med Int Mex*. 2018;34(5):780-91.
- Marathe PA, Kamat SK, Tripathi RK, Raut SB, Khatri NP. Over-the-counter medicines: Global perspective and Indian scenario. *J Postgrad Med*. 2020;66(1):28-34.
- Guía para el ingreso de recetarios especiales. México: Comisión para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Secretaría de Salud; S.F.
- Sistema de recetarios electrónicos para medicamentos de Fracción I. 2021. México: Comisión para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); 2021.
- Secretaría de Salud. Requisitos de la receta médica. Infografía de la Secretaría de Salud y la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), Secretaría de Salud; S. F.