

# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana  
de Puericultura y Pediatría

Volumen 85  
Número 2, Mayo-Agosto 2022

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENIDO

Vol. 85, N°2

Mayo-Agosto

2022

### **EDITORIAL:**

#### **FUTURO BORRASCOSO PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Luis Echezuría Marval ..... 33

### **ARTÍCULOS ORIGINALES:**

#### **AUTOCONCEPTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

#### **EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE REFERENCIA.**

Damarys Molina Acero, María Angelina Lacruz-Rengel, Flormarys Lugo,  
Gustavo Salas Escalante, Yajaira Briceño Lacruz..... 35

#### **COLONIZACIÓN FÚNGICA Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y NEUROTÍPICOS**

Dianora Navarro, Karolina López, Milagros Guerrero,  
Libia Alonso, Ana Marcano, Gleydis Villarroel ..... 40

### **CASOS CLÍNICOS:**

#### **TUMORES MALIGNOS DE OVARIO EN LA INFANCIA: REPORTE DE TRES CASOS**

Yoleida Josefina Jáuregui, Marialaura Daniela Madera Silva,  
María de los Angeles Rodríguez Rondón, Ramón Moreno. .... 46

### **ARTÍCULO DE REVISIÓN:**

#### **VACUNAS ARN MENSAJERO FRENTE A COVID-19**

Juan Carrizo-Chuecos, Jacqueline de Izaguirre, José Levy Mizrahi ..... 51

### **TEMAS DE INTERÉS GENERAL PARA EL PEDIATRA:**

#### **HISTORIOGRAFÍA DE LOS HOSPITALES PRIMIGENIOS DE VALENCIA,**

#### **SUS PEDIATRAS Y LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO**

Laddy Casanova de Escalona ..... 59

#### **NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS**

**VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA.** ..... VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENTS

Vol. 85, N°2

May-August

2022

### **EDITORIAL:**

#### **STORMY FUTURE FOR INFECTIOUS DISEASES**

Luis Echezuría Marval ..... 33

### **ORIGINAL ARTICLES:**

#### **SELF-CONCEPT OF CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. EXPERIENCE OF A REFERRAL HOSPITAL**

Damarys Molina Acero, María Angelina Lacruz-Rengel, Flormarys Lugo,  
Gustavo Salas Escalante, Yajaira Briceño Lacruz..... 35

#### **FUNGICAL COLONIZATION AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND NEUROTIPIC**

Dianora Navarro, Karolina López, Milagros Guerrero,  
Libia Alonso, Ana Marcano, Gleydis Villarroel ..... 40

### **CLINICAL CASE REPORTS:**

#### **MALIGNANT OVARIAN TUMORS IN CHILDREN: REPORT OF THREE CASES**

Yoleida Josefina Jáuregui, Marialaura Daniela Madera Silva,  
María de los Ángeles Rodríguez Rondón, Ramón Moreno. .... 46

### **REFVISION ARTICLE:**

#### **MESSENGER RNA VACCINES AGAINST COVID-19**

Juan Carrizo-Chuecos, Jacqueline de Izaguirre, José Levy Mizrahi ..... 51

### **TOPICS OF GENERAL INTEREST FOR THE PEDIATRICIAN:**

#### **VALENCIA'S ORIGINAL HOSPITALS, THEIR PEDIATRICIANS AND THE UNIVERSITY OF CARABOBO, VENEZUELA**

Laddy Casanova de Escalona ..... 59

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS REGARDING SUBMISSION OF MANUSCRIPTS  
TO ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. .... VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2021-2023

Presidente:	Dra. Tamara Salmen S.
Vicepresidente:	Dra. María Josefa Castro
Secretario Ejecutiva:	Dra. Elvia Badell
Secretario de Finanzas:	Dra. Emilia García
Secretario de Educación Médica Continua:	Dr. Elka Marcano
Secretario de Relaciones Institucionales:	Dr. Yanira Rueda
Secretario de Información y Difusión:	Dra. Iraida Zacarías

## FUNDADOR DE LA REVISTA Pastor Oropeza (†)

### COMITÉ EDITORIAL

Michelle López  
Coromoto Macías-Tomei  
Brenda Hutton  
Huniades Urbina-Medina  
Marinés Vancampenhoud  
Rafael Santiago

### ADMINISTRADORA

Dra. Emilia García

### CONSEJEROS ASESORES

Ricardo Archila G.  
Alberto Bercowsky  
Juan Félix García  
Humberto Gutiérrez R.  
Jesús Eduardo Meza Benítez  
Nelson Orta Sibú  
Gladys Perozo de Ruggeri  
Huniades Urbina-Medina  
Jesús Velásquez Rojas

### SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Urb. La Castellana, Av. San Felipe,  
entre 2da. Transversal, y calle José Angel Lamas,  
Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6  
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078  
e-mail: svpediatria@gmail.com  
Web Site: pediatria.org

EDICIÓN: CLARA MARGARITA ESCOBAR.  
email: a.clarame@gmail.com

Volumen 85 / Número 2 / Mayo - Agosto / Año 2022

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUEERICULTURA Y PEDIATRÍA

Fecha de revisión: abril 2021

Directora: Dra. Michelle López.

Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,  
Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2ª Transversal y calle  
José Ángel Lamas, Centro Coínasa, Mezzanina 6, Caracas,  
Venezuela. Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.

Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com

Página Web: www.pediatria.org

### REQUISITOS GENERALES:

El trabajo debe ser enviado en formato Word al  
Comité Editorial de AVPP a la dirección electrónica:  
avpp.svpp@gmail.com.

Enviar anexa al trabajo científico, una comunicación diri-  
gida al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho manuscrito.
- Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
- Información acerca de publicaciones previas del manuscrito, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
- Declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses.
- Declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores y el acuerdo entre los mismos sobre el orden en que deben aparecer. Esta declaración debe estar firmada por todos los autores.

En los artículos originales y en los casos clínicos, luego del nombre y apellido del autor o de los autores, se debe colocar si dicho trabajo fue objeto de un reconocimiento en un Congreso u otro evento científico (Ejemplo: Primer Premio Póster en el LXVI Congreso Nacional de Pediatría, 2020).

Cada autor debe colocar su código de identificación como investigador ORCID (Open Researcher and Contributor ID) y su respectivo correo electrónico.

### NORMAS GENERALES PARA LA PUBLICACIÓN

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas (Normas de Vancouver) disponibles en el siguiente enlace: <http://www.icmje.org/recommendations/> (actualización de 2019 en inglés y la traducción al idioma español con fines educativos realizada por el Dr. Pérez De Gregorio, diciembre 2019).

- Todas las partes del manuscrito se deben escribir a doble espacio, con fuente Times New Roman de tamaño 11.
- Las páginas deberán ser numeradas, colocándose el número en el margen inferior derecho.

### ARTICULO ORIGINAL

Su estructura debe contener: Portada, Resumen en español e inglés (Summary), Palabras clave (en español e inglés), Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias.

#### Portada:

La portada es la primera página, también conocida como página frontal del artículo, la cual debe contener:

- Título en español e inglés, conciso, con un máximo de 22 palabras con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo. Se sugiere enunciar en primer lugar el aspecto general y en segundo lugar el aspecto particular. Ej: se prefiere “Hipoglicemia neonatal refractaria como presentación de déficit parcial de Biotinidasa” a “Déficit parcial de Biotinidasa. Presentación de un caso clínico”.
- Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los mismos, mediante un número entre paréntesis, sin utilizar superíndices, los cuales se utilizarán para identificar los cargos institucionales y sitios de adscripción. Identificar el grado académico en forma abreviada (Dr., Lic., etc). Colocar también. la dirección de correo electrónico y el ORCID de cada uno de los autores. Esta información debe tener un máximo de tres líneas, ya que no se trata de un resumen curricular. Señalar aparte el autor a quien se le enviarán las notificaciones de los editores (Autor correspondiente: teléfono (s) y correo electrónico).
- Encabezamiento de página o título abreviado (menos de 40 caracteres).
- Aspectos éticos-regulatorios. Colocar la declaración de conflictos de interés, en caso de que los hubiere. En caso contrario debe colocarse que los autores declaran que no tiene conflictos de interés en esta publicación.

### ASPECTOS PARTICULARES EN LA PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

#### Artículos originales

Contienen una investigación sujeta a un diseño específico, tales como: estudios clínicos aleatorizados, de cohortes, caso-control, transversal, evaluaciones epidemiológicas, encuestas y revisiones sistemáticas

#### Resumen y palabras clave:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado no mayor de 250 palabras, con las siguientes secciones: introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio. Se debe anexar resumen en inglés precedido de la palabra Summary, y acompañado por palabras clave (Key Words).
- Palabras clave y key words: Incluir un mínimo de 3 palabras hasta un número máximo de 6 palabras, que permitan



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

captar los temas principales del artículo utilizando la lista Medical Subject Headings (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).

Extensión del manuscrito: No debe ser mayor de 3000 palabras (excluye resumen, summary, tablas o figuras, agradecimiento y referencias).

## **Introducción:**

Debe fundamentar el estudio, describir las motivaciones para realizarlo y los interrogantes existentes, y señalar las citas de estudios relacionados. Asimismo, incluirá el problema de la investigación, con su marco teórico avalado por los estudios publicados. Al finalizar se formulará el objetivo de la investigación (qué se decidió hacer y en qué población), el cual se debe redactar en tiempo verbal pasado. Se sugiere limitar la extensión a un máximo de una (1) página.

## **Métodos:**

Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:

- Diseño de investigación: tipo de estudio, años y lugar en los cuales se realizó el estudio.
- Selección y descripción de los participantes del estudio, consideraciones éticas (especificar si se solicitó consentimiento informado escrito).
- Aspectos éticos-regulatorios. Cuando sea pertinente, debe mencionar que el estudio se adapta a la Declaración de Helsinki vigente: Declaración de Helsinki 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
- Cuando el trabajo incorpore el uso de mediciones antropométricas para la evaluación de los niños y / o adolescentes, se requiere que mencione los valores de referencia utilizados y los valores límite (también conocidos como “puntos de corte”) para establecer categorías de clasificación, y coloque la (s) referencias correspondientes
- En esta sección del trabajo deben incorporar el tipo de análisis estadístico utilizado, mencionando el nombre de la o las pruebas utilizadas y su nivel de significación estadística; así como también el programa utilizado y la versión del mismo para la transcripción y análisis de la información; por ejemplo: SPSS versión 17.

## **Resultados:**

- Se deben redactar en tiempo verbal pasado y en tercera persona, sin personalizar (utilizar “los resultados del presente estudio indican...”, en lugar de “nuestros resultados indican...”)
- Se deben presentar en una secuencia lógica, dando primero los resultados principales o más importantes.
- Limitar las tablas y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en los cuales se apoya. Se sugiere un número máximo de tablas y figuras de seis (6) entre ambas. Queda a decisión del autor

distribuir libremente este número entre tablas y figuras. Las mismas se deben colocar al final del artículo, después de las referencias.

- No describir en el texto todo el contenido de las tablas y figuras
- No duplicar la información presentada en tablas y en figuras.
- Los resultados propios presentados en tablas o en figuras no llevan Fuente.
- El título de cada tabla se debe ubicar en la parte superior de la misma y el de las figuras en su parte inferior; en ningún caso deben colocarse siglas o abreviaturas.
- Cuando se presenten pruebas estadísticas, la información no se debe limitar a mencionar si una determinada diferencia resultó significativa o no; se requiere colocar el p-valor. Es preferible informar el valor exacto de la prueba de significación para que los lectores puedan compararlo con otros valores de p (en lugar de  $p < 0,05$ ,  $p = 0,03$ ).
- Evitar uso no técnico de términos estadísticos como “azar” (que implica un dispositivo de aleatorización), “normal”, “significativo”, “correlaciones” y “muestra”.

## **Discusión:**

- No colocar en esta sección cifras absolutas ni porcentajes descritos en los resultados, sólo se requiere la interpretación de los mismos.
- Hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellas.
- Relacionar los hallazgos obtenidos con otros estudios y con los objetivos de la investigación.
- Señalar las limitaciones y fortalezas del estudio.
- Plantear sugerencias para nuevas investigaciones.
- Evitar hacer afirmaciones rotundas y conclusiones no avaladas por los resultados. Tampoco deben mencionarse aspectos que no fueron investigados en el estudio.

## **Referencias:**

- No deben excederse de 40 citas, de las cuales el 50% deben ser de trabajos publicados durante los últimos 5 años
- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas a doble espacio.
- Enumerarlas en forma consecutiva. Verificar que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Identificar las referencias en el texto, tablas y figuras con números arábigos, entre paréntesis con igual tamaño de la fuente del texto.
- Las referencias citadas solamente en las tablas o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de esa tabla o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>.
- La estructura interna de cada referencia debe estar ajustada a las Normas de Vancouver vigentes (2019)
- Abstenerse de colocar referencias que no se hayan consultado.



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

- En caso de que se haya tomado una referencia de otra u otras publicación (es), se debe ir a la fuente original, a menos que se trate de una referencia histórica o que la misma se encuentre escrita en un idioma de uso poco accesible en Venezuela. (Ej: Vague 1956. Citado en: ...)

## **Normas y ejemplos de referencias:**

### **Autores**

Colocar: Apellido (s) seguido de inicial del primer nombre. Los autores deben estar separados por una coma y solo al final del último autor, se coloca un punto. Colocar solo los 6 primeros autores, si son más de 6 después del sexto autor colocar et al.

### **Título del trabajo**

Debe colocarse completo, en el idioma original, nunca entre comillas sin modificar palabra alguna.

En una misma referencia no debe mezclar idiomas. Por ejemplo, si la referencia está en idioma español se debe colocar: Organización Mundial de la Salud; por el contrario, si está en idioma inglés, colocar World Health Organization (nombre completo no colocar OMS ni WHO).

### **Artículo de Revista**

- Colocar el nombre abreviado de la Revista según: los Archivos del International Standard Serial
  - Los datos de la revista citada deberán ser colocados en el siguiente orden: Título abreviado, seguido de un punto y los cuatro dígitos del año de publicación, punto y coma, volumen, número de la revista entre paréntesis (opcional) seguido de dos puntos, números de páginas del artículo (utilizar números completos por Ej. 270-278, en lugar de 270-8. Si se trata de las páginas de un suplemento, los números inicial y final de las páginas deben ir precedidos de la letra S mayúscula Ej. de artículo de revista: Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped. 2004; 65 (2):21-27.
  - En caso de que el artículo esté disponible en Internet se colocaría seguidamente la fecha de consulta [Citado día, mes y año]. Disponible en: el url. Ej.: [citado 12 agosto 2009]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
  - Cuando se cita una referencia consultada en la internet y tiene la identificación DOI (Digital Object Identifier) no es necesario colocar la fecha de consulta ni la dirección URL. Ejemplo: De Regil LM, Harding KB, Roche ML. Preconceptional Nutrition Interventions for Adolescent Girls and Adult Women: Global Guidelines and Gaps in Evidence and Policy with Emphasis on Micronutrients. J Nutr. 2016; Supplement: S1461-S1470. doi: 10.3945/jn.115.223487
- ### **Libros**
- Colocar autores, luego título del libro, edición, casa editorial, ciudad y año de publicación, sin colocar punto entre ambos. Al final el número de páginas del libro, seguido de p.
  - Sólo se coloca el país cuando la ciudad no sea una capital. Por ejemplo, si se trata de Madrid, no hace falta colocar España; por el contrario si fuese Valencia: colocar

Valencia, España. Cuando se trate de una ciudad de los Estados Unidos de América, esta debe ser seguida por el estado correspondiente (Ej. Ann Arbor, MI). El nombre de la ciudad debe estar en el mismo idioma del resto del texto. Si está en inglés, debe colocarse en este mismo idioma (ejemplo: Geneva y no Ginebra en español).

Ej. de libros: Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración Ósea del Venezolano. Primera edición. Edit. Intenso Offset. Caracas 2003, 237p.

### **Capítulo de un libro**

Primero colocar el o los autores del capítulo seguido por el título del mismo, punto y seguido de En o In (dependiendo del idioma de la referencia): iniciales seguida de puntos y el apellido del editor o editores, colocar (editor (s)). A continuación los datos del libro: Título, número de la edición, nombre de la editorial, ciudad, año de la publicación y al final pp. y las páginas que abarcó el capítulo (Por ej. pp. 67-98).

Ej. de capítulo de un libro: Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, (editores). Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición. Mc Graw- Hill Interamericana. México 2.002, pp. 401-433.

### **Trabajo aun no publicado**

Autores luego título, nombre de la revista y al final seguido de punto y seguido colocar En prensa punto y seguido y el año.

Ej. de artículo no publicado: Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En prensa. 2002.

Para aceptar la referencia de un artículo no publicado, el autor debe enviar una constancia emitida por el Comité Editorial de la revista en relación a la aceptación del artículo para su publicación

### **Material Electrónico**

#### **Artículo de revista en Internet:**

Autores, seguido del título. Colocar entre corchetes serie en Internet, punto y seguido, luego entre corchetes citado día en números seguido del mes abreviado y luego el año, punto y coma entre corchetes el número de páginas aproximado, punto y seguido y finalmente colocar Disponible en: y la dirección electrónica donde se obtuvo.

Ej. de revista en Internet: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. [serie en Internet]. [citado 12 ago 2002]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

#### **Monografía en Internet**

Igual al anterior sustituyendo serie en Internet por monografía en Internet.

Ej. Monografía en Internet: Foley KM, Gelband H, Editors. Improving palliative care for cancer: [monografía en Internet]. [citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

#### **Otras fuentes electrónicas**

- Página principal de un sitio Web: Cancer-Pain.org [home-



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

page on the página principal en Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 16 mayo 2002; citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

- Página Web de una Organización, asociación etc.: American Medical Association [página web en Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002: [actualizado 23 ago 2001; citado 12 ago 2002]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>.

## **Artículo presentado en congreso**

Colocar autor, título, ciudad seguido de dos puntos tema libre presentado en nombre del congreso punto y coma mes y año.

Ej. de Artículo presentado en congreso: Gonzales D, Suarez A. Mortalidad materna en el Hospital Domingo Luciani Caracas: Tema libre presentado al XI Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología; octubre 2011.

## **Tesis y trabajos de grado**

Colocar Autor. Título. Grado académico. Ciudad, País. Institución que otorga el grado, Año. Número de página consultada seguida de pp.

Ej. de tesis: Fernández F. Morbilidad y mortalidad por Diarrea Aguda: Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados del Hospital JM de Los Ríos. Tesis de Especialización. Caracas. Universidad Central de Venezuela, 1990. 48 pp.

## **Fotografías**

Enviar las fotografías digitalizadas en blanco y negro y a color, a una resolución de 300 DPI en formato TIFF o EPS, a un tamaño mínimo de 10 cms de ancho por la altura que obtenga la foto, o realizar un PDF a máxima calidad, en archivos apartes al archivo de Word. No insertar imágenes dentro del texto, colocarlas al final del artículo; así como las tablas y figuras cuando las hubiere.

Las fotos deben ser identificadas con la siguiente información: Figura, número y título.

Ejemplo: Figura 1. Estudio inmunohistoquímico.

(Por favor indicar en el texto la figura que corresponda).

Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.

## **Unidades**

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de  $5 \times 10^{-3}$  M o 0.005 M, etc.

## **Abreviaturas**

Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a utilizar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título.

## **ARTÍCULO DE REVISIÓN:**

Comprenden una amplia y completa revisión o “puesta al día” acerca de un tema de importancia. Ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos.

La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 4000 palabras, excluyendo resúmenes, tablas, figuras y referencias.

El artículo requiere de al menos, 40 referencias, de las cuales el 50% debe ser de los últimos cinco años. En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen no estructurado (en español y en inglés), introducción, texto, referencias.

Estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: introducción, etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamiento, prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: introducción, tratamiento establecido, nuevas formas de tratamiento, perspectivas terapéuticas. La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: introducción, efectos sistémicos del medicamento, efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y otros. El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren más o mejor investigación.

## **CASO CLÍNICO**

El objetivo del reporte de un caso clínico es hacer una contribución al conocimiento médico, presentando aspectos nuevos o instructivos de una enfermedad determinada. Los casos clínicos considerados usualmente para un informe son aquellos que cumplen alguna o varias de las siguientes condiciones:

- Están relacionados con una enfermedad nueva o poco frecuente.
  - Muestran alguna aplicación clínica importante.
  - Ayudan a aclarar la patogénesis del síndrome o de la enfermedad.
  - Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
  - Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
  - Dan ejemplo de un enfoque práctico o novedoso para el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.
  - Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.
- Algunos casos clínicos son ilustrativos de síndromes co-





# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

munes, los cuales no son todavía muy reconocidos por el médico o el profesional de salud; pueden ilustrar también algún síndrome de baja prevalencia pero de gran importancia, o pueden emplearse para la enseñanza de alguna área de la medicina o de la salud.

La extensión de los reportes de casos clínicos no debe ser mayor de 1500 palabras, excluyendo Resumen, Summary, tablas, figuras y referencias.

Las secciones básicas del reporte del caso clínico son: resumen (en español e inglés), introducción, presentación del caso, discusión y referencias.

El resumen debe tener entre 100 y 150 palabras. Debe describir los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado. La introducción da una idea específica al lector del tópico que representa el caso clínico y sustenta con argumentos (epidemiológicos o clínicos) el por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública.

La presentación del caso es la descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Ello incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento y la evolución. Si se utilizan pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Si se mencionan medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis utilizadas.

En la discusión se hace un recuento de los hallazgos principales del caso clínico, se destacan sus particularidades o contrastes. Se debe sustentar el diagnóstico obtenido por el autor con evidencia clínica y de laboratorio, y las limitaciones de estas evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con otros reportes de la literatura,

sus semejanzas y sus diferencias. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos informados. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales del caso o problema presentado. Generalmente hay al menos una conclusión, donde se resalta alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. No se deben hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.

## **CARTAS AL EDITOR**

El Comité de Redacción, recibe cartas de lectores que quieren expresar su opinión sobre trabajos publicados. Estas deben tener una extensión máxima de 500 palabras y deben acompañarse de las referencias que fundamenten sus opiniones. Serán enviadas a los autores de los trabajos y publicadas ambas según decisión del Comité Editorial.

## **GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO**

Las Guías de Manejo Clínico son un conjunto de instrucciones, directrices o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar al personal de salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la modalidad de asistencia médica más apropiada y actualizada en presencia de cuadros clínicos específicos.

Estas guías pueden obtenerse a partir de las conclusiones de los consensos convocados periódicamente por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, en los cuales participan expertos en el tema a considerar. También pueden ser el resultado de revisiones realizadas por uno ó más autores en relación a distintos temas de interés pediátrico. En ambos casos, el formato exigido para su publicación es el de un trabajo de revisión, por lo cual se recomienda seguir las normas especificadas en la sección correspondiente.

## FUTURO BORRASCOSO PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Entre los años 2000 y 2017 el mundo logro disminuir las defunciones por Sarampión un 80%. En particular, en el 2017, 85% de los niños recibieron, al menos, una dosis antes del primer año, en comparación al 72 % en el año 2000. Se estima que entre 2000 y 2017 se evitaron 21,1 millones de muertes, lo que convierte las inmunizaciones en una de las mejores inversiones en salud pública. Sin embargo, al finalizar el 2017 la enfermedad causó 110.000 defunciones, la mayoría niños menores de cinco años.

Muy pocos de nosotros podríamos imaginarnos una nueva epidemia de Sarampión, pero los datos disponibles sugieren que es una realidad y además está muy cerca de comenzar a circular en muchas partes del mundo, sobre todo en América Latina, cuando los organismos internacionales nos alertan de las muy bajas coberturas vacunales, sobre todo en los países que explicaron los últimos casos conocidos en la región, como Brasil, México, Venezuela, Colombia, Argentina, Chile, Ecuador, Perú, Guatemala, Antigua y Bermudas, Estados Unidos y Canadá. Casi todos ellos, se han explicado, como un daño colateral a la reciente pandemia de Covid 19, que expuso al mundo a una emergencia sanitaria gigantesca, con elevados costos humanos, socioeconómicos, que profundizaron aún más las desigualdades en salud, que se evidencian y vislumbran claramente en aspectos críticos en los ya golpeados sistemas de salud.

Es una necesidad imperiosa fortalecer las capacidades de la Salud Pública, cuando ya se sabe que tan solo son necesarias tres acciones: Incrementar las vacunaciones; fortalecer las capacidades de vigilancia epidemiológica y finalmente tener la disponibilidad de equipos de respuesta rápida para abordar los brotes, todo ello con la finalidad de proteger adecuadamente a la comunidad, especialmente a los más vulnerables.

Los programas regulares de inmunizaciones infantiles representan un aspecto muy importante de toda estrategia de prevención, en cualquier región, estado o país, ya que constituyen la mejor herramienta costo efectiva conocida por la medicina.

La OMS ha estimado que las vacunas previenen la muerte de 2 a 3 millones de personas cada año, a nivel mundial y que incluso ese número puede incrementarse en 1, 5 millones más, en personas vacunadas y en la difusión de esas enfermedades en los no vacunados (efecto rebote). Esta medida de cobertura de población vacunada constituye un indicador de primer orden y muy efectivo para reducir la carga de las enfermedades prevenibles por vacunas, sobre todo evaluando la inmunización sistemática y regular de la infancia. Desde el año 2018 vemos que en 12 de 33 países de Latinoamérica no se alcanzan las metas establecidas para el Sarampión (95%), lo cual, incluso alcanzando los objetivos previstos en algunas zonas puede explicar los brotes. Actualmente la mayoría de los países reportan coberturas del 80%, que, son elevadas pero no ideales o suficientes para yugular la transmisión

de las enfermedades. En particular dos países reflejan cifras muy preocupantes, con tasas muy inferiores, alrededor de 60-65%, como Haití y Venezuela.

En algunos países de la región vemos barreras contra las inmunizaciones, unas abiertas y otras más cerradas, individuales o colectivas. Estas abarcan la esfera religiosa, cultural, desconfianza a los sistemas de salud, falta de información oficial que neutralice conceptos y criterios equivocados, miedo a efectos adversos, eficacia y seguridad real de las vacunas. Sin embargo, sabemos que existen y debemos abordarlas con firmeza para superárlas. Nuestro país enfrenta dos realidades, una explicada por la crisis humanitaria que limita actividades naturales de movilizaciones masivas, horarios de atención, disponibilidad de insumos para el programa, con marcadas diferencias entre los 335 municipios que lo conforman, con coberturas muy disímiles. Y por otra parte la gran movilización humana, flujo migratorio o éxodo marcado, que la ONU ha calculado y publicado en 7,2 millones de personas, que han explicado casos en países, como Colombia, Brasil, Argentina y México.

La vacuna contra la enfermedad, es eficaz, segura y económica, lo que no pareciera representar el problema. Lo que sí explica el valor tan bajo de las coberturas es una falla estructural profunda del programa, evidenciado por las dos epidemias recientes (Difteria y Sarampión) en los últimos seis años, que se extendieron por todo el territorio nacional, abarcaron todos los grupos etarios y sexos, con muchos casos y lamentablemente algunas defunciones y con actividad mantenida durante varios años.

La OPS/OMS ha señalado que en Venezuela la cifra de cobertura de inmunizaciones de Sarampión, en un 67% para la 1ra dosis, y de un muy preocupante y escaso 37% para la 2 da dosis, cifras que están muy por debajo del objetivo (95%) y que no garantiza la interrupción de la circulación del agente, por lo cual debemos motivar, incrementar, promover la inmunización de la población susceptible, en el menor tiempo posible.

Finalmente y en resumen, tenemos que hacer los mayores y más efectivos esfuerzos encaminados a cumplir las vacunaciones infantiles, aunadas a las de los otros grupos poblacionales, como por ejemplo, los adolescentes y adultos, para poder cumplir con las recomendaciones actuales de que, no se trata de prepararse ante las epidemias, lo correcto y actualizado es, “hacer todo lo posible para prevenirlas y eso solo lo conseguiremos, con las inmunizaciones”.

El reto no es responder a una futura pandemia, sino el evitar que esta ocurra.

Vacunar mucho, en el menor tiempo a la mayor cantidad de personas susceptibles.

**Luis Echezuría Marval**

# AUTOCONCEPTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Damaris Molina Acero (1), María Angelina Lacruz-Rengel (2),  
Flormarys Lugo (3), Gustavo Salas Escalante (4), Yajaira Briceño Lacruz (5).

Recibido: 10/5/2022  
Aceptado: 15/7/2022

## RESUMEN

**Introducción:** Autoconcepto es el conjunto de ideas y actitudes que se tiene acerca de sí mismo, construida en la interacción del individuo con el entorno a lo largo del tiempo, lo que pudiera verse modificado por la situación de enfermedad crónica. **Objetivo:** Describir el nivel de autoconcepto de pacientes pediátricos diabéticos tipo 1 (DM1), atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes para el año 2021. **Metodología:** estudio de carácter comparativo, transversal, analítico, tipo caso control. La muestra de estudio estuvo conformada por 12 niños con DM1 y 37 sin DM1, características demográficas pareadas y tomados de la población general. Se utilizó Cuestionario de Pier-Harris. **Resultados:** población con DM1 fue 57,1% femeninas, 59,2% mayores de 10 años. No se observaron diferencias entre el autoconcepto de ambos grupos. El autoconcepto en las dimensiones: falta de ansiedad ( $p=0,025$ ), felicidad-satisfacción ( $p=0,026$ ), autoconcepto global ( $p=0,042$ ) tuvieron un valor de la media y desviación estándar mayor en el grupo de 10 años o menos. El porcentaje de autoconcepto saludable en los sujetos con DM1 fue del 100% para dimensión felicidad-satisfacción, 97,1% en dimensión física y global, 75% falta de ansiedad, popularidad e intelectual y en la conductual 58,3%. **Conclusiones:** En el estudio no se observaron diferencias estadísticas en el autoconcepto entre los niños con y sin DM1, lo que pudiera corresponder a un cambio de paradigmas en la atención de las enfermedades crónicas con mayor preocupación en los procesos psicosociales y la resiliencia. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 35-39*

**Palabras clave:** Autoconcepto; aspectos psicosociales; factores de riesgo; diabetes mellitus 1

## SELF-CONCEPT OF CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. EXPERIENCE OF A REFERRAL HOSPITAL

### SUMMARY

**Introduction:** Self-concept is the set of ideas and attitudes that one has about oneself, built in the interaction of the individual with the environment over time, which could be modified by the situation of chronic disease. **Objective:** To describe the level of self-concept of type 1 diabetic pediatric patients (DM1), treated at the Endocrinology Service of the Los Andes University Hospital for the year 2021. **Methodology:** comparative, cross-sectional, analytical, case-control study. The study sample consisted of 12 children with DM1 and 37 without DM1, matched demographic characteristics and taken from the general population. Pier-Harris Questionnaire was used. Results: population with DM1 was 57.1% female, 59.2% older than 10 years. No differences were observed between the self-concept of both groups. The self-concept in the dimensions: lack of anxiety ( $p=0.025$ ), happiness-satisfaction ( $p=0.026$ ), global self-concept ( $p=0.042$ ) had a higher mean value and standard deviation in the group of 10 years or less. The percentage of healthy self-concept in subjects with DM1 was 100% for the happiness-satisfaction dimension, 97.1% in the physical and global dimension, 75% lack of anxiety, popularity and intellectual, and 58.3% in the behavioral dimension. **Conclusions:** In the study, no statistical differences were observed in self-concept between children with and without DM1, which could correspond to a paradigm shift in the care of chronic diseases with greater concern in psychosocial processes and resilience. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 35-39*

**Keywords:** Self-concept; psychosocial processes; risk factors; diabetes mellitus 1.

- (1) Pediatra- Puericultor. Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela.  
email: ORCID: 0000-0002-6895-7349
- (2) Pediatra Puericultor. Profesor titular cátedra de Puericultura,  
Departamento de Puericultura y Pediatría. Hospital Universitario de  
Los Andes. Mérida-Venezuela.  
email: lacruz\_rengel@hotmail.com / ORCID: 0000-0002-3725-0447.
- (3) Pediatra- Puericultor. Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela.  
email: ORCID: 0000-0002-6248-1175.
- (4) Licenciado en Psicología (UCV). Maestría en Etnología. Profesor de  
Psicología General y psicología del desarrollo. Fac. de Humanidades  
y Educación. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.  
email: ORCID: 0000-0001-7672-1697.
- (5) Pediatra Puericultor. Especialista en Endocrinología Pediátrica. Jefe  
del Servicio de Endocrinología del IAHULA. Profesora colaboradora  
del Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los  
Andes. Mérida- Venezuela.  
email: ORCID: 0000-0002-9933-4822.

Autor corresponsal:  
Dra. María Angelina Lacruz Rengel.  
Departamento de Puericultura y Pediatría.  
Telf: +584147441876. Correo electrónico: lacruz\_rengel@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se define como un trastorno de la homeostasis metabólica controlada por la insulina. La DM tipo 1 (DM1) (también llamada DM de aparición juvenil o DM insulino dependiente) es causada por una deficiencia absoluta en la producción de la insulina, debida a la pérdida funcional de las células beta del páncreas (1). Desde el punto de vista epidemiológico, la DM1 es considerada una de las enfermedades crónicas de aparición en la infancia más frecuente en todo el mundo. La incidencia de DM1 en niños y jóvenes varía según la región geográfica, edad, sexo y raza, con la particularidad de que incrementa en todo el mundo a una tasa del 1 al 3% por año (2,3).

El objetivo del manejo adecuado de este grupo pediátrico radica en el buen control metabólico, lograr un crecimiento y desarrollo normal, evitar las complicaciones agudas y preve-

nir las crónicas. Asimismo, conducir un efectivo automonitoreo y autocuidado de la enfermedad, estimulando una autonomía progresiva y un equilibrio emocional adecuado (4).

Es así como el ajuste psicológico del niño con DM1 está íntimamente unido con la adherencia al tratamiento, el pronóstico de la enfermedad y la salud física y mental de los pacientes y sus familias, y depende de las capacidades de afrontamiento que ambos desarrollen (5-7). Aspectos como la autoimagen, autoestima y autoconcepto, son dimensiones acuñadas al paciente con DM1 como negativas, particularmente en la etapa de adolescencia, donde además se señala una incidencia de trastorno psiquiátricos 2-3 veces mayor a sus homólogos sanos (6-8).

El autoconcepto es el sentido de sí mismo, lo que una persona ha sido y ha hecho; su función es una guía para decidir lo que un niño o un adolescente será y hará en el futuro. Un autoconcepto no saludable/bajo puede ser un factor de riesgo de aparición temprana de complicaciones y de una reducción de la calidad de vida, así como, un autoconcepto saludable/alto en estos niños con DM insulino-dependiente puede ser un gran factor de protección ante las dificultades que encuentren a lo largo de su historia de vida, ante los estresores típicos del ciclo evolutivo y los signados a esta condición (6, 9).

La American Diabetes Association ha señalado que un tratamiento puramente médico de la enfermedad resulta insuficiente, siendo necesaria, la mejoría del bienestar del niño, de su calidad de vida relacionada con la salud, la potenciación de sus capacidades adaptativas y de su desarrollo y transición hacia una adultez sana y productiva (10).

Con base en lo expuesto, se desea estudiar el autoconcepto de niños con DM1 que son atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes, con la finalidad de identificar individuos o grupos blanco para la intervención multidisciplinaria, en protección del proceso de construcción de su identidad y en el contexto de la adaptación a su enfermedad.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de carácter comparativo, transversal, analítico, tipo casos y controles, desarrollado en un ambiente extra-hospitalario adaptado para tal fin con medidas de bio-

seguridad, durante el período Enero-Octubre 2021.

Pese a convocarse el 100 % de los pacientes en edad pediátrica, de 7 a 14 años de uno y otro sexo, diagnosticados con DM1 de más de un año de evolución y atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes para el año 2021; solo se logró la participación del 50% de estos niños, los cuales se denominaron casos. El grupo control se conformó con niños sin DM1, con características demográficas pareadas a los diagnosticados con DM1 tomados de la población general.

Para el estudio de la información demográfica y clínica se realizaron sendos registros ad hoc donde se asentó la información tomada de la historia clínica del paciente, consistente en: edad, sexo, procedencia, edad del diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de patologías asociadas.

Para evaluar el autoconcepto, se aplicó la Escala de Piers-Harris utilizada en múltiples investigaciones, previamente normalizada. Esta prueba consta de 80 preguntas o variables, los cuales son contestados mediante SI o NO; se puntúan en dirección del autoconcepto positivo. El instrumento permite obtener unos resultados globales y resultados para seis sub escalas que corresponden a dimensiones específicas del autoconcepto: conductual, intelectual, físico, falta de ansiedad, social y felicidad-satisfacción (Tabla 1); con un índice promedio de discriminación calculado con el coeficiente de correlación biserial de 0,39 (siendo aceptable sobre 0,20) y una confiabilidad de 0,885 para la escala total, obtenido a través de la prueba Kuder Richardson 20 (11-15).

La normalización de la escala de Piers-Harris se realizó utilizando población pediátrica sin DM1, de características demográficas pareadas con las de los sujetos propósito, lo que permitió determinar las líneas de corte para definir la tendencia o comportamiento del autoconcepto del grupo de estudio. Con base en lo expuesto se estableció el autoconcepto saludable, descrito en base a las puntuaciones normalizadas.

Dada la situación de pandemia y que las consultas externas del IAHULA se encontraban cerradas como medida preventiva desde hace más de un año, se procedió a convocar vía telefónica a todos los pacientes en edad pediátrica portadores de DM1 censados y asistidos en el servicio de Endocrinología de ese centro hospitalario para un encuentro en un ambiente extra hospitalario, que fue cedido para tal fin y con todas las

**Tabla 1. Dimensiones del Autoconcepto según Piers-Harris.**

Autoconcepto	Definiciones.
Conductual	Percepción de portarse de forma apropiada en diferentes tipos de situaciones.
Intelectual	Percepción de competencia en situaciones escolares o en situaciones en las que se aprenden cosas nuevas.
Físico	Percepción de apariencia y competencia física
Falta de ansiedad	Percepción de ausencia de problemas de tipo emocional
Social o popularidad	Percepción del éxito en las relaciones con los otros.
Felicidad - Satisfacción	Valora la autoestima: grado de satisfacción ante las características y circunstancias personales.

Modificado de Franklin M, Duley S, Rousseau E, Sabers D.

Construct Validation of the Piers-Harris Children's Self Concept Scale. *J Educ Psychol Meas.* 1981;41 (2):439-443.

medidas de bioseguridad pertinentes al caso. Los controles fueron captados en su unidad habitacional, en las áreas comunes de esparcimiento. Previa a la explicación y aceptación del consentimiento informado a los propósitos y sus representantes se aplicó el cuestionario sobre Autoconcepto, a manera de pase único de prueba en un único momento temporal, previa instrucción para dar respuesta al mismo y con la guía individualizada del encuestador preparado para tal fin.

#### Análisis de datos

Los resultados fueron procesados con el programa SPSS para Windows versión 25. Se realizaron tablas de distribución de frecuencias y porcentajes a las variables categóricas y a las variables cuantitativas se le calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de variabilidad (desviación estándar, error típico de la media). Inferencialmente se

realizaron contrastes de hipótesis a un nivel de confianza del 95%, con una significativa  $p < 0,05$ , empleando la prueba paramétrica t de Student de muestras independientes y la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

## RESULTADOS

La población de estudio se conformó con 12 niños portadores de DM1 (casos) y 49 niños sin DM1 (controles). El 58,3% (n=7) de los casos fueron del sexo femenino mientras que en el grupo control predominó el sexo masculino en un 46,9% (n= 23). La edad promedio de los casos fue de  $10,50 \pm 2,393$  años y de los controles de  $10,86 \pm 2,359$  años.

En relación a las características epidemiológicas y clínicas de los niños con DM1 (casos), predominó el sexo femenino,

con edades entre 11 y 14 años y tiempo de diagnóstico menor a 5 años en un 58,3% (n=7). Del medio urbano procedían el 66,7% (n=8).

En la Tabla 2 se presentan los parámetros de tendencia central (valores de media y desviación típica) de las puntuaciones obtenidas en cada dimensión del autoconcepto de los

niños con DM1 y controles. Se observaron diferencias no significativas entre las medias aritméticas de los niños con DM1 en comparación con los que no presentan la enfermedad, siendo mayores para los casos en las dimensiones de autoconcepto intelectual, físico, de popularidad y global; sin embargo, se observó que no se corroboró estadísticamente esta apreciación, de acuerdo con la prueba t de Student con un nivel de confianza de 95% ( $p < 0,05$ ).

Se comparó el nivel del autoconcepto global y sus dimensiones en los niños con DM1 según grupos de edad, determinándose diferencias estadísticamente significativas en la falta de ansiedad ( $p = 0,025$ ), felicidad-satisfacción ( $p = 0,026$ ), autoconcepto global ( $p = 0,042$ ) con un valor de la media y desviación estándar mayor en el grupo de 10 años o menos (Tabla 3).

Para describir si el nivel de autoconcepto global y sus dimensiones, era saludable o no saludable, se establecieron las líneas de corte con base en la similitud de

**Tabla 2. Autoconcepto global y sus dimensiones en niños con y sin DM1.**

	Sin DMI (n=37)			Con DM1 (n=12)			p-valor
	Mx	DE	Mx $\pm$ DE	Mx	DE	Mx $\pm$ DE	
Conductual	15,32	2,028	,333	14,67	2,309	,667	,350
Intelectual	12,97	2,363	,388	13,42	1,881	,543	,557
Físico	9,38	1,876	,308	10,42	2,466	,712	,130
Ansiedad	7,86	1,828	,301	7,17	1,992	,575	,266
Popularidad	10,16	1,922	,316	10,67	1,826	,527	,428
Felicidad-satisfacción	7,70	1,244	,205	7,50	2,541	,733	,712
Global	63,41	8,295	1,364	63,83	9,104	2,628	,880

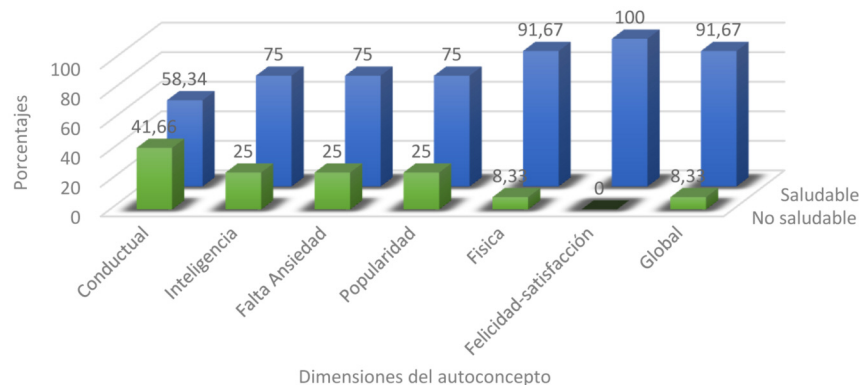
t- Student  $< 0,05$ .

Mx: media aritmética. DE: desviación estándar

**Tabla 3. Relación entre autoconcepto en niños con DM1 y edad.**

	Edad (años)				p-valor
	$\leq 10$ (n=5)		$> 10$ (n=7)		
	Mx	DE	Mx	DE	
Conductual	15,20	1,924	14,29	2,628	,622
Intelectual	13,60	1,817	13,29	2,059	,932
Físico	11,20	,447	9,86	3,185	,648
Ansiedad	8,60	1,673	6,14	1,574	,025(*)
Popularidad	11,60	,894	10,00	2,082	,146
Felicidad-Satisfacción	8,80	,447	6,57	3,047	,026(*)
Global	69,00	3,162	60,14	10,351	,042(*)

Prueba de Mann-Whitney (\*) Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Mx: media aritmética. DE: desviación estándar.



**Figura 1. Nivel de autoconcepto saludable y no saludable en niños con DM1.**

comportamiento con la población control o general. En la figura 1 se resumen las características demográficas y clínicas de los niños con DM1 que cursan con un autoconcepto saludable en cada una de sus dimensiones.

## DISCUSION

El autoconcepto es considerado como una constelación de actitudes acerca del yo. Algunas de esas actitudes son saludables, realistas y funcionales; otras son irracionales, no realistas y disfuncionales. Una actividad cognoscitiva disfuncional produce reacciones emocionales y conductas desadaptativas, mientras que, los pensamientos racionales, los sentimientos apropiados y las conductas afectivas favorecen la sobrevivencia y el bienestar de la persona, pudiendo considerarse además, factores de protección frente a la enfermedad crónica.

El presente estudio mostró que no existen diferencias significativas entre el nivel de autoconcepto de niños con y sin DM1; sin embargo, el grupo propósito presenta valores más altos en su puntuación de autoconcepto global y en las dimensiones intelectual, física y de popularidad. En contraste con lo reportado por Uzun y colaboradores (16) quienes señalan que en los niños con DM tipo I, el autoconcepto era más negativo en comparación con los niños sanos, medidos con la misma escala. Otros estudios como el de Bilbao-Cercós que utiliza otra escala (Garley), reportan que prácticamente todas las dimensiones (a excepción de la intelectual), la mitad de los niños diabéticos obtuvieron un autoconcepto con valores bajos y que, de estos un elevado porcentaje, en muchos casos cercano a una cuarta parte de los niños estudiados, lo presentaron muy bajo (6).

Llamó la atención que las puntuaciones obtenidas por los niños con DM1 en las dimensiones falta de ansiedad, felicidad-satisfacción y autoconcepto global tienen un nivel significativamente mayor en el grupo de niños menores de 10 años, lo que pudiera relacionarse con las características propias de la edad, centradas en el logro escolar y la relación de pares, a diferencia de los niños mayores de 10 años, donde reconocimiento de potencialidades, sentimientos de invulnerabilidad e independencia pudieran verse ensombrecidos por la condición crónica.

No se encontró asociación entre el nivel de autoconcepto global o sus dimensiones y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, presencia de otros diagnósticos o procedencia de los niños con DM1 con relación a los controles. En concordancia con lo hallado por Ho y colaboradores quienes señalan que el autoconcepto no se correlaciona con la edad en el momento del diagnóstico ni tiempo de evolución de la enfermedad (17).

Si bien la población propósito fue pequeña, limitando su análisis estadístico exhaustivo, al describir a los niños con DM1 como portadores de autoconcepto saludable, se observó que casi la totalidad de la población estudiada tuvo un autoconcepto global saludable, lo que pudo considerarse un fac-

tor protector para el afrontamiento de la cronicidad de la DM1, susceptible de estudio, particularmente cuando en la sub escala de satisfacción-felicidad que valoró la autoestima y el grado de satisfacción ante las características y circunstancias personales, todos los niños portadores de DM1 estudiados no se calificaron en desventaja con relación a sus pares sanos.

El autoconcepto saludable predominó en los adolescentes (10 a 14 años) en las dimensiones: física, popularidad-social, felicidad-satisfacción y global en la población propósito; en contraste con lo reportado por Uzun y colaboradores (16) que afirma que la edad no está asociada a un mejor nivel de autoconcepto. Bilbao-Cercós y colaboradores (6), hallaron que los niños con diabetes con mayor edad coincidentemente tuvieron puntuaciones en la dimensión social del autoconcepto más elevadas, lo que parece indicar que se perciben mejor en cuanto a sus habilidades para ser aceptados por los demás y tener amigos.

Se observó que en las dimensiones conductual, físico, falta de ansiedad, felicidad-satisfacción los niveles de autoconcepto saludable se reportaron con mayor frecuencia en el sexo femenino, con edad  $\leq 10$  años, tiempo de diagnóstico menor a 5 años y procedencia urbana. Así mismo en la dimensión de popularidad saludable y autoconcepto global saludable se obtuvo mayor porcentaje en sexo femenino, con un tiempo de diagnóstico menor a 5 años, pero con edad mayor a 10 años. Si bien estas observaciones no ofrecen significancia estadística se contraponen a lo reportado por Ryan y Morrow (18) quienes afirmaron que las niñas que inician temprano su enfermedad ( $<5$  años) tenían un autoconcepto global más pobre que los niños de inicio temprano, lo que ocurrió también en las dimensiones conductual, intelectual o popularidad.

Si bien todos estos resultados se contraponen a lo reportado por la literatura internacional que relacionan a las enfermedades crónicas con trastornos neuro-conductuales de inicio incluso en la edad pediátrica, la mayoría de estos estudios fueron realizados hace más de tres décadas. Los niveles de autoconcepto aquí reportados pudieran ser el resultado del cambio en el enfoque terapéutico de la DM1.

Actualmente se concede importancia a los procesos psicosociales, ante las limitaciones de la ciencia médica a la hora de resolver completamente una afección crónica donde se asocian problemas físicos, comportamentales, cognitivos y sociales que deben ser atendidos desde otra perspectiva, diferente a la de la exclusivamente biológica y terapéutica, desde una perspectiva humana.

En la Guía de los estándares de atención médica para Diabetes de la Academia Americana de Diabetes 2021, en su apartado sobre Niños y adolescentes (Recomendación 13.9), se reconoce la importancia de estos factores psicosociales, sugiriendo se evalúen en el momento del diagnóstico y durante la atención de seguimiento de rutina, lo que podría afectar el control de la diabetes y se brinde las derivaciones adecuadas

a profesionales de salud mental capacitados, preferiblemente con experiencia en diabetes infantil.

Así mismo, la Sociedad Internacional para Diabetes en niños y adolescentes (ISPAD) publica en sus guías de Consenso para la práctica clínica en niños y adolescentes con DM1 un apartado sobre cuidados psicológicos, haciendo hincapié en aspectos como la Resiliencia y su estrecha relación con la calidad de vida, finalidad última de los cuidados en el paciente crónico (20). Desde este ángulo de análisis, es reconocido que el autoconcepto es un factor predictor de Resiliencia, que en el caso de enfermedad crónica como la DM1, el modelo define como “una clase de resultados que son más positivos de lo que cabría esperar de un individuo expuesto a una adversidad grave”(21).

Por tanto, es menester generar estrategias de atención integral al paciente crónico que incluyan el conocimiento de factores intervinientes y vigilancia de los procesos psicosociales, que permiten forjar un comportamiento vital positivo frente a la adversidad que representa una enfermedad como la DM1.

## REFERENCIAS

- Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2008; 29 (11):374-84; quiz 385. doi: 10.1542/pir.29-11-374. PMID: 18977856.
- Alaqeel AA. Pediatric diabetes in Saudi Arabia: Challenges and potential solutions. A review article. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2019; 6 (4):125-130. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.05.008. Epub 2019 May 28. PMID: 31890836; PMCID: PMC6926216.
- Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia.* 2020; 63 (4): 683-691. doi: 10.1007/s00125-019-05075-6. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897525; PMCID: PMC7056583.
- Asenjo S, Muzzo S, Perez M, Ugarte F, Willach M. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chilena Pediatr.* 2007;78:534-541.
- Lacomba-Trejo L, Valero-Moreno S, Casaña-Granell S, Prado-Gascó VJ, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I. Questionnaire on adaptation to type 1 diabetes among children and its relationship to psychological disorders. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:e3088. doi: 10.1590/1518-8345.2759.3088. PMID: 30462792; PMCID: PMC6248801..
- Bilbao-Cercós A, Beniel-Navarro D, Pérez-Marín M, Alcón-Sáez JJ, Prado-Gascó V. J. El autoconcepto y la adaptación a la enfermedad en pacientes diabéticos pediátricos. *Clínica y Salud [Internet].* 2014; 25 (1):57-65.[Consultado el 23/01/2022] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180630186007>
- Heredia JP, Pinto B. Depresión en diabéticos: un enfoque sistémico. *Ajayu. Órgano de Difusión Científica del Departamento de Psicología de la Universidad Católica Boliviana "San Pablo" [Internet].* 2008; 6 (1): 22-41.[Consultado el 28/01/22]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=461545469002>
- Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life.* 2016; 9 (3):235-239. PMID: 27974926; PMCID: PMC5154306
- Naranjo M. El autoconcepto positivo: Un objetivo de la orientación y la educación. *Revista electrónica Actualidades Investigativas en Educación [Internet]* 2006;6(1):1-30. [Consultado el 28/01/2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44760116>.
- Silverstein JA, Klingensmith G, Copeland KE, Plotnick LE, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28 (1): 186-212. doi.org/10.2337/diacare.28.1.186
- Baeriswyl Karen, Montt Steffens ME. Salud mental, factores psicológicos y familiares en niños diabéticos tipo 1 entre los 8 y los 12 años que viven en la V Región [recurso electrónico]. Tesis (magister en psicología infanto-juvenil)--Universidad de Chile, 2007.
- Franklin M, Duley S, Rousseau E, Sabers D. Construct Validation of the Piers-Harris Children's Self Concept Scale. *J Educ Psychol Meas.* 1981;41 (2):439-443.
- Early Childhood Measurement and Evaluation Tool Review (Form A, Form B). Community-University partnerships for the study of childrens, young, and families. 2011. Review of the Early development instrument (EDI) Edmonton, Canada.
- Flahive MH, Chuang YC, Li CM. The Multimedia Piers-Harris Children's Self-Concept Scale 2: Its Psychometric Properties, Equivalence with the Paper-and-Pencil Version, and Respondent Preferences. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135386. doi: 10.1371/journal.pone.0135386. PMID: 26252499; PMCID: PMC4529174.
- Benson J, Rentsch J. Testing the Dimensionality of the Piers-Harris Children's Self-Concept Scale. *Educ Psychol Meas.* 1988, 48 (3), 615–626. <https://doi.org/10.1177/0013164488483005>
- Uzun C, Fettahoglu C, Simsek S, Durmaz E, Bircan İ. Self-esteem and psychopathology in the children with Type 1 diabetes. *Cum Med J.* 2014; 36:523. <http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.71393>
- Ho J, Lee A, Kaminsky L, Wirrell E. Self-concept, attitude toward illness and family functioning in adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Child Health.* 2008; (7):600-604. doi: 10.1093/pch/13.7.600. PMID: 19436558; PMCID: PMC2603513.
- Ryan CM, Morrow LA. Self-esteem in diabetic adolescents: relationship between age at onset and gender. *J Consult Clin Psychol.* 1986;54 (5):730-731. doi: 10.1037//0022-006x.54.5.730. PMID: 3771895.
- American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care.*2021; 44 (Suppl. 1): S180S199. <https://doi.org/10.2337/dc21-S013>
- Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik JA, Hilliard ME, Northam E, et al. Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; (Suppl. 27):237-249. doi: 10.1111/pedi.12736. PMID: 30058247.
- Kenowitz JR, Hoogendoorn CJ, Commissariat PV, González JS. Research: Educational and Psychological Aspects Diabetes-specific self-esteem, self-care and glycemic control among adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Med.* 2019; 00: 1–8 (2019). doi: 10.1111/dme.14056.



## COLONIZACIÓN FÚNGICA Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y NEUROTÍPICOS

Dianora Navarro (1), Karolina López (1), Milagros Guerrero (2),  
Libia Alonso (2), Ana Marcano (2), Gleydis Villarreal (2).

Recibido: 15/3/2022  
Aceptado: 13/5/2022

### RESUMEN

**Introducción:** Los síntomas digestivos pudiesen presentarse por colonización fúngica, alteraciones en la barrera intestinal y microbiota bacteriana, enfermedades alérgicas, autoinmunes y disbiosis. **Objetivo:** investigar la presencia de colonización fúngica y síntomas gastrointestinales en niños con trastorno del espectro autista y neurotípicos. **Metodología:** Estudio prospectivo, aleatorio, comparativo y transversal Grupo A: niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) y grupo B: niños neurotípicos. Variables: edad, sexo, síntomas gastrointestinales, perfil de disbiosis básico e identificación de hongos. **Resultados:** grupo A, 28 niños, 7,11+3,07 años (rango 2-13), 25 (89,28%) masculino. Síntomas: distensión abdominal, estreñimiento y flatulencia fétida; grupo B, 16 niños, 5,55+3,20 años (rango 2-11), 10 (62,25%) femenino. Síntomas: dolor abdominal y alteración del patrón evacuatorio. Se encontró mayor colonización fúngica en el grupo A, 22/28 (78,57%) con respecto al grupo B, 5/16 (31,25%),  $p=0.0034$ . Se obtuvo microbiota fúngica 11/28 como comensal y 11/28 patógena en el grupo A y grupo B, 3/16 comensal y 2/16 como patógeno, diferencia significativa,  $p=0.0103$ . La *Candida* fue el hongo más aislado. Grupo A, 20/22 (90,90%) y grupo B, 5/16 (31,25%). Disbiosis fúngica, 11/22 del grupo A, 5 (45,45%) grado III, 4 (36,36%) grado II y 2 (18,18%) grado I, y grupo B, 2/5 grado I, no se encontraron diferencias  $p=0.538$ . Hubo disbiosis simultánea fúngica y bacteriana, sin diferencias entre los grupos,  $p=0.5366$ . **Conclusiones:** los niños con TEA y síntomas digestivos presentan con mayor frecuencia colonización fúngica y disbiosis que los niños neurotípicos. Un nuevo abordaje se encuentra al alcance con el estudio de la microbiota fúngica, además de la bacteriana. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 40 - 45*

**Palabras clave:** colonización fúngica, trastornos del espectro autista, disbiosis fúngica, disbiosis bacteriana, síntomas gastrointestinales.

### FUNGICAL COLONIZATION AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND NEUROTYPIC

#### SUMMARY

**Introduction:** Digestive symptoms may occur due to fungal colonization, alterations in the intestinal barrier, bacterial microbiota, allergic and autoimmune diseases, and dysbiosis. **Objective:** to investigate the presence of fungal colonization and gastrointestinal symptoms in children with Autism Spectrum Disorder (ASD) and neurotypic children. **Methodology:** Prospective, randomized, comparative and cross-sectional study, Group A: children with ASD) and group B: neurotypic children. Variables: age, sex, gastrointestinal symptoms, basic dysbiosis profile and fungal identification. **Results:** group A, 28 children, 7.11 + 3.07 years (range 2-13), 25 (89.28%) male. Symptoms: abdominal distension, constipation and fetid flatulence; group B, 16 children, 5.55 + 3.20 years (range 2-11), 10 (62.25%) female. Symptoms: abdominal pain and abnormal evacuation pattern. Greater fungal colonization was found in group A, 22/28 (78.57%) VS group B, 5/16 (31.25%),  $p = 0.0034$ . Fungal microbiota 11/28 was obtained as commensal and 11/28 as pathogenic in group A (group B, 3/16 commensal and 2/16 pathogen),  $p = 0.0103$ . *Candida* was the most isolated fungus. Group A: 20/22 (90.90%), Group B: 5/16 (31.25%). Fungal dysbiosis, 11/22 group A, 5 (45.45%) grade III, 4 (36.36%) grade II and 2 (18.18%) grade I; group B, 2/5 grade I, No differences were found  $p = 0.538$ . There was simultaneous fungal and bacterial dysbiosis, without differences between the groups,  $p = 0.5366$ . **Conclusions:** children with ASD and digestive symptoms have more frequent fungal colonization and dysbiosis than neurotypic children. A new approach is within reach with the study of the fungal microbiota, in addition to the bacterial one. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 40 - 45*

**Keywords:** fungal colonization, autism spectrum disorder, fungal dysbiosis, bacterial dysbiosis, gastrointestinal symptoms

### INTRODUCCIÓN

En el tracto gastrointestinal humano existe gran cantidad de microorganismos que comprenden bacterias, arqueas, virus y hongos (1). Los hongos constituyen aproximadamente el 0,1% del total de microorganismos en el tubo digestivo, aumentando su número desde el íleon hasta el colon (2). Por su

diversidad y distribución fuera y dentro del cuerpo en simbiosis con el humano se le ha denominado micobiota, y el conjunto de sus genes micobioma, para otros autores, microbiota fúngica o microbioma fúngico. Estudios de metagenómica de muestras fecales en adultos, encontraron que los genomas de hongos son de 3 a 10 veces más grandes que los genomas bacterianos, siendo posible estimar que mil millones de hongos componen la micobiota entre los más de 1013 microorganismos en el tracto gastrointestinal (3), el cual parece ser menos estable que el microbioma bacteriano y se cree que pueden tener un papel clave en el mantenimiento de la estructura de la comunidad microbiana, la función metabólica y sistema inmune, estando esta área actualmente relativamente inexploradas (4).

Los hongos detectados en el intestino humano se pueden dividir en residentes, comensales o benéficos y no residentes transitorios o patógenos. Los hongos residentes deben poder

- (1) Adjunto Gastroenterología Infantil y Nutrición Pediátrica. Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Venezuela.
- (2) Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Venezuela.

Autor corresponsal:  
Dra. Dianora Navarro Aponte  
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.  
Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Distrito Capital. Venezuela.  
Teléfono: +58414-3308946  
Correo electrónico: dianora.navarro@gmail.com

crecer a 37 °C para colonizar el intestino, siendo esta característica limitada al género de levaduras cándida (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*) y las levaduras en la familia Dipodascaceae (*Galactomyces*, *Geotrichum*, *Saprochaete*). La *Malassezia* y el hongo filamentoso *Cladosporium*, ambos son colonizadores potenciales intestinales (5). También se ha encontrado como hongos prevalentes el *Penicillium*, *Aspergillus*, *Saccharomyces*, *Cryptococcus* (2).

En la literatura, la mayoría de los estudios han investigado la relación entre la alteración del equilibrio bacteriano en el tracto gastrointestinal y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), celíaca, cáncer y diabetes entre otras (2,6-8), siendo limitados los estudios sobre hongos (2,9). La barrera intestinal, la microbiota bacteriana, la fúngica y la inmunidad de la mucosa son factores responsables del desarrollo de enfermedades autoinmunes, alérgicas y disbiosis por alteración de la permeabilidad intestinal (6). La disbiosis fúngica se ha estado relacionando también con EII (7), así como con las caries (10), diarrea asociada a antibióticos e infección por *C. difficile* (8). Además, con Síndrome de intestino irritable (SII) e incluso en modelos animales se ha asociado a hipersensibilidad visceral que puede ser reducida con la administración de fungicidas (9). En niños con trastornos del neurodesarrollo y del espectro autista se ha sugerido que la clínica de ansiedad e irritabilidad pueden ser debidos a inflamación, enfermedad intestinal y exposición a antibióticos durante la infancia y colonización por hongos (10-12).

No es usual considerar infección por hongos en niños sino existen factores de riesgo como: colonización cutáneo-mucosa, antibioticoterapia de amplio espectro de duración más de 5 días, presencia de catéter venoso central, hiperglucemia, pancreatitis, uso de medicamentos como esteroides e inhibidores de bomba. Considerando la posibilidad de que los síntomas digestivos en niños pudiesen presentarse también por colonización fúngica además de la bacteriana, se plantea como objetivo investigar la presencia de colonización fúngica y síntomas gastrointestinales en niños con trastorno del espectro autista y neurotípicos.

## METODOLOGÍA

Estudio prospectivo, comparativo y transversal, de julio 2018 a enero 2019. De manera aleatoria se incluyeron niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA): grupo A y niños neurotípicos, grupo B, todos atendidos en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, con síntomas gastrointestinales como distensión y/o dolor abdominal, alteraciones del patrón evacuatorio, flatulencia u otro síntoma digestivo, a quienes se les solicita un perfil de disbiosis básico que incluye: investigación de microbiota fúngica, además de la bacteriana aeróbica con crecimiento en placas de cultivo y clasificación de grado de disbiosis según los hallazgos. Se solicitó consentimiento informado para el ingreso al estudio.

Adicionalmente, se registran características del examen de heces (examen físico, pH, microscópico, Sudan III, sangre oculta), y el resultado de cultivo para *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter jejuni*, *Edwardiella tarda*, *Pleisiomona shiguelloides*, *Aeromonas hydrophila*, *Yersinia enterocolitica*.

En la recolección de las muestras fecales, las madres recibieron indicaciones para la toma, conservación y transporte de los medios microbiológicos. En la determinación de hongos levaduriformes y filamentosos se emplearon medios de cultivo Sabouraud Dextrosa Agar (Oxoid), Sabouraud Dextrosa Agar+Gentamicina, Chromo Agar (Oxoid) y Mycosel Agar (BBL); para la obtención de bacterias enteropatógenas, microbiota aeróbica benéfica y transitoria/patógena incluyendo gram negativos y gram positivos, se utilizaron medios de cultivos selectivos y diferenciales.

El patrón de referencia para microbiota fúngica y bacteriana aeróbica, se realizó según el crecimiento en placa de cultivo. Se considera al hongo como comensal o colonizador cuando el crecimiento se indica como 1 (+), que equivale a  $< 10^3$  UFC/grH y transitoria o patógena cuando crece en dos cuadrantes o más, es decir entre  $10^3$  y  $> 10^7$ . En relación a la microbiota bacteriana aeróbica, un crecimiento de 4(+) o  $> 10^7$  es considerado como nivel óptimo de protección como microbiota benéfica. El crecimiento en placa se registra desde 1 a 4 cruces (+) con su equivalencia en unidades formadoras de colonias por grano de heces (UFC/grH). Cada cruz corresponde a un cuadrante de siembra, según referencia literaria (13-15).

El registro de disbiosis fúngica o bacteriana se clasifica en grado, se modifica el esquema desde Moreno y colaboradores (16):

- Ausencia de Disbiosis: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana ausente o con crecimiento en el primer cuadrante 1(+) o  $< 10^3$  UFC/gH.
- Disbiosis grado I: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana con crecimiento hasta el segundo cuadrante 2(+) o  $10^3$ - $10^4$  UFC/gH.
- Disbiosis grado II: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana con crecimiento hasta el tercer cuadrante 3(+) o  $10^5$ - $10^6$  UFC/gH.
- Disbiosis grado III: microbiota gastrointestinal transitoria fúngica o bacteriana con crecimiento hasta el cuarto cuadrante 4(+) o  $> 10^7$  UFC/gH.

Análisis estadístico: Se elaboró una base de datos, con las variables definidas, en el programa IBM SPSS 19.0 para Windows y Excel 13 donde se registran los datos de la ficha de recolección. En el análisis descriptivo se emplearon medidas de resumen y variabilidad como frecuencia de presentación, porcentajes, promedios y desviaciones estándar. En la comparación de la presencia de colonización fúngica y grado de disbiosis entre los grupos, se emplea la prueba exacta de Fisher. Los datos se presentarán en tablas de doble entrada y figuras.

## RESULTADOS

Un total de 44 niños ingresaron al estudio, el grupo A conformado por 28 niños con TEA y el grupo B, 16 niños neurotípicos, sin la condición. En la tabla 1, se muestran las características demográficas, sintomatología digestiva y comorbilidad o patología gastrointestinal asociada de los pacientes. En el grupo A se encontró un predominio de varones con respecto al grupo B en el cual hubo más niñas evaluadas. El dolor abdominal y la alteración del patrón evacuatorio tipo estreñimiento fue más frecuente en el grupo B y para el grupo A lo más referido fue la distensión abdominal, estreñimiento y flatulencia fétida. Se encontraron 4/28 niños con alergia alimentaria como comorbilidad asociada a la condición de autismo y en el grupo B, hubo pacientes con patología de base como Síndrome de Intestino Irritable, Enfermedad celíaca y alergia alimentaria entre otras.

Con la sumatoria de la colonización fúngica investigada en ambos grupos, se determinó que 27/44 (60,36%) niños presentaron hongos en placas de cultivos de muestras fecales con crecimiento aumentado en forma leve, moderada y severa. En 17/44 niños (38,63%) evaluados no hubo registro de crecimiento fúngico. (Tabla 1).

En el grupo A, la colonización por hongos estuvo presente en 22/28 (78,57%) y resultó significativamente mayor con respecto al grupo B, 5/16 (31,25%),  $p=0,0034$  (Tabla 2).

En el grupo A, hubo crecimiento de hongos en todos los cuadrantes de cultivo desde leve a severo. Con estos resultados, cada grupo fue clasificado en pacientes no colonizados y colonizados, así como el tipo de colonización, y al comparar los grupos, se obtuvo igual cantidad de niños colonizados con microbiota fúngica 11/28 como comensal y 11/28 en forma de patógeno en el grupo A, con una diferencia significativa con respecto al grupo B, donde 3/16 de tipo comensal y 2/16 como hongos en rango patógeno con aumento leve,  $p=0,0103$  (Tabla 3).

Con respecto a la distribución taxonómica de la microbiota fúngica identificada, se observó un predominio del género *Cándida* en ambos grupos (Tabla 4). En el grupo A, 3 tipos de hongos aislados, *Cándida*, *Geotricum spp* y *Trichosporon spp*, con una mayor diversidad de especies de *Cándida* en 20/22 niños (90,90%), siendo la *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* las más frecuentes, con presencia de estas espe-

**Tabla 1. Características demográficas, sintomatología clínica y comorbilidad de grupos estudiados**

Características demográficas	Grupo A N=28	Grupo B N=16
Edad (promedio, desviación estándar y rango)	7,11+3,07 años (rango 2-13)	5,55+3,20 años (rango 2-11)
Sexo		
Masculino	25 (89,28%)	6(37,75%)
Femenino	3(10,71%)	10(62,25%)
Sintomatología clínica (i)		
Distensión abdominal	15	3
Dolor abdominal	5	8
Patrón evacuatorio tipo estreñimiento	7	3
Patrón evacuatorio tipo diarrea	4	6
Flatulencia fétida	6	1
Comorbilidad asociada		
Alergia alimentaria	4	2
Enfermedad celíaca	-	2
Síndrome de Intestino Irritable	-	3
Parasitosis (ii)	-	2
Inmunodeficiencia transitoria Ig A	-	1
Megacolon Congénito corregido	-	1

(i) Pacientes refirieron simultáneamente varios síntomas  
(ii) Giardiasis y Oxuriasis recurrente

**Tabla 2. Ausencia o presencia de crecimiento de microbiota fúngica intestinal en niños según el grupo**

Grupo	Sin crecimiento	Crecimiento fúngico (i)	Total
A	6	22	28
B	11	5	16
Total	17	27	44

(i) Prueba exacta de Fisher  $p=0,003$

**Tabla 3. Distribución del tipo de colonización de la microbiota fúngica intestinal en niños según el grupo**

Grupo	No colonizado	Colonización comensal	Colonización patógena	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
A	6 (21,42%)	11 (39,29%)	11 (39,29%)	28 (100%)
B	11 (68,75%)	3 (18,75%)	2 (12,50%)	16 (100%)
Total	17 (38,64%)	14 (31,81%)	13 (29,55%)	44 (100%)

Prueba exacta de Fisher  $p=0,0103$

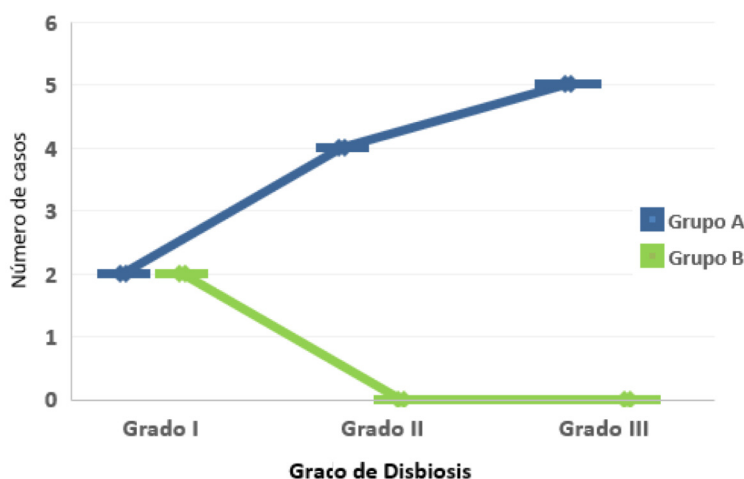
cies en 11, 7 y 6 niños respectivamente. Además, se detectó en placa de cultivo, el crecimiento conjunto de hongos en cuatro de paciente con autismo, todos en combinación con *C. albicans*, en dos casos como microbiota patógena. En el grupo B, pocos niños colonizados, observándose la presencia de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *S. cerevisiae*.

Con respecto al rango de crecimiento, se clasificó la colonización patógena en grado de disbiosis fúngica, donde 11/22 niños colonizados del grupo A, 5 (45,45%) presentaron disbiosis grado III, 4 (36,36%) grado II y 2 (18,18%) grado I, y en el grupo B, 2/5 disbiosis grado I, no se encontró diferencias en el grado de disbiosis entre los grupos,  $p=0,1538$  (Figura 1).

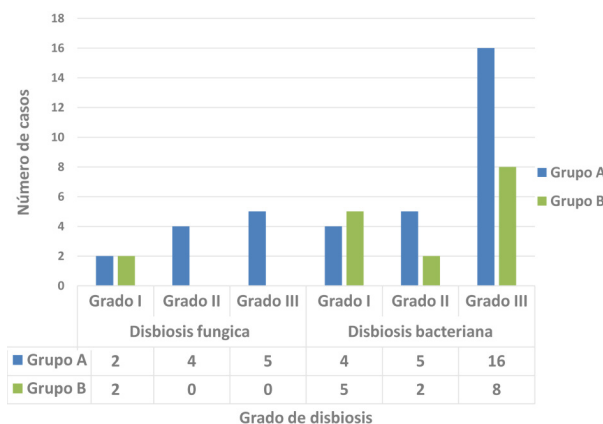
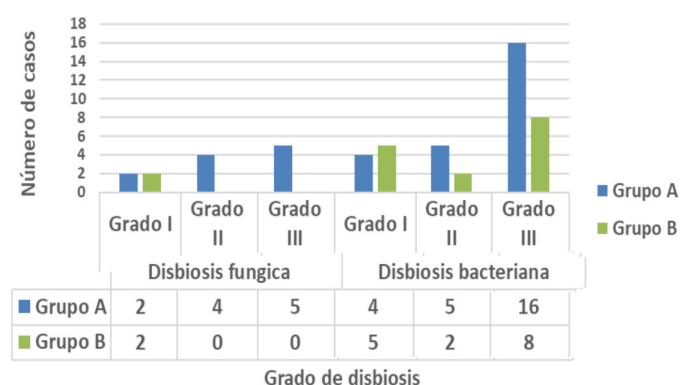
**Tabla 4. Microbiota fúngica identificada en cultivo según grupo y rango de crecimiento**

Microbiota fúngica	1(+) o < 10 <sup>3</sup> UFC/gH	2(+) o 10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> UFC/gH	3(+) o 10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> UFC/gH	4(+) o >10 <sup>7</sup> UFC/gH
<b>GRUPO A</b>				
<i>C. albicans</i> (i)	5	2	3	1
<i>C. parapsilosis</i> (i)	5	-	-	2
<i>C. glabrata</i> (i)	2	1	-	3
<i>C. tropicalisa</i>	1	-	-	-
<i>Geotricum spp</i> (i)	1	-	-	-
<i>Trichosporon spp</i>	1	-	-	-
<b>GRUPO B</b>				
<i>C. albicans</i>	1	1	-	-
<i>C. tropicalis</i>	1	1	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1			

(i) Se identificó crecimiento simultaneo de hongos. Un paciente con *C. albicans* 2 G y *Geotricum spp* 1G; dos pacientes con *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, ambas 1G; Un paciente con *C. albicans* 3G y *C. parapsilosis* 1G.



**Figura 1. Clasificación de disbiosis fúngica según el grupo**



**Figura 2. Disbiosis fúngica y bacteriana según el grupo**

Se pudo determinar por cultivos la presencia simultánea de disbiosis fúngica y bacteriana, gráfico 2. En el grupo A, la disbiosis bacteriana se observó en 25/28 (89,28%) niños y en el grupo B en 15/16 (93,75%), sin diferencias entre los grupos, p=0,5366.

La *E. coli* estuvo presente en el grupo A como microorganismo aerobio benéfico en rango normal, de > 10<sup>7</sup> UFC/gH en 17/28 niños (60,71%) con una disminución importante del *E. faecalis* en 14/28 (50%). En los niños del grupo B, la *E. coli* y *E. faecalis* se encontraron en 8/16 y 10/16 en rango normal y disminución leve el 7/16. El género *Klebsiella pneumonia* fue la bacteria más frecuente como causa de disbiosis en ambos grupos. Hubo diferencias con respecto a otras bacterias, el *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus viridans* y *Enterococcus gallinarum* fueron más frecuentes en el grupo A y en el grupo B, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus gallinarum*, *Citrobacter spp*, entre otros.

En relación al examen de heces, al estudio microscópico, dos pacientes del grupo A con reporte de blastoconideas y uno del grupo B con levaduras. Dos pacientes del grupo B con Sudan III positivo, gotas de grasas neutras. Todos los pacientes presentaron cultivos negativos para *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter jejuni*, *Edwardiella tarda*, *Pleisiomona shiguelloides*, *Aeromonas hydrophila*, *Yersinia enterocolitica*.

Se identificaron como factores de riesgo para disbiosis bacteriana y colonización por hongos que el grupo A, 16/28 (57,14%) habían recibido inhibidores

de la secreción ácida y 15/28 (53,57%) antibióticos de amplio espectro como amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, sultamicilina y metronidazol, a diferencia del grupo B, donde el uso de antibióticos fue referido en 7/16 (43,75%) e inhibidores de la secreción ácida en 5/16 (31,25%).

## DISCUSIÓN

El enfoque diagnóstico de niños con sintomatología digestiva se orienta hacia la solicitud de pruebas diagnósticas y endoscópicas para el descarte de patologías orgánicas, en este estudio se emplearon técnicas de cultivo que permitieron la investigación de la microbiota fúngica. En las últimas décadas se investiga la microbiota intestinal y su influencia en la salud o la enfermedad y los estudios recientes sugieren que los hongos intestinales pueden desempeñar funciones importantes en la inflamación e inmunidad del huésped y contribuir con la progresión de los padecimientos médicos (17).

En los niños con TEA se ha sugerido la presencia de comorbilidad gastrointestinal asociada a los síntomas neurológicos (18). Se encontró que ambos grupos presentaron síntomas digestivos como distensión abdominal, dolor y flatulencia. Se ha señalado que la microbiota luminal juega un rol importante como causa de esto, a través de la fermentación, producción de gas y alteraciones del tránsito intestinal (19,20), como lo observado en los pacientes y se pueden explicar por la presencia de disbiosis fúngica simultánea con bacteriana observado en los grupos.

Se encontró que la colonización fúngica fue más frecuente en los niños con TEA con respecto a los niños neurotípicos con una diferencia significativa. El artículo de Strati y colaboradores (19) muestra que la estructura de la comunidad microbiana bacteriana y fúngica en TEA es diferentes en comparación con niños sin problemas neurológicos, como lo encontrado es este trabajo. Desde el punto de vista de la fisiopatología, algunos autores mencionan el aumento de la permeabilidad intestinal en personas con TEA con respecto a los sanos (11). Otros plantean la hipótesis de la inflamación, enfermedad gastrointestinal funcional y el uso de antibióticos (21). En el mismo sentido, se encontró que los niños con TEA presentaron en la investigación como factores de riesgo para la colonización por hongos el uso de antibióticos en el 57,14% y disbiosis bacteriana. Actualmente se reconoce que el uso de antibióticos puede causar disbiosis bacteriana y aumentar el riesgo de crecimiento excesivo de hongos en el tracto gastrointestinal (22,23).

Otro resultado obtenido fue la diferenciación entre colonización fúngica comensal o patógena como causa de disbiosis, lo cual fue también más observado en los niños con TEA con una diferencia significativa. Aunque en el grupo de niños con TEA, el número de casos colonizados como comensal y patógena fue igual, y en la mayoría de ellos por *C. albicans*. No obstante, en la literatura se insinúa que no está clara la diferencia entre colonización comensal y el desarrollo de enfer-

medad infecciosa y en el caso de la *C. albicans* generalmente se considera una levadura comensal pasiva del tracto gastrointestinal y genitourinario (21). Sin embargo, se indica que es un hongo dimórfico, es decir que crece como levadura o hifa, con capacidad de cambiar su morfología y esto está vinculado a la patogénesis, en cuyo caso la forma de levadura es la que está asociada con el crecimiento en el tejido gastrointestinal, donde a través de un péptido citolítico, la candidalinas rompe las membranas y promueve la enfermedad invasiva (17). Se añade que durante la recolonización después de los antibióticos del mismo modo contribuyen a la disbiosis y se asocian con trastornos gastrointestinales como la enfermedad celíaca y los trastornos inflamatorios del intestino (23).

El crecimiento excesivo de especies de *Cándida* se ha demostrado en estudios que utilizan técnicas basadas en cultivos y más recientemente con técnicas de secuenciación, donde la *Cándida* estaba presente en las heces de niños con TEA en casi el doble de los números de niños típicamente desarrollados (19,23). Similar a los resultados de este estudio. Adicionalmente, un estudio de 21 niños italianos con TEA y controles, quienes eran los hermanos de los autistas, encontraron elevaciones de d-arabinitol, un supuesto subproducto metabólico de las especies de *Cándida*, que se redujo significativamente en los niños con TEA después de la administración de probióticos (23).

Se hace necesario apuntar que en la literatura también se habla del impacto negativo de la expansión de la *Cándida* en la microbiota intestinal que pudieran por una desregulación de citoquinas impedir la restauración completa de la estructura y composición de la microbiota bacteriana (19). Este dato concuerda con lo observado en el estudio, donde los niños con TEA presentaron disbiosis fúngica con mayor grado de severidad y disminución de bacterias aeróbicas benéficas, lo cual contribuye al crecimiento de hongos. Al respecto, también el agotamiento de organismos benéficos y expansión de los dañinos, así como la disminución de la diversidad de microorganismos, se puede de manera independiente o concurrente producir efectos significativos en la respuesta (17). La investigación de la microbiota fúngica es importante por la influencia sobre la salud digestiva de los niños. Se concluye, que los niños con TEA y síntomas digestivos presentan con mayor frecuencia colonización fúngica y disbiosis que los niños neurotípicos, por lo que es necesario un nuevo abordaje en niños con síntomas gastrointestinales persistentes que no respondan al tratamiento convencional y se encuentra al alcance el estudio de la microbiota fúngica, además de la bacteriana.

## REFERENCIAS

- 1.- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90: 859-904.
- 2.- Li J, Chen D, YuB, He J, Zheng P, Mao X, et al. Fungi in Gastrointestinal Tracts of Human and Mice: from Community to Functions. *Microb Ecol*. 2018;75 (4): 821-829. Doi: 10.1007 / s00248-017-1105-9

- 3.- Auchtung T, Fofanova T, Stewart C, Nash A, Wong M, Gesell J, et al. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *mSphere*. 2018; 3(2): e00092-18. Doi: 10.1128 / mSphere.00092-18
- 4.- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, y col. A catalog of microbial genes of the human intestine established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
- 5.- Heather E. Hallen-Adamsy Mallory J. Suhr. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence* 2017; 8(3): 352-358. doi: 10.1080/ 21505594.2016.1247140.
- 6.- Soyucen E, Gulcan A, Aktuglu-Zeybek AC, Onal H, Kiykim E, Aydin A. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatrics International* (2014) 56, 336–343. doi: 10.1111/ped.12243.
- 7.- Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 66(6): 1039-1048. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
- 8.- Seed P. The human mycobiome. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5 (5): a019810. doi: 10.1101 / cshperspect.a019810
- 9.- Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers D, Welting O, Heinsbroek S, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis is associated with visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome and rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026–1039.
- 10.- Ann T, Sanjana M, Krunal C, Chokshi A, Jana S, Thakur S, et al. Association of Oral *Candida albicans* with Severe Early Childhood Caries. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(8): ZC109–ZC112. doi: 10.7860/JCDR/2016/19387.8357
- 11.- De Theije CG, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 37:197-206.
- 12.- Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 405-413.
- 13.- Garcin PRC, Goldbard Rochman D. Manifestaciones gastrointestinales en niños con trastorno de espectro autista. *An Mex* (Mex) 2015;60: 266-272
- 14.- Kiykim E, Aydin A. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatr Internat* 2014; 56: 336-343.
- 15.- Adams A, Johansen L, Powell L, Quig D, Rubin R. Gastrointestinal Flora and Gastrointestinal Status in Children with Autism-Comparisons to Typical Children and Correlation with Autism Severity. *BMC Gastroenterology* 2011; 11 (22): 1333-1341
- 16.- Moreno X, Santamaría G, Sánchez R, De la Torre B, Garcés M, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *GEN* 2015; 69(2): 36-44
- 17.- Paterson MJ, Oh S, Underhill DM. Host-microbe interactions: commensal fungi in the gut. *Curr Op Microbiol* 2017; 40: 131-137. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.012.
- 18.- Seo AY, Nayoung K, Dong Hyun O. Abdominal Bloating: Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 433-453
- 19.- Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 2017; 5: 24. Doi: 10.1186/s40168-017-0242-1
- 20.- Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (46): 10093-10102. doi: 10.3748 / wjg.v22.i46.10093.
- 21.- Hughes HK, Ashwood P. Anti-*Candida albicans* IgG antibodies in children with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry* 2018; 9: 627. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00627.
- 22.- Aguilera M, Cerdá-Cuéllar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes* 2015; 6(1): 10–23. doi: 10.4161/19490976.2014.990790.
- 23.- Noto A, Fanos V, Barberini L, Grapov D, Fattuoni C, Zaffanello M, et al. The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27 (Suppl. 2): 46-52. doi: 10.3109/14767058.2014.954784.

## TUMORES MALIGNOS DE OVARIO EN LA INFANCIA: REPORTE DE TRES CASOS

Yoleida Josefina Jáuregui, (1), Marialaura Daniela Madera Silva, (2),  
 María de los Ángeles Rodríguez Rondón, (3), Ramón Moreno (4).

Recibido: 15/03/2022  
 Aceptado: 20/04/2022

### RESUMEN

Las tumoraciones de ovario de naturaleza maligna son raras en edad pediátrica, representan el 1% de los cánceres infantiles. Los tumores sólidos más frecuentes en el aparato genital femenino en niñas y adolescentes son los tumores de células germinales, que representan el 90% de los mismos. Se presentan 3 casos de pacientes en edad preescolar y adolescente, con dolor abdominal y masa palpable. Los hallazgos imagenológicos, asociados a la elevación de marcadores tumorales séricos determinaron el manejo quirúrgico en cada caso, con resultados anatomopatológicos malignos respectivamente: disgerminoma, tumoración mixta de células germinales y teratoma inmaduro, todos con infiltración, invasión angiolímfática y necrosis tumoral. Por lo que es importante plantear ante tumoraciones abdominopélvicas en niñas y adolescentes posible naturaleza maligna, que permita realizar un tratamiento quirúrgico y estudio anatomopatológico minucioso para un enfoque terapéutico adecuado y precoz. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 46 - 50*

**Palabras claves:** Tumores de ovario, malignos, neoplasia, ovario, infancia.

### MALIGNANT OVARIAN TUMORS IN CHILDREN: REPORT OF THREE CASES.

### SUMMARY

Ovarian tumors of a malignant nature are rare in pediatric ages, representing 1% of childhood cancers. The most frequent solid tumors in the female genital tract in girls and adolescents are germ cell tumors, which represent 90% of them. We present 3 cases of patients of school age and adolescents, who come due to abdominal pain and a palpable mass. The imaging findings, associated with the elevation of serum tumor markers, determined the surgical management in each case, with malignant pathological results, respectively: dysgerminoma, mixed germ cell tumor, and immature teratoma, all with infiltration, angiolymphatic invasion, and tumor necrosis. This is why it is essential to take into account a possible malignant nature in the presence of abdominopelvic tumors in children and adolescents, carrying out surgical treatment and a thorough pathological study being essential for an adequate and early therapeutic approach. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 46 - 50*

Keywords: Malignant ovarian tumors, neoplasia, ovary, childhood.

### INTRODUCCIÓN

Los tumores ováricos representan del 1 al 5% de los tumores sólidos (1,2,3). Su incidencia es de 2.6/100.000 niñas al año (4). Mas frecuente entre los 10 y 14 años; más del 50% se presentan en adolescentes, siendo extremadamente raros en menores de un año (1,5). Sin embargo, Oltmann y col. encontraron mayor probabilidad de malignidad en menores de 8 años (22%) que en mayores de 9 años (10%) (4).

Según la OMS, se dividen en tres grupos: tumores del epitelio de superficie, de células germinales y del estroma y cordones sexuales (Tabla 1) (4,6,7). En la edad pediátrica, los tumores derivados de células germinales representan hasta el 90% de los tumores ováricos (1,8,9), con una gran variedad histológica, debido a la multipotencialidad de las células que los originan (10,11).

La clínica es inespecífica con dolor abdominal insidioso, distensión abdominal y masa palpable. En algunas ocasiones, puede ser de inicio agudo debido a torsión, rotura o hemorragia (1,5).

El diagnóstico, se basa en estudios de imagen, marcadores tumorales y estudio anatomopatológico. La ecografía ayuda a localizar la masa y define sus características. La tomografía axial computarizada (TC) es considerada el gold standard para estudio de extensión. La resonancia magnética nuclear (RMN) se reserva para casos donde por el gran tamaño hay dudas sobre el origen de la masa (1,3).

Los marcadores tumorales, si bien no confirman el diagnóstico de benignidad o malignidad, ayudan en la orientación terapéutica, seguimiento y respuesta al tratamiento realizado. Los más utilizados son alfa-fetoproteína (AFP), subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH) (1,2,8).

- (1) Pediatra, Cirujano Pediatra y Cirujano de Tórax. Coordinadora del Postgrado de Cirugía Pediátrica, Servicio de Cirugía Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Correo: yolijau@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9690-6533
- (2) Médico Residente del segundo año del Postgrado de Cirugía pediátrica, Servicio de Cirugía Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- (3) Médico Residente del segundo año del Postgrado de Cirugía pediátrica, Servicio de Cirugía Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Correo: jdmarijes28@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3588-6529
- (4) Pediatra, Cirujano Pediatra. Especialista II, Servicio de Cirugía Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Correo: ramonmoreno100@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9580-1422

Autor de correspondencia. Dra. Marialaura Daniela Madera Silva,  
 Correo: marialauramaderas@gmail.com, ORCID 0000-0002-6358-327X

**Tabla 1. Clasificación de tumores de ovarios según la OMS**  
**TUMORES MALIGNOS EN LA INFANCIA. REPORTE DE TRES CASOS.**

Tumores de las células germinales	Tumores del epitelio superficial	Tumores del estroma y cordones sexuales
Teratoma quístico maduro	Cistoadenoma seroso	Tumor de células de la granulosa ovárica juvenil
Teratoma inmaduro	Cistoadenoma mucinoso	Tumores de las células de Sertoli-Leydig
Disgerminoma	Tumores borderline	Tumor estromal esclerosante
Tumor mixto de células germinales	Cistoadenocarcinoma	Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares
Tumor del saco vitelino		Fibroma
Coriocarcinoma		Tecoma

El tratamiento dependerá del tipo de tumor y extensión. La cirugía juega un papel fundamental, y puede extirparse la masa en más del 90% de los casos (1,11).

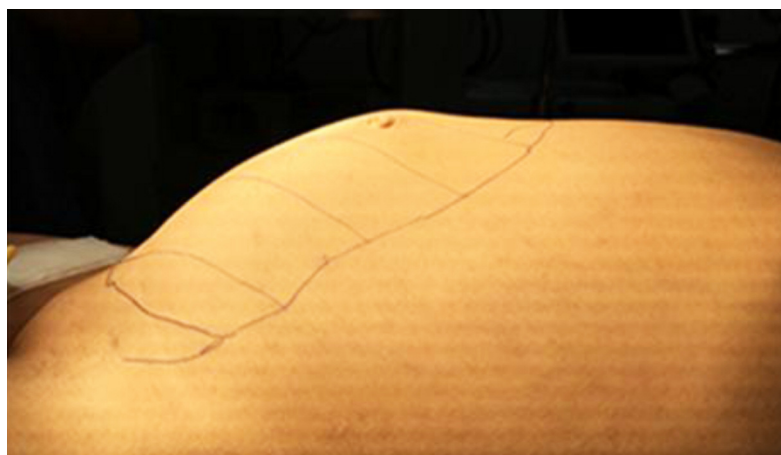
El abordaje quirúrgico se realiza con la finalidad de reseca el tumor, obtener muestras de líquido peritoneal para citología, biopsia de correderas peritoneales, siembras tumorales, anexo contralateral, ganglios, epiplón y cúpulas diafragmáticas (7,12).

### PRESENTACIÓN DE CASOS

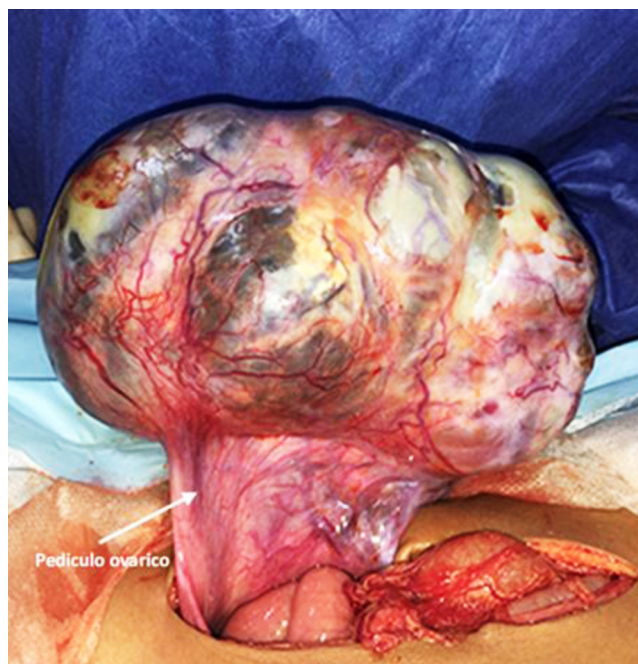
#### CASO 1

Preescolar femenino de 6 años, con dolor abdominal en mesogastrio, de moderada intensidad de 7 semanas de evolución y aumento de volumen en hipogastrio. Al examen físico: leve palidez cutánea, a nivel abdominal, masa palpable en mesogastrio, hipogastrio y flanco derecho, de 15x15cm, consistencia firme, superficie lisa, móvil, no dolorosa a la palpación (Imagen 1); resto del examen sin alteraciones.

Exámenes paraclínicos normales, marcadores tumorales: alfa feto proteína (54.7ng/ml VN: 0-20) y LDH (278U/l VN: 103-227) elevados, BhCG normal (3.06MUI/ml VN: 0.1-5.8). El ultrasonido y TC abdominopélvica contrastada reporta lesión de ocupación (LOE) abdominopélvica de 8x12x17cm, contornos definidos, tabicada, densidad hídrica, múltiples calcificaciones, volumen aproximado 950ml que comprime y desplaza estructuras adyacentes con aspecto de teratoma inmaduro e hidronefrosis bilateral grado I. Se realizó laparotomía media supra e infra umbilical observándose líquido de aspecto cetrino 20cc, tumoración de ovario derecho de bordes definidos, superficie irregular, consistencia quística con áreas induradas que mide 16.5x12x10cm, trayectos vasculares prominentes (Imagen 2), adherido a epiplón; siembras tumorales en ovario izquierdo, peritoneo pélvico y múltiples ganglios mesentéricos. Se realizó salpingooforectomía derecha y protocolo de ovario para estudio anatomopatológico.



**Figura 1. Vista topográfica de tumoración abdominopélvica. CASO 1**

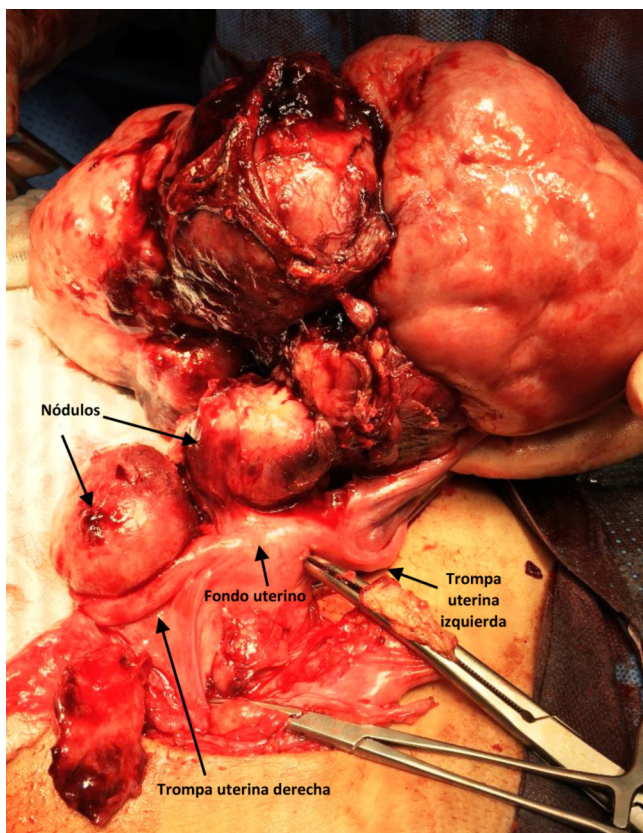


**Figura 2. Tumor de ovario derecho, superficie lisa, brillante, blanco-grisáceo, de aspecto quístico. CASO 1**





**Figura 3. TAC abdominopélvica contrastada: LOE retroperitoneal y abdominopélvica. CASO 2**



**Figura 4. Tumor de ovario izquierdo multinodular, con nódulos en fondo uterino y trompa derecha. CASO 2**

Paciente con evolución satisfactoria egresa a las 48 horas. La biopsia reporto Teratoma inmaduro. Recibe quimioterapia desde hace 8 meses por servicio de Oncología Pediátrica.

### CASO 2

Adolescente femenino de 10 años, con aumento de volumen abdominal de dos semanas de evolución. Al examen físico: abdomen globoso con tumoración sólida, superficie irregular, poco móvil, de 20x22cm. Paraclínicos de rutina sin alteraciones, LDH 2.690U/l elevada, BhCG 19.9MUI/ml normal. Ultrasonido abdominal y TC abdominopelvica contrastada LOE pélvico multilobulado, tabicado con calcificaciones y extensión ascendente hasta mesogastrio, desplazando estructuras abdominales, LOE retroperitoneal paraaortico izquierdo con afectación del hilio renal ipsilateral e hidronefrosis bilateral grado I (imagen 3).

Se realiza laparotomía media, supra e infra umbilical: líquido libre, tumor retroperitoneal desde polo renal inferior izquierdo hasta vasos iliacos, irregular, nacarado, de consistencia dura, de aprox. 20cm y tumoración pediculada proveniente de ovario izquierdo adosada a cúpula vesical, fondo uterino, trompa uterina derecha y epiplón de 21.5x14x10cm (Imagen 4), ganglio de 1cm en epiplón mayor de consistencia gomosa y ganglio mesentérico de 1.5cm. Siembra peritoneal a nivel pélvico izquierdo. Se realizó salpingooforectomía izquierda, protocolo de ovario y toma de biopsia de tumor retroperitoneal. Paciente quien presenta evolución satisfactoria y egresa a las 72 horas. Citología de líquido peritoneal reporta negativo para malignidad. Biopsia: neoplasia maligna de células germinales: disgerminoma, necrosis tumoral con infiltración a vejiga, trompa derecha, ganglios, apéndice y epiplón. En seguimiento por Oncología Pediátrica desde hace un año.

### CASO 3

Adolescente femenino de 11 años de edad con dolor abdominal tipo cólico, de fuerte intensidad, cambios en el patrón evacuatorio y pérdida de peso no cuantificada de 6 meses de evolución. Tres semanas previas a su ingreso presenta dolor abdominal agudo, vómitos postprandiales y evacuaciones líquidas. Antecedentes de hiperinsulinismo y obesidad desde los 5 años con manejo médico. Al examen físico: leve palidez cutánea, abdomen globoso en hemiabdomen inferior con tumoración indurada de 29x15cm, superficie lisa, bordes definidos, poco móvil, no dolorosa. Resto del examen sin alteraciones. Exámenes paraclínicos normales. Marcadores tumorales: elevación de BhCG (59.7MUI/ml) y LDH (1280U/l), alfa-feto proteína normal (5.2ng/ml). Ultrasonido y TC abdominopélvica contrastada: tumoración de predominio pélvico, ovalada, de bordes regulares, heterogénea, hipodensa, calcificaciones en su interior, con doppler positivo en zonas central y periférica, respeta planos de clivaje con útero y vejiga, mide 12x9.8x10.1cm, volumen 611cc, adenopatías periaórticas, mesentéricas y cadenas iliacas interna y externa derecha; comprime los uréteres.

res distalmente con ectasia leve en pelvis renales y uréteres proximal y medio (Imagen 5).

Se realizó laparotomía media supra e infraumbilical, evidenciándose tumoración de ovario izquierdo multilobulada, de bordes irregulares, sólida, múltiples adherencias a epiplón mayor, útero, trompa derecha y vejiga; hipervascularizado, de 15x14x12cm (Imagen 6). Múltiples siembras redondeadas de diferente diámetro en pared vesical, ovario derecho, múltiples ganglios mesentéricos de 0.5-1cm y 20cc de líquido libre.

Se realiza salpingooforectomía izquierda y protocolo de ovario. Evoluciona satisfactoriamente y egreso a las 72 horas. Reporte anatomopatológico: tumor mixto de células germinales: disgerminoma 60%, tumor de seno endodérmico 40%, con infiltración angiolímfática, cápsula ovárica, epiplón y necrosis tumoral. Seguimiento por Oncología pediátrica, desde hace dos meses.

## DISCUSIÓN

Los tumores ováricos son poco frecuentes en edades pediátricas (2,10). Los derivados de células germinales representan hasta el 90%, y los malignos como el disgerminoma es más frecuentes en adolescentes (3,6,11).

Dada la localización intraabdominal del ovario y el crecimiento rápido se hacen evidentes en semanas, se manifiestan con dolor abdominal y masa abdominopélvica palpable de rápido inicio (6). El dolor abdominal agudo es secundario a distensión capsular, necrosis, hemorragia, ruptura o torsión. Esta masa puede comprimir vejiga o recto con trastornos menstruales o gastrointestinales (9,10).

Dos de nuestras pacientes presentaron dolor, distensión abdominal y masa palpable, y en una el diagnóstico fue hallazgo casual. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico osciló de 2 semanas a 6 meses.

El diagnóstico se realiza con estudios imagenológicos (ultrasonido y TC), marcadores tumorales y estudio anatomopatológico (1,2,8). Destaca la gran sensibilidad del ultrasonido, mayor que la de la TC para algunos autores, que permite una detallada información de la masa tumoral y su grado de extensión. Sin embargo, cuando se sospecha tumor maligno es necesario la TC para precisar estadiaje, invasión a distancia y planificar el tratamiento adecuado en cada caso (1,2). En nuestras pacientes los estudios imagenológicos, permitieron determinar la ubicación abdominopélvica, el desplazamiento de estructuras vecinas, las características y el origen ovárico de las masas tumorales.

Hasta el 95% de los tumores de ovario producen marcadores tumorales. Los más solicitados son: alfafetoproteína, común en tumores de células germinales (tumor del seno endodérmico, teratoma inmaduro y teratoma maligno). La fracción B de gonadotropina coriónica se relaciona con tu-



Figura 5. TC abdominopélvica contrastada: LOE intraabdominal y pélvico, hipo denso, con rechazo de asas intestinales y compresión vesical. CASO 3

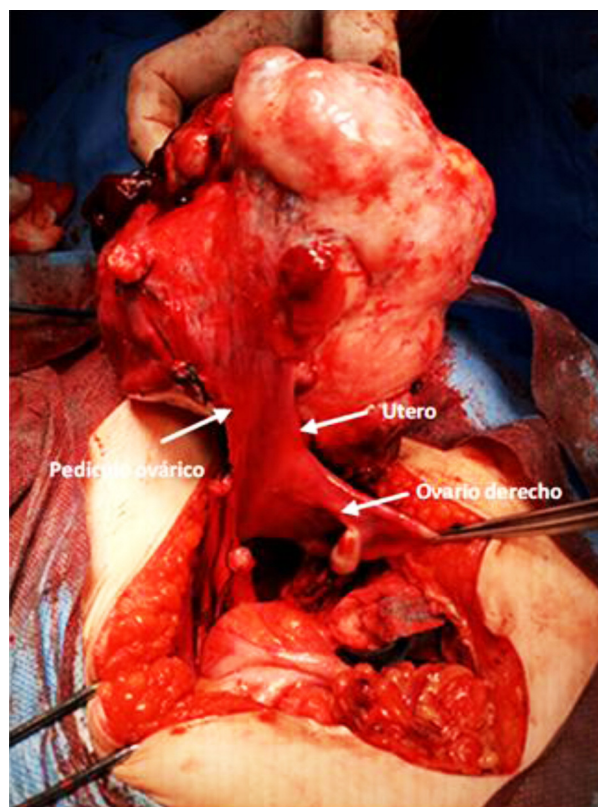


Figura 6. Tumor de ovario izquierdo multinodular. CASO 3

mores derivados del trofoblasto. El 5% de los disgerminomas elevan la GCH por la presencia de células gigantes nucleadas del sincitiotrofoblasto (1). La LDH elevada se relaciona con la carga tumoral y se considera de valor pronosti-

co en tumores de células germinales. En la serie de casos se observó elevación de la LDH en los 3 casos, alfafetoproteína en 2 casos y BhCG en 2 casos.

El estudio anatomopatológico permite el diagnóstico definitivo (2,6). En nuestra serie, un caso de teratoma inmaduro, un disgerminoma y otro de naturaleza mixta (disgerminoma y del saco vitelino) con infiltración ganglionar y necrosis tumoral. La actitud terapéutica depende de la naturaleza y del grado de extensión del tumor. En la cirugía se debe realizar resección tumoral completa, exploración gonadal contralateral, biopsia de todo tejido anormal o sospechoso para un correcto estadiaje de la enfermedad (12), protocolo realizado en los casos reportados. La poliquimioterapia inmediata a la cirugía es el arma fundamental para mejorar la supervivencia de los tumores malignos (1), siendo indispensable el seguimiento por el servicio de Oncología Médica para brindar un tratamiento óptimo, permitiendo incorporar a la paciente a la sociedad con el menor número de secuelas (1,2). A pesar que en pediatría los tumores de ovario malignos son poco frecuentes, en un año se presentaron 3 casos en nuestro servicio por lo que es importante ante una tumoración abdominopélvica en niñas sospechar tumor de ovario maligno para realizar un diagnóstico precoz y un manejo terapéutico adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez F, Murcia F, Siu A, Ortega R, Escassi Á, Garrido J, et al. Análisis de los tumores sólidos ováricos pediátricos en nuestra población. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:88-93.
2. Caro C, Martínez C, González M. Tumores ováricos en pediatría: revisión de los casos en un servicio de pediatría durante 10 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):149-152.
3. Łuczak J, Baglaj M. Selecting treatment method for ovarian masses in children- 24 years of experience. *J Ovarian Res*. 2017; 10(1):59. Doi: 10.1186/s13048-017-0353-0.
4. Lala S, Strubel N. Ovarian neoplasms of childhood. *Pediatr Radiol*. 2019;49(11):1463-1475. doi:10.1007/s00247-019-04456-8.
5. Quero A, Hernández J, Socorro Z, Perez A. Tumores del ovario en niñas y adolescentes, en un hospital general. *Rev Mex Pediatr*. 2005; 72(4): 174-178.
6. Gonzalo E, Merino I, Fernández A, Astigarraga I, Navajas A. Tumores ováricos en la infancia: A propósito de una revisión casuística. Unidad de Oncología Infantil. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. *An Esp Pediatr*. 1998; 49(5):491-494.
7. Berek J, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cander of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, FIGO cancer report 2018. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(Suppl. 2):59-78.
8. Yeap ST, Hsiao CC, Hsieh CS, Yu HR, Chen YC, Chuang JH, et al. Pediatric malignant ovarian tumors: 15 years of experience at a single institution. *Pediatr Neonatol*. 2011; 52(3):140-144.
9. Papic J, Finnell S, Slaven J, Billmire D, Rescorla F, Leys C, et al. Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barrier of ovarian preservation. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(1):144-147.
10. Sarnacki, S. Brisse, H. Surgery of ovarian tumors in children. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(3): 220-224. doi:10.1159/000322829.
11. Marginean CO, Marginean C, Chincesan M, Marginean M, Melit L, Sasaran V, et al. Pediatric ovarian tumors, a challenge for pediatrician and gynecologist: three case reports (CARE compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(16):15242.
12. Socorro C, Chávez M, Martínez J. Disgerminoma puro de ovario en adolescente: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Finlay* 2018. 8(4) [citado 9 marzo 2022]; Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/662>.

# VACUNAS ARN MENSAJERO FRENTE A COVID-19

Juan Carrizo-Chuecos (1), Jacqueline de Izaguirre (2), José Levy Mizrahi (3)

Recibido: 10/07/2022

Acceptado: 20/08/2022

## RESUMEN

La enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 fue declarada emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020. El objetivo de la presente revisión es presentar las vacunas de primera generación contra el COVID-19 obtenidas con tecnología de ácido ribonucleico mensajero, indicaciones y esquemas de vacunación. Son vacunas de interés porque se pueden desarrollar en un laboratorio, con materiales que están disponibles fácilmente. Las vacunas de ácido ribonucleico mensajero, BNT162b2 (Pfizer-Biontech COVID-19) tiene eficacia de 91 % en la prevención de infecciones, hospitalizaciones y muerte por COVID-19 y mRNA-1273 (Moderna COVID-19, SPIKEVAX™) tiene eficacia de 93% en la prevención del virus y de 98% en la prevención de formas graves de la enfermedad. Las dos vacunas están compuestas por un ácido ribonucleico mensajero, nanopartículas lipídicas y estabilizadores. Es posible que no sean tan eficaces para prevenir una infección por variantes del virus. De allí que se estén desarrollando una nueva generación de nuevas vacunas contra las variantes de preocupación, vacunas polivalentes (mezcla de vacunas de primera y segunda generación) y vacunas con menos cantidad de ácido ribonucleico mensajero, estrategias que llevarán a administrar vacunas como serie inicial de vacunación o de refuerzos. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 51 - 58*

**Palabras clave:** vacunas, vacuna COVID-19, virus SARS-CoV-2

## MESENGER RNA VACCINES AGAINST COVID-19

### SUMMARY

COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus was declared an international public health emergency on January 30, 2020. The objective of this review is to present the first-generation vaccines against COVID-19 obtained with messenger ribonucleic acid, as well as indications and vaccination schedules. These vaccines are of particular interest because they can be developed in a laboratory, with materials that are readily available. The messenger ribonucleic acid vaccines, BNT162b2 (Pfizer-Biontech COVID-19) have a 91% efficacy in preventing COVID-19 infections, hospitalizations, and death, and mRNA-1273 (Moderna COVID-19, SPIKEVAX™) have a 93% efficacy in the prevention of the virus and 98% in the prevention of serious forms of the disease. The two vaccines are composed of a messenger ribonucleic acid, lipid nanoparticles and stabilizers. They may not be as effective in preventing infection from variants of the virus. Hence, a new generation of new vaccines are being developed against the variants of concern, polyvalent vaccines (mixture of first- and second-generation vaccines) and vaccines with less messenger ribonucleic acid, strategies that will lead to administering vaccines as an initial series of vaccination or boosters. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 51 - 58*

**Key words:** vaccines, COVID-19 vaccine, SARS-CoV-2 virus

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) pandemia y emergencia de salud pública el 30 de enero de 2020 (1). De inmediato se inició la carrera científica para lograr una vacuna. Varias fueron los candidatos a vacuna y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) pudo emplear su autoridad de Autorización de Uso de Emergencia (EUA,

por sus siglas en inglés) de "productos médicos no aprobados, para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales cuando se cumplen ciertos criterios, incluyendo que no haya alternativas adecuadas, aprobadas y disponible" (2). El objetivo de la presente revisión es presentar las vacunas de primera generación contra la COVID-19 obtenidas con tecnología de ácido ribonucleico mensajero (ARNm).

## EL AGENTE CAUSAL DE LA COVID-19

Es el virus denominado SARS-CoV-2, pertenece a la familia Coronaviridae, posee un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena continua, formada por unos 30.000 nucleótidos (3). El genoma está protegido por una nucleocápside que a su vez está recubierta por una envoltura lipídica. El genoma viral codifica para cuatro proteínas estructurales y se denominan S o espiga, M o membrana, E o envoltura y N o nucleocápside. El virus codifica además 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias (4,5). El mayor énfasis se

- 
- 1) Pediatra neonatólogo. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.  
ORCID: 0000-0002-0834-8621
  - 2) Pediatra Infectólogo. Clínica metropolitana. Caracas. Venezuela.  
ORCID:0000-0002-3563-9053
  - 3) Pediatra. Centro médico docente La Trinidad. Caracas. Venezuela.  
ORCID: 0000-0003-2666-2144

Autor corresponsal: Dr. Juan Carrizo-Chuecos  
teléfono: + 1 786 760 3071 /  
e-mail: carrizotercero@gmail.com

ha puesto hasta ahora en la proteína S, que es la que por medio de su segmento de unión al receptor (en inglés “receptor binding domain” o RBD) se une al receptor celular ACE2 (enzima convertidora de angiotensina-2) que es el receptor funcional en las células para el SARS-CoV-2 y, así iniciar el proceso de infección (4,5).

### Variantes del virus.

Los virus como el SARS-CoV-2 evolucionan constantemente a medida que se producen cambios en el código genético (provocados por las mutaciones genéticas o la recombinación viral) durante la replicación del genoma. Una variante tiene una o más mutaciones que la diferencian de las otras variantes del virus; se han documentado múltiples variantes del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos y a nivel mundial (Alpha, Beta, Delta, Ómicron y otros). Los científicos monitorean todas las variantes, pero pueden clasificar algunas de ellas como variantes de bajo monitoreo, variantes de interés, variantes de preocupación y variantes con consecuencias graves.

El 30 de noviembre del 2021, el grupo Inter agencias del SARS-CoV-2 (SIG) del gobierno de los EE. UU. clasificó a la variante B.1.1.529 (ómicron) como variante de preocupación (VOC). Por cumplir las características de posible mayor transmisibilidad, posible reducción en la neutralización con algunos tratamientos de anticuerpos monoclonales con EUA, y posible reducción en la neutralización por sueros post vacunación (5, 6, 7).

### VACUNAS CONTRA LA COVID-19

Los científicos han estado estudiando y trabajando en las vacunas de ARNm por décadas. Se han estudiado versiones de vacunas de ARNm contra la influenza, el zika, la rabia y el citomegalovirus (CMV). Obtenida la información necesaria acerca del virus que causa la COVID-19, la comunidad científica comenzó a diseñar las instrucciones del ARNm, para integrarlas a una vacuna, que puede desarrollarse en un laboratorio, con materiales que están disponibles fácilmente y producir grandes cantidades de vacunas más rápido que con los otros métodos de producción de vacunas. Las vacunas de ARNm cuando se administran enseñan a las células humanas que están en el sitio de la inyección a producir la proteína S, las células descomponen el ARNm y lo eliminan, y la proteína S originada es procesada y transportada al exterior de la célula, donde es presentada al sistema inmune que reconoce a esta proteína como extraña e inicia la producción de anticuerpos que pueden combatir el virus natural si la persona vacunada se infecta posteriormente (3,5,7).

Ninguna de las vacunas de ARNm modifica el ADN (ácido desoxirribonucleico) de las células. (5) El ARNm creado para las vacunas es frágil y solo da las instrucciones a las células para crear anticuerpos contra el SARS-CoV-2, no entra al núcleo de la célula. Debido a que no contienen el virus para producir inmunidad, no puede causar la COVID-19 (8).

El ARNm de las vacunas es creado en un laboratorio con nucleósidos modificados, protegido por una nanopartícula lipídica, el objetivo es enseñar a nuestras células a producir una proteína o solo una porción, la cual es inocua; en este caso es la proteína S. (2, 3,5, 7) En la fabricación de las vacunas de ARNm de los laboratorios Moderna y Pfizer los ingredientes menos comunes son los lípidos especializados. Estos lípidos integran las nanopartículas lipídicas que protegen el ARNm de la proteína de la espícula y ayudan a transportarlo de forma segura hasta el interior de las células. La tecnología de las nanopartículas lipídicas existe desde hace casi treinta años. Para posibilitar la creación de vacunas de ARNm, fue necesario descubrir y desarrollar los lípidos adecuados. Es importante señalar que, aunque son nuevos, estos ingredientes lipídicos son anteriores a la pandemia de la COVID-19 (4). Para completar la composición de estas vacunas están los estabilizadores de sales y azúcares, cuyo objetivo es mantener estables las moléculas de la vacuna mientras la vacuna se fabrica, congela, envía y almacena hasta que esté lista para administrarse al receptor (5-10).

### TIPOS DE VACUNAS CON ARNM

En la primera generación de estas vacunas existen tres tipos:

- BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19)
- mRNA-1273 (Moderna COVID-19, SPIKEVAX™)
- CVnCoV (CureVac).

CvnCov demostró eficacia de 48%, según los resultados del estudio clínico realizado en 10 países. CureVac, farmacéutica alemana, se retiró del proceso de evaluación para enfocar sus esfuerzos en un programa diferente de desarrollo de otra vacuna contra la COVID-19. En esta revisión se desarrollarán las dos primeras (11).

#### Vacuna 1-BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19)

La vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 autorizada en un inicio por la FDA (11 de diciembre de 2020) para personas de 16 años y más, se comercializa como Comirnaty®. No se realizó ninguna modificación en la fórmula de la vacuna con el cambio de nombre (12).

#### Presentación, composición e ingredientes

Se presenta en vial multidosis con una cápsula de cierre de color morado. Un vial con 0,45 ml contiene 6 dosis de 0,3 ml cada una. Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. El tozinamerán es un ARNm monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

#### Ingredientes

Comirnaty® 30 microgramos/dosis (vial tapa morada) para adultos y adolescentes a partir de 12 y más años, la formulación actualizada de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-

19 para personas de 12 y más años (vial con tapa gris) y la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 para personas de seis (6) meses a 11 años (vial con tapa naranja), contienen los mismos ingredientes; solo que los individuos de 12 y más años reciben dosis más alta que los de las edades de seis (6) meses a 11 años.

- Ingredientes de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Comirnaty®) para adultos y adolescentes de 12 y más años.

1-Ácido ribonucleico mensajero (ARNm). ARNm modificado con nucleósidos denominado tozinamerán.

2-Lípidos (grasas): 2[(polietilenglicol (PEG))-2000]-N, N-ditetradecilacetamida, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina, colesterol (derivado de plantas) y (4-hidroxibutil) azanodil bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato).

3- Estabilizadores sales y azúcar: Fosfato de sodio dibásico dihidrato, fosfato monobásico de potasio, cloruro de potasio, cloruro de sodio (sal de mesa básica) y sacarosa (azúcar de mesa básico)

- Ingredientes de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Comirnaty®) para niños de 5 a 11 años de edad.

La vacuna de formulación actualizada de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 para personas de 12 y más años y la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 para personas de 5 a 11 años contienen los mismos ingredientes con la variación, en ésta última, de los estabilizadores; en la cual se agrega trometamina y clorhidrato de trometamina. De acuerdo con las farmacéuticas Pfizer y Moderna, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y con aprobación de la FDA; la trometamina sirve para que las vacuna se mantengan estable por más tiempo durante su refrigeración (10-13).

### Vacuna mRNA-1273. Vacuna Moderna COVID-19m

Spikevax™ es la marca comercial de la vacuna de la farmacéutica Moderna. La fórmula de la vacuna no sufrió ninguna modificación desde su autorización de uso de emergencia. La FDA la autoriza para personas de 18 años y más (14).

#### Presentación, composición e ingredientes.

Presentada en vial de 10 dosis con 0,5 ml o vial de 20 dosis con 0,25 ml cada una. Una dosis 0,5 ml y una dosis de 0,25 ml contienen 100 microgramos y 50 microgramos respectivamente de elasomerán, una vacuna de ARNm, encapsulado en nanopartículas lipídicas SM-102. Elasomerán es un ARNm monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

#### Ingredientes

1. ARNm modificado con nucleósidos denominado elasomerán.
2. Lípidos (grasas): PEG2000-DMG: 1,2-dimiristoil-rac-glicerol, metoxipolietilenglicol, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina, BotaniChol® (colesterol

que no es de origen animal) y SM-102: heptadecano-9-yl 8-((2-hidroxi)etil) (6-oxo-6-(undeciloxi) hexil amino) octanoato.

3. Sal, azúcar, estabilizadores de ácidos y ácido: Acetato sódico, sacarosa (azúcar de mesa), Trometamina, Clorhidrato de trometamina y ácido acético (10, 13,14).

#### Ingredientes no utilizados.

No hay ingredientes en estas vacunas más allá de los ya citados:

- Sin conservantes como timerosal o mercurio o cualquier otro conservante.
- Sin antibióticos como la sulfonamida o cualquier otro antibiótico.
- No hay medicamentos o terapias como la ivermectina o cualquier otro medicamento.
- No contiene tejidos como células fetales abortadas, gelatina o cualquier material de cualquier animal.
- Sin proteínas alimenticias como huevos o productos de huevo, gluten, maní, nueces de árbol, productos de nueces o cualquier subproducto de nueces.
- No metales como hierro, níquel, cobalto, titanio, aleaciones de tierras raras o cualquier producto manufacturado como microelectrónica, electrodos, nanotubos de carbono u otras nanoestructuras, o semiconductores de nanocables.
- Sin látex. Los tapones de los viales utilizados para contener la vacuna tampoco contienen látex.

## EFICACIA DE LAS VACUNAS

La efectividad de las vacunas mide cuán bien protege a las personas para prevenir infecciones, enfermedad sintomática, hospitalizaciones y muertes. El 23 de agosto de 2021, la vacuna Comirnaty® recibió la aprobación completa por parte de la FDA. Los datos de fabricación demostraron que la vacuna tiene eficacia de 91 % en la prevención de infecciones, hospitalizaciones y muerte por la COVID-19. Datos recientes muestran disminución de la cantidad de anticuerpos a lo largo del tiempo. Aun así, la cantidad es más elevadas en comparación con los vacunados con vacunas adenovirales (J&J/Janssen COVID-19), pero menos elevadas en comparación con los vacunados con Moderna. En consecuencia, se ha observado reducción de 20% a 30 % en la eficacia frente a la variante delta. Frente a ómicron para enfermedad sintomática ha decaído en 20 % pero la eficacia se recupera con una dosis de refuerzo (de 55 a 80%). La protección contra la hospitalización y la muerte sigue siendo alta [por encima de 90% de eficacia, incluso con delta] (15,16,17).

Igualmente, el 31 de enero de 2022, la vacuna Spikevax™ obtuvo la aprobación completa de la FDA ya que sus datos de fabricación muestran que tiene eficacia de 93% en la prevención de la enfermedad y de 98% en la prevención de formas graves de la enfermedad. Recientemente se reportan disminu-

ción de la cantidad de anticuerpos al pasar el tiempo, sin embargo, la cuantía de anticuerpos parece permanecer más elevados en comparación con las otras vacunas. Por consiguiente, se ha observado disminución de 20 % a 30% de la eficacia contra la enfermedad sintomática frente a delta. Frente a ómicron, la eficacia contra enfermedad sintomática ha decaído aún más (se calcula que podría estar entre el 55 y 80%); eficacia que se aumenta con una dosis de refuerzo (15,16,17).

Para estas dos vacunas la protección contra la hospitalización y la muerte sigue siendo alta, por encima del 90% de eficacia, incluso con delta (18). Aunque aún no hay suficiente información para ómicron, el hecho que las células T (que son las que nos protegen contra enfermedad grave) se vean poco afectadas por las mutaciones en dicha variante, hace esperar que la protección contra enfermedad grave y muerte se mantenga elevada (15).

### INDICACIONES DE LAS VACUNAS COMIRNATY® Y SPIKEVAX™

Recomendadas para la vacunación contra la COVID-19 para todas las personas de 6 meses de edad y más. (4,5). Vía de administración intramuscular exclusivamente. Región anatómica del musculo deltoides.

#### Esquemas de administración de Comirnaty®

##### Para adolescentes a partir de los 12 años y adultos.

Existen dos (2) formulaciones de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech para uso en personas de 12 años y mayores. La vacuna Comirnaty® de Pfizer-BioNTech (tapa gris) para personas de 12 años y mayores autorizada para la EUA y la vacuna Comirnaty® (tapa morada) aprobada por la FDA y pueden utilizarse de forma intercambiable. Estas presentaciones no deben utilizarse en personas de 5 a 11 años (tapa naranja) debido al potencial de errores en la administración de la vacuna, incluyendo errores de dosificación (10).

- Serie primaria: administrar dos (2) dosis de 30 mcg (0,3 ml de formulación de tapa morada o gris) cada una con tres (3) a ocho (8) semanas de diferencia.
  - o Para individuos inmunocomprometidos, se administra una tercera dosis al menos cuatro (4) semanas (28 días) después de la segunda.
- Dosis de refuerzo: se recomienda una (1) dosis de 30 mcg (0,3 ml de formulación de tapa morada o gris) para todas las personas de 12 años y más al menos cinco (5) meses después de la última dosis de la serie primaria
  - o En pacientes inmunocomprometidos, se recomienda la dosis de refuerzo al menos tres (3) meses después de la última dosis.
- En los Estados Unidos, se recomienda una segunda dosis de refuerzo (30 mcg), administrada cuatro meses después de la primera dosis de refuerzo para personas mayores de 50 años o mayores de 12 años y a personas inmunocomprometidas (18-21).

#### Para niños de 5 a 11 años. Formulación tapa naranja:

- Serie primaria: administrar dos (2) dosis de 10 mcg (0,2 ml) cada una con tres (3) a ocho (8) semanas de diferencia.
- Dosis de refuerzo: se recomienda una (1) dosis de 10 mcg (0,2 ml) al menos cuatro meses después de completar la serie primaria.
- Para pacientes inmunocomprometidos, la FDA ha autorizado y los CDC sugieren una tercera dosis en la serie primaria, administrada al menos cuatro (4) semanas (28 días) después de la segunda dosis. y una dosis de refuerzo al menos tres (3) meses después de terminar la serie primaria (18-24).

La formulación con dosis más baja debe usarse para todos los niños en el rango de edad de 5 a 11 años, independientemente de la edad y peso. Quienes cumplan 12 años antes de completar su esquema de vacunación, deberán completarlo con la dosis recomendada para adolescentes a partir de los 12 años; sin embargo, si reciben la dosis más baja después de cumplir 12 años, generalmente no es necesario repetirla.

Comirnaty® también se puede administrar como dosis de refuerzo a personas de 18 años y mayores, que hayan recibido una pauta primaria de otras vacunas de ARNm o una vacuna de vector adenovirus (18,19).

#### Para niños de 6 meses a 4 años.

- Serie primaria: tres (3) dosis de tres (3) microgramos (0,2 ml de la formulación de tapa naranja) con intervalo de tres a ocho semanas (21 a 56 días) y la tercera dosis están separadas al menos por 8 semanas (2 meses) (18-21).

Refuerzo: No se autoriza refuerzo para este grupo de edad (9,11).

#### Esquemas de administración de Spikevax™

##### Para 18 años y más

- Serie primaria: dos (2) dosis de 100 mcg (0,5 ml) cada una, con uno a dos meses de diferencia (28 a 60 días). Las personas sanas <65 años pueden extender el intervalo a ocho semanas (22).
- Dosis de refuerzo: se recomienda una (1) dosis de 50 mcg (0,25 ml o 0,5 ml) según formulación [5,25,11] al menos cinco (5) meses después de la última dosis de la serie primaria. Para los adultos mayores de 50 años se recomienda un segundo refuerzo al menos cuatro (4) meses después del primer refuerzo.
- Para individuos con inmunosupresión, se administra una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda.
- Refuerzo en individuos inmunocomprometidos, se recomienda la dosis de refuerzo al menos tres meses después de la última dosis. En los Estados Unidos, se recomienda una segunda dosis de refuerzo (50 mcg), administrada al menos cuatro (4) meses después de la

primera dosis de refuerzo para personas mayores de 12 años (14,18,19,20,22,24,25,26).

#### **De 6 meses de edad a 17 años.**

- Serie primaria: Dos (2) dosis con cuatro (4) a ocho (8) semanas de diferencia
- Refuerzos: actualmente no se autoriza una dosis de refuerzo para niños y adolescentes que recibieron una serie primaria de Moderna (14).

### **INTERCAMBIO DE TIPOS DE VACUNAS**

Completando la serie primaria para las vacunas de ARNm, los CDC sugieren de ser posible que la serie primaria se complete con la misma vacuna (no hay datos suficientes para informar la eficacia y seguridad de la alternancia de vacunas de ARNm para la serie primaria); de no poderse cumplir esta sugerencia, los CDC recomiendan retrasar la segunda dosis para que se pueda usar el mismo producto de vacuna o administrar la segunda dosis con otro producto, al menos 28 días después de la primera dosis. Para las personas que recibieron una primera dosis de una vacuna de ARNm pero que no pueden recibir ninguna vacuna de ARNm para la segunda dosis (p. ej., debido a contraindicaciones), se puede administrar la vacuna Ad26.COV2, al menos 28 días después de la dosis de la vacuna de ARNm siempre que no haya también una contraindicación para Ad26.COV2.S. La vacuna Ad26.COV2.S es un vector de adenovirus humano tipo 26 recombinante, incompetente para la replicación, que codifica la proteína de punta del SARS-CoV-2 de longitud completa en una conformación estabilizada por prefusión (27,28).

Dosis de refuerzo: la FDA y los CDC indican que una (1) dosis de refuerzo puede ser una vacuna diferente a la utilizada para la serie primaria (refuerzo heterólogo), y es acertada la sugerencia de los CDC de usar una vacuna de ARNm en lugar de Ad26.COV2. S cuando la serie primaria fue con Ad26.COV2.S. El intervalo para la dosis de refuerzo dependerá de la vacuna administrada para la serie primaria. El respaldo para el uso de una vacuna diferente para la dosis de refuerzo proviene de estudios que indican que existe una inmunogenicidad robusta con dosis primarias y de refuerzo heterólogas (19,20) y una eficacia al menos comparable a la observada con refuerzos homólogos. En particular, si se comienza la dosis primaria con Ad26.COV2. S, la dosis de refuerzo con una vacuna de ARNm se ha asociado con una mayor eficacia que el refuerzo con una vacuna Ad26.COV2.S (27-32).

En un ensayo abierto, los participantes que habían recibido una serie primaria de una de las tres vacunas [Comirnaty®, Spikevax™ y J&J/Janssen COVID-19 ([Ad26.COV2. S)] aprobadas en los Estados Unidos recibieron una dosis de refuerzo con la misma vacuna o una de las otras dos. En todos los grupos, los títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión (dirigidos al virus de tipo salvaje y variantes) después de la dosis de refuerzo aumentaron al menos cuatro veces en comparación con las cantidades previas al re-

fuerzo, y el refuerzo heterólogo dio como resultado respuestas de anticuerpos similares o superiores a las que se obtienen al usar la misma vacuna para el refuerzo (28-37). No se identificaron problemas de seguridad; la frecuencia y duración de los síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, escalofríos, mialgias) puede ser ligeramente mayor con las dosis de refuerzo de mRNA-1273 (31).

Coadministración con otras vacunas. Los CDC especifican que las vacunas contra la COVID-19 se pueden administrar en cualquier momento y simultáneamente con otras vacunas (12,14).

Enfermedad concomitante. La vacunación se debe posponer en personas que presenten enfermedad febril aguda grave o infección aguda. La presencia de alguna infección leve y de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación (12,14).

#### **Efectos secundarios después de recibir una vacuna de COVID-19**

En el sitio de la inyección se observan dolor, enrojecimiento e hinchazón y en manera generalizada cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, fiebre y náuseas (12,14)

Efectos adversos. La anafilaxia después de la vacunación contra el COVID-19 es rara. Se reporta una tasa de aproximadamente cinco (5) casos por millón de dosis. El 86 % de los casos han ocurrido en personas con antecedentes de reacciones alérgicas y en 90 % ocurrió en los 30 minutos posteriores a la vacunación.

#### **Miocarditis y pericarditis**

Patologías observadas en adolescentes varones y adultos jóvenes. Una revisión en Vaccines Adverse Event Reporting System (VAERS) de diciembre de 2020 a agosto de 2021 encontró riesgo de miocarditis después de las vacunas de ARNm COVID-19. Se administraron más de 350 millones de vacunas y los científicos de los CDC (5) descubrieron que las tasas de miocarditis eran más altas después de la segunda dosis de una vacuna de ARNm entre los hombres en los siguientes grupos de edad:

- 12 a 15 años (70,7 casos por un millón de dosis de Pfizer-BioNTech)
- 16-17 años (105,9 casos por un millón de dosis de Pfizer-BioNTech)
- 18-24 años (52,4 casos y 56,3 casos por millón de dosis de Pfizer-BioNTech y Moderna, respectivamente).

Estos datos han generado preocupación sobre este riesgo en los niños más pequeños. Aunque se desconoce el riesgo preciso de miocarditis asociada a la vacuna entre los niños de 5 a 11 años (38-41).

#### **Síndrome de Guillain Barré (GBS).**

Informado en hombres de 50 años y más. Según un análisis de Vaccine Safety Datalink, se encontró que la tasa de GBS dentro de los primeros 21 días posteriores a la vacuna-



ción con J&J/Janssen COVID-19 (Ad26.COVS.2.S ) fue 21 veces mayor que después de Pfizer-BioNTech o Moderna. Después de los primeros 42 días, la tasa de GBS fue 11 veces mayor después de la vacunación Ad26.COVS.2.S , no así para Pfizer-BioNTech o Moderna (41).

## CONCLUSIONES

Con el actual problema del SARS-CoV-2 , sus variantes y subvariantes emergentes, se busca optimizar el desarrollo de la técnica con ARNm. Además, se necesitan vacunas nuevas y mejoradas contra varios patógenos clásicos, para reemplazar vacunas que son subóptimas en términos de eficacia o seguridad.

Hasta ahora, la investigación revela que las vacunas de ARNm contra la COVID-19 utilizadas en los Estados Unidos siguen brindando protección para evitar enfermedad grave, ser hospitalizado o morir a causa de las variantes conocidas en circulación. Es posible que no sean tan eficaces para prevenir una infección por variantes del virus. De allí que las variantes de coronavirus han forzado a las farmacéuticas a desarrollar una nueva generación de sus vacunas ya aprobadas contra el covid-19. Moderna y Pfizer son dos de las compañías que ya trabajan con este propósito; ya sea desarrollando nuevas vacunas contra las variantes de cuidado (Ómicron), vacunas polivalentes (mezcla de vacunas de primera y segunda generación) y vacunas con menos cantidad de ARNm, estrategias que llevarán a administrar vacunas como serie inicial de vacunación o de refuerzos.

En todo caso el tema de vacunas contra el virus SARS-CoV-2 es impredecible, esquemas de vacunación estables y duraderos no será posible a corto plazo pues, en breves periodos de tiempo el panorama de ellos puede cambiar según se conozca más el comportamiento del virus(variantes). Los esquemas vacunales presentados son los aprobados hasta la fecha de publicación de esta revisión.

## REFERENCIAS

1. OPS. La OMS caracteriza a la COVID-19 como una pandemia. [Internet] 11 de marzo 2020 [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. FDA. U.S. FOOD/ DRUG. La EDA toma acción clave en la lucha contra el COVID-19 al emitir una autorización de uso de emergencia para la primera vacuna contra el COVID -19. [Internet] 11 de diciembre 2020., [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-toma-accion-clave-en-la-lucha-contra-el-covid-19-al-emitir-una-autorizacion-de-uso-de>
3. Esparza J, García A, Figueroa M, Pujol FH. Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19. *salus* [Internet]. 16 de febrero de 2022 [citado 31 de agosto de 2022];25(3):8-14. Disponible en: <https://www.revistas.uc.edu/ve/index.php/salus/article/view/126>
4. Marín R, Pujol FH, Sobrevia L, Rojas D. SARS- CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* [Internet] 1 de marzo de 2022[citado el 31 de agosto de 2022] ;1868(3):166321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8668602/>
5. CDC. Developing COVID-19 Vaccines.[Internet] July 20,2022. [Cited September 30,2022]., disponible en: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/distributing/steps-ensure-safety.html?s\\_cid=11700:fda%20covid%20vaccine:sem.ga:p:RG:GM:gen:PTN:FY22](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/distributing/steps-ensure-safety.html?s_cid=11700:fda%20covid%20vaccine:sem.ga:p:RG:GM:gen:PTN:FY22)
6. CDC. Clasificación y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2.[Internet] 26 de abril de 2022; [citado 22 de julio de 2022]., disponible en: [https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor\\_1632158885160](https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632158885160)
7. Bakhshandeh B, Jahanafrooz Z, Abbasi A, Goli MB, Sadeghi M, Mottaqi MS, Zamani M. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. *Microb Pathog.*[Internet] 2021 May; [Cited 2022 September 30]154:104831. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7955574/>
8. CDC. Información para entender cómo actúan las vacunas de ARNm contra el COVID-19.[Internet] 15 de julio de 2022.[citado el 6 de agosto de 2022]., disponible en: [https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html?s\\_cid=11349:vacunas%20arnm:sem.ga:p:RG:HM:gen:span:PTN:FY21](https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html?s_cid=11349:vacunas%20arnm:sem.ga:p:RG:HM:gen:span:PTN:FY21)
9. Peek LJ, Middaugh CR, Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* [Internet] 22 de mayo de 2008.[citado 13 de Agosto de 2022]; 60(8):915-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103321/>
10. CAS.American Chemical Society. Descripción de la nanotecnología empleada en las vacunas de la COVID-19. [Internet] 18 de febrero 2021; [Citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cas.org/es-es/resource/blog/understanding-nanotechnology-covid-19-vaccines>
11. ABC. Cure Vac desiste y abandona la posible comercialización de su vacuna contra el COVID-19. [Internet] 13 de octubre de 2021. [citado el 7 de agosto de 2022]., disponible en: [https://www.abc.es/sociedad/abci-curevac-desiste-y-abandona-posible-comercializacion-vacuna-contra-covid-19-202110131551\\_noticia.html](https://www.abc.es/sociedad/abci-curevac-desiste-y-abandona-posible-comercializacion-vacuna-contra-covid-19-202110131551_noticia.html)
12. Comirnaty, INN-COVID-19 MRNA Vaccine) nucleoside-modified. Ficha técnica (Internet=[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_es.pdf)
13. CAS. American Chemical Society. Ingredientes de las vacunas de la COVID para niños menores de 5 años . [Internet] Febrero 2022.[Citado 6 de agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cas.org/es-es/resources/blog/covid-vaccine-ingredients>
14. Spikevax. INN-elasomeran. Ficha técnica o resumen de las características del producto.[Internet] [citado el 7 de agosto de 2022]., disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf)
15. IsGlobal. Instituto de Salud Global Barcelona. Preguntas específicas sobre las vacunas de Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen y Novavax. [Internet] 23 de diciembre de 2021.[citado 22 de julio de 2022]., disponible en: <https://www.isglobal.org/eficacia-de-las-vacunas-covid-19-aprobadas#vacuna-pfizer-biontech>
16. Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA- 1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N Engl J Med* [Internet] January 13, 2022 [citado 4 de septiembre de 2022]; 386:105-115. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115463>

17. CDC. Actualización mensual sobre la eficacia de la vacuna contra el COVID-19. [Internet] 25 de agosto 2022 [citado 4 de septiembre de 2022]., disponible en: <https://espanol.covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccine-effectiveness>
18. Wang L, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Comparison of mRNA-1273 and BNT162b2 Vaccines on Breakthrough SARS-CoV-2 Infections, Hospitalizations, and Death During the Delta-Predominant Period. JAMA [Internet] January 20,2022. [citado 29 September, 2022];327(7):678–680. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788408>
19. Wallace M, Moulia D, Blain AE, Ricketts EK, Minhaj FS, Link-Gelles R, Curran KG, Hadler SC and cols. The Advisory Committee on Immunization Practices' Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine in Adults Aged ≥18 Years and Considerations for Extended Intervals for Administration of Primary Series Doses of mRNA COVID-19 Vaccines – MMWR [Internet] Mar 18 2022 [citado September 4 2022];71(11):416-421. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942305/>
20. CDC. Moderna COVID-19 Vaccine for Children who Transition from a Younger to Older Age Group. [Internet] 23 Jun. 2022. [Citado 29 septiembre 2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/Moderna-Child-Age-Transition-508.pdf>
21. CDC. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Children who Transition from a Younger to Older Age Group. [Internet] 22 Agus 2022. [Citado 29 septiembre 2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/Pfizer-Child-Age-Transition-508.pdf>
22. CDC. Oliver S. ACIP Meeting May 19,2022. Updates to the Evidence to Recommendation Framework: Pfizer-BioNTech COVID-19 booster in children aged 5-11 years.[Internet] May 19,2022.[Cited Sep. 29,2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-05-19/06-covid-oliver-508.pdf>
23. FDA. U.S. FOOD/ DRUG. NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals. [Internet] March 29, 2022 [Cited May 5, 2022]., disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>
24. CDC. Mantenerse al día con las vacunas contra el COVID-19, incluidas las dosis de refuerzo. [Internet] Sep. 2, 2022.[Cited Sep. 4, 2022]., disponible en: [https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%252F%252Fwww.cdc.gov%252Fcoronavirus%252F2019-ncov%252Fvaccines%252Frecommendations%252Fchildren-teens.html](https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html?CDC_AA_refVal=https%3A%252F%252Fwww.cdc.gov%252Fcoronavirus%252F2019-ncov%252Fvaccines%252Frecommendations%252Fchildren-teens.html)
25. FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals.[Internet] March 29,2022. [Citado marzo 30,2022]., disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>
26. CDC. Los CDC recomiendan el refuerzo de Pfizer a los 5 meses, dosis primaria adicional para ciertos niños inmunocomprometidos. [Internet] 4 de enero 2022. [Citado 5 de enero 2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0104-Pfizer-Booster.html>
27. To the editor. Effectiveness of Homologous and Heterologous Covid-19 Boosters against Omicron. NEngl J Med. [Internet] June 23, 2022.[Cited Sep 4, 2022]; 386:2433-2435. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2203165>
28. Natarajan K, Prasad N, Dascomb K, Irving SA, Yang DH, Gaglani M, and col. Effectiveness of Homologous and Heterologous COVID-19 Booster Doses Following 1 Ad.26.COVS.2 (Janssen [Johnson & Johnson]) Vaccine Dose Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults – MMWR Morb Mortal Wkly Rep.[Internet] 2022 Apr 1.[Cited Sep 4, 2022];71(13):495-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358170/>
29. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, Rostad CA, Martin JM. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med.[Internet] Mar 17, 2022. [Cited Sep. 4 2022];386(11):1046-1057.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8820244/>
30. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med. [Internet] Marc 17, 2022. [Cited Sep. 30,2022 ;386(11):1046-1057. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116414?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116414?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
31. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COVS.2 Priming. N Engl J Med.[Internet] March 10, 2022, [Citado Sep. 29,2022];386(10):951-963. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116747?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116747?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
32. Baden L; El Sahly H; Essink B; Kotloff K; Frey S; Novak R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. [Internet] February 4, 2021. [Cited Sep. 30,2022; 384:403-416. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389#article\\_citing\\_articles](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389#article_citing_articles)
33. Mayr FB, Talisa VB, Shaikh O, Yende S, Butt AA. Effectiveness of Homologous or Heterologous Covid-19 Boosters in Veterans. N Engl J Med. [Internet] Apr 7, 2022;[Cited September 30,2022] ; 386(14):1375-1377. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139265/>
34. CDC. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. [Internet] January 28, 2022. [Cited September 30,2022]., disponible en: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e3.htm?s\\_cid=mm7104e3\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e3.htm?s_cid=mm7104e3_w)
35. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. Cell. NLM [Internet] 2022 Feb 6 3;[Cited 2022 September 30]; 185(3):457-466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8733787/>
36. Bajema KL, Dahl RM, Evener SL, Prill MM, Rodriguez-Barradas MC, Marconi VC, et al. Comparative Effectiveness and Antibody Responses to Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines among Hospitalized Veterans - Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1-September 30, 2021.NLM [Internet], 2021 Dec 10; [Cited 2022 September 30]; 70(49):1700-1705. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8659185/>
37. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, Ginde AA, Douin DJ,

- Olson SM, et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March-July 2021. NLM [Internet] 2021 Aug 27; [Cited 2022 Sep 30]; 70(34):1156-1162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8389395/>
38. CDC. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination — PCORnet, MMWR Morb Mortal Wkly Rep.[Internet]April 8, 2022. [Cited Sep 4, 2022]; 71(14): 517-523.Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7114e1.htm>
39. Chen C, Fu F, Ding L, Fang J, Xiao J. Booster dose of COVID-19 mRNA vaccine does not increase risks of myocarditis and pericarditis compared with primary vaccination: New insights from the vaccine adverse event reporting system. Front Immunol.[ Internet] 2022 Sep 12;[Cited 2022 October 1]; 13:938322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9510366/>
40. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. NLM [Internet] 2021 Jul 9;[Cited 2022 October 1].; 70(27):977-982. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8312754/>
41. OPS.OMS. consolidated regional and global information on adverse events following immunization (AEFI) against COVID-19 and other updates. Thirty-seventh report. [Internet] July 7, 2022.[Cited Sep 4, 2022]. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/62f695e3330b6899d2b674105.pdf>

# HISTORIOGRAFÍA DE LOS HOSPITALES PRIMIGENIOS DE VALENCIA, SUS PEDIATRAS Y LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO

Laddy Casanova de Escalona

Recibido: 15/07/2022  
Aceptado: 15/08/2022**RESUMEN**

El presente trabajo tiene como finalidad relatar la historia de la fundación de primigenios hospitales en Valencia y el ejercicio de la medicina entre los siglos XV - XXI. Metodología: Se investigó en textos, documentos y entrevistas la secuencia de un proceso histórico, de las actividades cumplidas por médicos en Carabobo. En 1422 la medicina se concebía con características, mágico-religiosas y empírica donde piaches, curanderos, y barberos, sin estudios, la ejercieron hasta el siglo XVI. Luego médicos cirujanos de guerra, connacionales y extranjeros intentaron mejorar el ejercicio. El Emperador Carlos I, de España, en 1541 decretó la creación de hospitales en América; edificándose en 1670 el Hospital San Antonio de Padua, años después (1874) le cambian el nombre por Hospital de Caridad, por Decreto del General Guzmán Blanco. En 1890 se creó La Clínica de los Niños pobres. En 1897 se funda el Hospital Civil y en 1898 el hospital San Roque. El Hospital Central de Valencia, se construye durante el gobierno del presidente López Contreras, y los niños eran atendidos por médicos generales. Fue inaugurado en 1949 y se envió a un grupo de médicos a especializarse en el extranjero, y trajeron médicos de otras latitudes para ejercer y formar especialistas. Es larga la lista de médicos que atendieron a la infancia en Valencia desde principios del siglo XIX, y numerosos los pediatras que desde finales del siglo XIX y hasta el XXI, ejercieron la pediatría y formaron los pediatras que el país requería. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 59 - 65*

**Palabras clave:** Historia, Hospitales de Valencia, Médicos generales, pediatras

## VALENCIA'S ORIGINAL HOSPITALS, THEIR PEDIATRICIANS AND THE UNIVERSITY OF CARABOBO, VENEZUELA

**SUMMARY**

The purpose of this paper is to recount the history of the foundation of hospitals in Valencia and the practice of pediatric medicine between the XV and XXI centuries. Methodology: It was investigated in texts, documents, and interviews the sequence of a historical process, of the activities carried out by doctors in Carabobo. In 1422, medicine was conceived with magical-religious and empirical characteristics where piaches, healers, and barbers, without studies, practiced it until the 16th century. Then war surgeons, compatriots and foreigners tried to improve the practice. Emperor Carlos I of Spain, in 1541, decreed the creation of hospitals in America; the San Antonio de Padua Hospital was built in 1670, years later (1874) they changed its name to Hospital la Caridad, by Decree of General Guzmán Blanco. In 1890 the Clinic for Poor Children was created. In 1897 the Civil Hospital was founded and in 1898 the San Roque hospital. The Central Hospital of Valencia was built during the government of President López Contreras, and the children were cared for by general practitioners. It was inaugurated in 1949 and a group of doctors was sent abroad to specialize, and they brought doctors from other latitudes to practice and train specialists. The list of doctors who attended children in Valencia since the beginning of the 19th century is long, and there are many pediatricians who, from the end of the 19th century to the 21st, practiced pediatrics and trained the pediatricians that the country required. *Arch Venez Puer Ped 2022; 85 (2): 59 - 65*

**Keywords:** History, Valencia Hospitals, General Practitioners, Pediatrician

**INTRODUCCIÓN**

Escribir la memoria documental de la Pediatría en Carabobo, es un reto que nos ubica en el devenir de una verdad relatada por fragmentos en nuestra historia, que deben relacionarse en el tiempo, para conocer la realidad histórica en el estado. A los fines de analizar los cambios de la Medicina, en particular la pediátrica desde hace más de cinco siglos, impacta por las transiciones que se han dado. La medicina que se ejercía hasta 1422 (siglo XV) era tan antigua como la humanidad, basada en características mágico-religiosas, empírica, arcaica, desarrollada en el antiguo Egipto e Imperios griego, romano, mesopotámico, hindú y chino donde santos y

piaches que eran a la vez curanderos, chamanes, yerbateros y barberos sin formación médica, la ejercían. Así se mantuvo casi hasta el siglo XVI, cuando en otras latitudes se iniciaron estudios preventivos y curativos de los enfermos, a nivel universitario (1).

En las guerras de Independencia participaron médicos nativos y extranjeros que luchaban y atendían heridos, en los campos de batalla, donde intervinieron connacionales como los Dres. Carlos Arvelo, Vicente Salías, Juan Sánchez, Narciso Morales, José Manzo, Juan Flores, José Liceaga, Nicomedes Urbina, entre doscientos diez médicos que participaron en el bando patriota, y en el realista se recuerda a Nieto Samaniego. También participaron médicos extranjeros como Richard Murphy, William Porter, Stephen Macdavit, Jacob Vale, Eduardo Finley, cirujanos de guerra. En los siglos XIX y XX, se fortaleció la asistencia con el advenimiento de médicos con mejor formación (2). Hasta avanzado el siglo XX las labores pediátricas constituían parte normal e inevitable del ejercicio de la medicina general.

La Dra. Ramos (3) revisando las primeras publicaciones

Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Jubilada del Departamento de Pediatría, Universidad de Carabobo. Pediatra Infectólogo.  
Centro Médico Guerra Méndez, Valencia, Estado Carabobo;  
ORCID: 0000-0001-8447-2790; lcasanova01@hotmail.com

Autor corresponsal: Laddy Casanova de Escalona.  
Celular: 0414 4254399 / Correo electrónico: lcasanova01@hotmail.com

médicas científicas a nivel nacional, plantea el surgimiento de la pediatría como especialidad en tres periodos evidenciados en periódicos científicos de la época; el surgimiento de un nuevo campo de estudio o una nueva especialidad, donde se comentaba la labor de instituciones como el Asilo de Huérfanos de Caracas, (1878) y la consulta de Niños Pobres por los Dres. J. M. de los Ríos y Manuel Velásquez, a quienes se les atribuye la apertura de consultas infantiles. Los estudios de esos documentos bibliográficos le permitieron conocer: diagnósticos, etiología, causas de muerte, enfermedades y tratamiento. Esta data revela que padecían enfermedades como el Mocezuolo, Anemia, Parasitosis intestinales, Tosferina, Sarampión, Tuberculosis, Varicela, Sífilis y Diarrea que complicaban a los niños pobres, desamparados y expósitos, en el siglo XIX, recomendando estudiarlos con una concepción científica, social y filosófica diferente a la del adulto. Los médicos coloniales y Obstetras fueron los más afines a la atención de niños (3).

### HOSPITAL REAL DE VALENCIA

En 1541 el Emperador Carlos I de España (1500-58), ordena a las Autoridades Eclesiásticas por decreto mediante la Real Cédula (1541) crear hospitales en todos los pueblos indígenas en sus posesiones en América, para atender a pobres, enfermos y ejercer la caridad cristiana siendo el primero en Valencia, entre la calle Real y la Avenida Beneficencia (4).

En 1670 (s.XVII), se construyó el Hospital Real de Valencia o San Antonio de Padua, en plenas epidemias de TBC, Paludismo y Fiebre Amarilla. En 1778 fue el único hospital hasta el siglo XVIII, dirigido por autoridades eclesiásticas, actualmente la Casa de la Estrella, institución pionera, en los estudios médicos del Colegio Nacional de Carabobo. En Venezuela preveía la insalubridad, las epidemias y no existía personal sanitario capacitado, coincidiendo esto, con el arribo de médicos extranjeros procedentes de Europa. En 1762 llegó el Dr. Lorenzo Campins y Ballester, quien fue designado primer Protomédico de Caracas, y fundador de la enseñanza médica en Venezuela.

### LA EXPERIENCIA DE BALMIS

Campins y Ballester fue la figura más prominente de la medicina en el siglo XVIII, creó la Cátedra Prima de Medicina concedida a través de una Real Cédula, otorgada por Carlos III, marcando un hito en la Historia de la Medicina, al dictar la clase inaugural el 10 de octubre del año 1763 (5-7).

orona española organizó una expedición filantrópica en dirección a Hispano-América, con la finalidad de salvar los súbditos del Rey Carlos IV, preocupado por los niños de la América Española y Filipinas. Fue trascendental la decisión del Dr. Francisco Balmis de traer la vacuna contra la Viruela, hasta América, siendo la primera expedición sanitaria internacional en el siglo XIX con médicos, ayudantes y enfermeros, de ellos Isabel Zandal se encargó de pasar el contenido de la

lesión inoculada de un niño a otro, cada 10 días, durante la travesía (1803-1806). Zarpó de La Coruña, hacia Islas Canarias, Tenerife, y Puerto Rico, arribando en marzo de 1804. Allí deciden continuar hacia Puerto Cabello, donde se dividieron en tres grupos: uno salió hacia La Guaira dirigido por Pastor Grajales, otra permaneció en Puerto Cabello con José Salvany Lleopart y la tercera con Balmis se dirigió a Caracas (8-11). Fue el primer programa preventivo de vacunación contra la viruela. Sánchez la describe como una Campaña epidemiológica para erradicar una enfermedad, equiparable a las campañas de vacunación del siglo XX contra la Tuberculosis, Poliomieltis y Viruela (12).

Entre 1852-68 al cólera se sumaban brotes de fiebre amarilla, en una época donde las enfermedades infectocontagiosas menguaban la población y afectaban a la mitad de los niños, quienes no sobrevivían a la infancia. A finales del s. XIX algunos médicos de Caracas y la provincia se trasladaron a Europa a estudiar, para al regresar aplicar los conocimientos y avances tecnológicos (13). Las epidemias y la falta de higiene producían una alta mortalidad general, infantil y materna, tanto que Frydmsberg en 1878 estimó la mortalidad en Venezuela en 461,35 por cada 1000 niños, es decir la mitad fallecían antes de los 5 años, sin sumar el subregistro (14). La Universidad de Caracas, emitió en 1885, la disposición de crear la Cátedra Enfermedades de los Niños (15).

Los profesores que iniciaron la formación de los médicos de la Provincia de Valencia fueron: Francisco Goicochea, Juan Sandoval, Federico Villalobos, José Méndez, Napoleón Araujo, Federico Carvajal, Gabriel Castrillo, Lisandro Lecuna y Rafael Guerra M; ejercían una medicina práctica atendiendo adultos y niños. En 1892, los estudios se elevan a Categoría Universitaria, al crear la Universidad de Valencia cuyo Rector fue el Dr. Alejo Zuloaga. Esta institución funcionó durante 12 años, mejoró el nivel educativo y formó profesionales que aportaron progreso a la población, entre los egresados figuran: Pedro Celis, Rafael Soto, Luis Lizarraga, Carlos Sanda, Guillermo Barreto, Miguel Paszqués, Hilario Malpica, Jesús Arcay (16), El golpe militar contra Rómulo Gallegos (1948) y la instauración de la dictadura por Pérez Jiménez (1952-58) produjo un nuevo revés en la educación superior pública, al cerrar la Universidad hasta 1958 (17).

### HOSPITAL SAN ANTONIO DE PADUA

En 1664 (s. XVII), se inició la construcción de lo que hoy es, el más antiguo edificio de la ciudad, ese año el Sr. Gaspar Matute funda el Hospital San Antonio de Padua, construido por los españoles y terminado a mediados del s. XVIII, entre las calles Real (actual Colombia) y la Avenida Beneficencia (Soublette), vecina al almacén la Estrella Roja, de donde tomó su nombre "La casa de la Estrella". Edificada por el Obispo Baños y Sotomayor, fue el primer Hospital de la Provincia, constaba de una Capilla, y reprodujo el modelo colonial hispanoamericano conforme al Sacro Concilio de Trento y Leyes de Indias (17). Dependía de la Iglesia y existe

constancia de su construcción desde la visita del obispo Fray Francisco del Rincón a la ciudad, en 1715, único centro asistencial hasta finales del s. XIX. Lo administraba un mayordomo quien designaba al médico, entre quienes ejercieron la mayordomía citan a Luis Rodríguez de Guzmán, Antonio Landaeta y Luis Windevoxhel; este último ejerció el cargo hasta finales del s. XVIII. Era necesario que los pacientes fuesen pobres, nativos de la ciudad y que no fuesen esclavos, ni leprosos (18).

A finales del s. XVIII y principios del XIX, se perfilaba como institución asesora de la salud de la población, donde se regía la formación, ejercicio y sanciones de médicos graduados, latinos o físicos (tenían educación formal galénica) para diferenciarlos de los que no poseían estudios formales para actuar como médicos, como los algebristas (romancistas y barberos), y se creó la Junta de Vacuna, ambos ancestros administrativos de la salubridad. Los médicos fueron: Diego Pereira en 1795, Juan Sabeuny, Mateo Saubens y Pedro de Deo, quien sustituyó a Saubens en sus funciones (18).

Este hospital se utilizó para fines distintos en varias ocasiones hasta nuestros días, estuvo abandonado durante la Guerra de Independencia de Venezuela, fue sede del primer Congreso de la República, sesionó en el patio de la casa entre marzo y abril de 1812, por los daños causados por el terremoto, clausuró sus sesiones ante la amenaza de las tropas de Monteverde, Valencia fue Capital de Venezuela en 1812, cuando los poderes públicos del Gobierno provisional se trasladaron allí, durante la guerra. Sede del cuartel de tropas y Hospital de Sangre, durante la invasión realista de Monteverde. Volvió a prestar servicios hospitalarios cuando el movimiento separatista desvinculó a Venezuela de Colombia, en 1821 (17).

### HOSPITAL DE CARIDAD

Los decretos de Guzmán Blanco en 1874 conllevaron profundos cambios en la administración de los hospitales y el San Antonio de Padua pasó a depender del Consejo Municipal del distrito, cambiando su denominación a “Hospital de Caridad”, término que venía utilizándose desde 1768, cuando el teniente Antonio Manzano hacía referencia a él, como tal. En 1874 comenzó a funcionar oficialmente, con ese nombre y desde 1852 los estudiantes de los últimos años cursaban allí, Medicina. El Dr. José Zárraga recogió una intervención realizada en ese hospital en un folleto titulado “Lecciones de Clínica Quirúrgica” dedicado a estudiantes del Colegio Nacional relativo a un paciente intervenido en 1856, bajo anestesia clorofórmica (18). Las cirugías eran frecuentes, en presencia de estudiantes y aumentaron con la apertura de la Universidad, en 1892-93. Los profesores de Medicina dictaban conferencias semanales, entre ellos: Manuel Zuloaga, Luis Pérez Carreño, Manuel Quintana, José Revenga, Medardo Medina, Diego Plaza, Atilano Vizcarrondo, Virgilio González, Virgilio Herrera, Manuel Fonseca, Eduardo Celis, Miguel Pasquéz y Manuel Cárdenas

y sobresalieron los estudiantes: Carlos Sanda, Rafael Guerra, Rafael Iturriza, Faustino Figueredo y Lorenzo Araujo (18).

El Profesor Iván Hurtado [en Mandry (18)] en su investigación “Valencia. Política. Positivismo y Religión”, cita que a finales del s. XIX e inicios del XX destacó la importancia de la Revista Médica del Hospital de Caridad, considerada y declarada de utilidad pública por decreto del presidente del estado, en 1893. El realizó el hallazgo de dos ediciones de la Revista Médico-Quirúrgica de Carabobo, en la Biblioteca Tulio Febres de Mérida correspondientes a diciembre 1893 y enero 1894, evidencias del movimiento científico intensificado, por la creación de la Universidad de Valencia (18).

Este hospital fue perdiendo importancia y se agrava cuando Cipriano Castro cerró la Universidad, continuando su declinación hasta su cierre en la primera década del s. XX, cuando se creó el Hospital Civil. El curso histórico de la Casa de la Estrella nos revela que en 1833 fue sede del Colegio Nacional de Valencia, en 1936 Casa del Niño, inicialmente la Maternidad y en la década de 1970 Hospital Oncológico. Esta edificación fue salvada por la acción del Centro de Historia de Carabobo, quien logró su clasificación como “Monumento Nacional”, procediendo a su restauración (18).

En 1908 se decretó la construcción del Hospital de Maternidad y Niños, en la calle Páez, inaugurado en 1936, prestó servicios docente-asistenciales hasta la apertura del Hospital Civil, cuando se clausuró y destinó a ser Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño 1949 - 1982.

### HOSPITAL CIVIL

En 1895, la Asamblea Legislativa decretó construir el Hospital Civil, con capacidad para 200 enfermos en una explanada conocida como el Hemiciclo, terreno donado por la Municipalidad de Valencia entre las calles Cantaura y Escalona. Se firmó el contrato de construcción con la Empresa Torres de la Ville y Compañía; comenzando los trabajos en 1896 (18). Se inauguró en 1897, coincidiendo con la epidemia de viruela (1898) siendo destinado como hospital para su control ante la magnitud de la tragedia que se vivía en Valencia, cerró los ingresos a otras patologías y prestó servicio al público al finalizar la epidemia. El control de la epidemia se debió al personal de médicos y paramédicos dirigidos por el Dr. Luis Pérez Carreño, director del Hospital y de la Campaña contra la Viruela. Ese hospital fue el resultado de la necesidad del gremio médico, ante las insuficientes salas del Hospital de Caridad, siendo sus promotores los doctores Luis Pérez Carreño, Atilano Vizcarrondo y Manuel Quintana. Gobernaba el General José Mora, quien se adhirió al proyecto de construcción (19). En la revista “El Cojo Ilustrado” N°120 se ven fotografías de la construcción (20).

Estaba dotado de una hermosa fachada, grandes salas, Pabellón de Cirugía, Capilla, Farmacia, Rayos X, Maternidad, Otorrinolaringología y otros. Lo administraron las Hermanas de San José de Tarbes, hasta su clausura. Allí trabajaron Luis Pérez Carreño, Atilano Vizcarrondo, Manuel Quintana,

Alfredo Celis, Rafael Guerra, Francisco Romero, Luis Araujo, Lorenzo Araujo, Víctor Yéspica, Manuel García, Luis Correa, Julio Reyes, Víctor Guada. Existían dos especialidades: Otorrinolaringología dirigida por Alfredo Celis y Emilio Ramos y Cardiología por Manuel Arcay, atendiendo adultos y niños, funcionó hasta 1949. Fue “Hospital Universitario” con departamentos para protección y amparo de enfermos pobres; de hospital general pasó a servir como Antituberculoso, donde se practicaron las primeras toracoplastias parciales en Carabobo y estuvo activo hasta 1954, cuando fue demolido y en su terreno se edificó el Palacio de Justicia (19).

### CLÍNICA DE LOS NIÑOS POBRES

Posterior al año 1890, los doctores Rafael Guerra Méndez, Alejo Zuloaga, Luis Pérez Carreño, Manuel Quintana y el dentista Luis Cotton, establecieron la Clínica de los Niños Pobres de Valencia, en la esquina de San Francisco, donde atendieron niños y adultos iniciando una labor científica y humanitaria extraordinaria. Sus reuniones fueron centro de discusiones médicas donde surgieron espacios para actividades académicas, científicas y publicaciones. Mejoró la educación popular con publicaciones en periódicos y panfletos informando sobre las epidemias (21,22). El Dr. Laureano Villanueva, designó una Junta que elaboró el reglamento de vacunación publicado en “Vacuna y Viruela en Valencia” donde trabajaron los doctores Pérez Carreño, Figueredo, Vizcarrondo, Araujo y Guerra. Allí se vacunaron niños y adultos y fue demolida en 1955; hubo otros dos centros de vacunación en La Candelaria y Santa Rosa donde trabajó el Dr. Eudoro López (23).

### HOSPITAL SAN ROQUE

Durante la epidemia de Viruela se edificó el hospital San Roque, al pie del cerro la Guacamaya, inaugurado en 1898 y el Dr. José Alvizu fungió de director, esa institución fue derribada al extinguirse la epidemia. Simultáneamente la Cámara de Comercio de Valencia promovió la creación del Instituto de Vacunación Carabobo, dirigida por el Dr. José O’Daly, farmacéuta, donde se elaboró el primer lote de vacunas distribuidas entre los médicos estatales quienes vacunaron más de 20.000 personas, controlando la epidemia en 7 meses (24).

En el trienio 1908-10, Rafael Guerra Méndez presentó un estudio de la mortalidad, salubridad y prestación de servicios médicos en la jurisdicción del estado, donde evaluó índices de natalidad y mortalidad; con una morbilidad por Paludismo de 1366 enfermos y más de 800 defunciones. En 1908 la mortalidad por tétanos fue de 593 casos, de ellos más de 300 eran niños. En 1908 había 27 médicos en Carabobo (25).

### HOSPITAL CENTRAL

En 1940 se gesta en Valencia un movimiento para la construcción de un nuevo hospital, incentivado por el inicio de las actividades en la Universidad de Valencia; durante el gobierno del presidente Eleazar López Contreras, se construyó al

suroeste de la ciudad por el MSAS, quien le dio carácter de Hospital Zonal y denominó Hospital Central de Valencia. Fue puesto en servicio en 1949 y en sus espacios está el Hospital de Niños (26). Se inauguró durante el gobierno del General Pérez Jiménez, constaba de un ala privada, la cual cierra en 1968, por decreto gubernamental durante el gobierno de Rafael Caldera (27).

Un hombre cuidadoso vigilaba el desarrollo del Hospital, el Dr. Leopoldo García Maldonado, jefe del Instituto de Hospitales (MSAS), quería hacer de él, un modelo para el resto de los hospitales, por lo cual comenzó a buscar médicos y enfermeras especializados en la Alemania de la posguerra. Ese centro comenzaba su labor médica en medio de condiciones muy favorables, era la mejor Clínica de Valencia. Designaron director al Dr. Hermenegildo García quien falleció antes de iniciar sus funciones y en su lugar nombraron al Dr. José Luschinger; con su apertura se da un hecho crucial para la medicina carabobeña, ya que se planificó para desarrollar especialidades médicas (28). Mientras se construía, muchos médicos nativos fueron al extranjero para formarse como especialistas, en Argentina: José Mazziotta, Anestesiología, José Arenas: Gastroenterología, Néstor García: Oftalmología, Arturo Hurtado y Oscar Perdomo: Radiología, Fernando Aguilera: Dermatología; Alemania: Guillermo Mujica: Anatomía Patológica, Francisco Martínez: Medicina Interna en Hamburgo, y a España: José Luis Fachin: Obstetricia (29, 30).

Desde 1949 y especialmente después de 1958 (s. XX) la formación de especialistas era una realidad, muchos fueron al extranjero, en busca de nuevos conocimientos y técnicas, para aplicarlas al regresar y profesionales de otras latitudes vinieron al país, para aportar su experiencia y ampliar el alcance de los servicios prestados: Karl Brass (Anatomopatólogo), Félix Frey (Traumatología), Henrich Berning (Clínico-nutrólogo), Alberto Meckel (Laboratorio e Investigador), Víctor Zamorani y Zoldan Gulascy, Pediatría (29).

EL HCV es un complejo hospitalario compuesto por una serie de edificios que, con la reapertura de la UC en 1958, se constituyó en Hospital Universitario y en 1980 como justo homenaje al Dr. Enrique Tejera Guevara, se cambió el nombre por “Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera” (28).

Antes de 1936 la pediatría no era una especialidad reconocida en Venezuela; en Valencia como en casi todo el territorio nacional, era ejercida durante la década de los años 40 del s. XX, por médicos generales que atendían a los niños. A partir de 1949 comenzaron a formarse especialistas en diferentes áreas del conocimiento a nivel nacional, entre ellos la Pediatría; se inició con Residencias Asistenciales, de dos años de duración, aunadas a un curso de Puericultura. Estas pasaron a ser Residencias Asistenciales Programadas, ingresando por Concurso de Oposición. Entre 1936 y 1958 los programas eran liderados por el MSAS, quien otorgaba una credencial y el Colegio de Médicos local les reconocía como Especialistas en Pediatría. En 1950 se abren en Caracas cursos de especia-

lización en Pediatría en la UCV, otorgándoles reconocimiento universitario de dos años de duración y a partir de 1973, se exigió un mínimo de 3 años.

### **HOSPITAL “DR. JOSÉ ORTEGA DURÁN”**

El Hospital “Dr. José Ortega Durán”, antigua Colonia Psiquiátrica de Bárbula fue construido y fundado en 1951, considerado una de las mejores colonias psiquiátricas en Latinoamérica; la atención desmejoró y fue intervenido en 1991 por el MSAS (26).

En 1994 se inició la reestructuración para un nuevo modelo de atención de la salud en Carabobo y en 1995 se creó la Fundación Instituto Carabobeño para la Salud (INSALUD), produciéndose la regionalización de la Salud. En el año 2000 se firmó un convenio INSALUD-UC, ratificado en el 2002 por el MSAS, en el cual casi todos los pabellones adscritos al Hospital Dr. José Ortega Durán fueron dados en comodato a la UC, por el lapso de 50 años (26).

### **EVOLUCIÓN DE LOS ESTUDIOS MÉDICOS**

La Pediatría abrió su espacio en la Ciencia como especialidad, había muchas instituciones que ya existían en Caracas y en la Provincia, que subsistían gracias a la Filantropía, la Caridad y la Ciencia en Hospicios, Casas de Socorro, Clínicas de Niños Pobres y otros (30). Estos son algunos de los nombres que se les daba inspiradas y sostenidas por la caridad cristiana, benefactores y filántropos, comprometidos en atender niños pobres, enfermos, huérfanos o abandonados (31). En 1936 entran en escena en Caracas, los precursores de la Pediatría moderna venezolana y se crean instituciones gubernamentales: el MSAS, División de Higiene Materno-Infantil, Servicio Nacional de Puericultura y Pediatría, Consejo Venezolano del Niño, Instituto Nacional de Puericultura (1938), Hospital Municipal de Niños de Pirineos (1936) denominado José M. de los Ríos en 1943 (32,33.) En 1935 Lya Imber siendo estudiante, guiada por el Dr. Gustavo H. Machado realizó consulta de niños en un dispensario de la parroquia San Juan (34).

### **APERTURA DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

En 1958 la Junta de Gobierno, la revive después de una esforzada lucha de los ciudadanos: Monseñor Gregorio Adam, Alfredo Celis, José Hernández, Salvador Feo La Cruz, Esther Lissot, Darío Hoffman, entre otros, por la reapertura de la UC (35). Había permanecido cerrada 54 años, hasta que la Junta presidida por Wolfgang Larrazábal, emitió el Decreto N°100 de reabrir la, el acto tuvo lugar en el Teatro Municipal (36,37)

### **PROTAGONISTAS DE LA ATENCIÓN MÉDICA, EN VALENCIA, SIGLOS XIX Y XX**

Carabobo ha contado con ciudadanos ejemplares quienes trabajaron para adultos y niños desde mediados del siglo XIX, como: José M. de Los Ríos, Atilano Vizcarrondo, Luis Pérez Carreño, Rafael Bellera, Jesús Arcay, Emiliano Azcúnes,

Miguel Pazqués, Rafael Iturriza, Lisandro Lecuna, Manuel Quintana, Rafael Guerra, Napoleón Araujo, Luis Cotton, Enrique Tejera, Manuel Barreto, Manuel Arcay, Manuel García, Armando Arcay, Alfredo Celis, Fabián Díaz, Francisco Molina, Simón Arocha, Carlos Arvelo, Víctor Zamorani, Zoldan Gulascy, quienes marcaron la historia, entre esos siglos.

### **PRIMEROS PEDIATRAS DE VALENCIA EN LA SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XX**

Jorge Lizarraga, Miguel Franco, Ali del Valle, Luis Guada, Carlos Cossé, Otto Malpica, Luis Izaguirre, Abelardo Yépez, Carlos Correa, Luis Rodríguez, Efraín Graffe, Gabriel Suárez, Francisco Rada, Rita Urbina, Gustavo Arcay, Alberto Pérez, Lilia Magallanes, Luis Ramos, Gladys Carmona, Jesús Meza, Isaac Farache.

### **CREACIÓN DEL HOSPITAL DE NIÑOS**

En 1952, dos años después de construido el HCV, según información aportada por la Dra. Gladys Carmona, el Dr. Lizarraga en un encuentro con Carlos y Margarita Stelling les solicitó ayuda, para la construcción del Hospital de Niños, lo cual se hizo realidad. El Dr. Lizarraga fue su fundador y primer director (38) y en 1958 apoyó la reapertura de la Universidad de Carabobo, el reinicio de los estudios médicos y las pasantías de estudiantes de pregrado en ese Hospital, dirigidos por profesores de la UC, desde 1961 (36) y se crearon las Residencias Asistenciales Programadas. En 1972 este excelso pediatra, pionero de la Pediatría en Valencia, fue honrado al designar con su nombre el Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizarraga”, inmortalizando su legado a favor de la infancia carabobeña.

El Dr. Arocha P. (36) refiere que, en septiembre de 1961, médicos venezolanos de la UC asumieron las Jefaturas de Cátedra, entre ellos la Dra. Rita Urbina, primera jefe de la Cátedra de Pediatría (37). La alianza estratégica HCV-UC, ha permitido egresar numerosas promociones de Médicos: Especialistas, Magister y Doctores. La Dra. Ramos (38) menciona en su obra a pediatras símbolos de la pediatría moderna: Jorge Lizarraga, Luis Guada, Otto Malpica, Luis Rodríguez, Luis Izaguirre, Gabriel Suárez, Francisco Rada, Luis Ramos, Efraín Graffe, Rita Urbina, Jesús Meza, Gladys Carmona, Alberto Pérez, Isaac Farache, Lilia Magallanes, Laddy Casanova, Gustavo Arcay, Mercedes Materán, Viamney Graffe, Gladys Febres, Olga Febres, Abelardo Yépez, Domingo Francheschi, Carmen Barráez, Mayela Illas, Luisa Jiménez, José Linares, Yaline Bethancourt, Oswaldo Guinand, Rafael Urbano, Rafael Chirinos, Bernardino Marvéz, Cruz Castro, Nelson Orta, José Moreno, y Jiver Morillo (38). A ellos sumo a Luis Rodríguez, Luis Izaguirre, Rafael Scovino, María Rapa, Luis Domínguez y Nuria Foj, entre otros.

### **POSGRADO DE PEDIATRIA EN EL HOSPITAL DR. JORGE LIZARRAGA**

La Dra. Rita Urbina en 1981 propuso elaborar un proyec-



to de Posgrado de Puericultura y Pediatría concluido en 1983, por Viamney Graffe, Olga Castillo y Laddy Casanova; fue presentado en los Consejos de Facultad, Superior de Posgrado, y Universitario de la UC, y aprobados en 1984. En 1985, el Dr. Francisco Rada dictó la clase inaugural, en presencia del Ciudadano Rector Gustavo Hidalgo, el Decano de la FCS Claudio Romano, el director del HCV Antonio Vespa, el Decano de Posgrado Alejandro Sué, el presidente del Colegio de Médicos Oswaldo Barrios, el presidente de la filial Carabobo-Cojedes SVPP: Abdelkrim Salomón y profesores del Departamento. Desde entonces la UC continúa formando pediatras para el país. Este programa fue aprobado en 1993, por el CNU (Gaceta oficial N°4596).

### AGRADECIMIENTO

A los Dres. José Francisco y Consuelo Ramos por el apoyo, colaboración y asesoría brindada.

### REFERENCIAS

- De Sousa FA, Briceño-Iragorry L. Historia de la Otorrinolaringología en Venezuela. En: Díaz B. A, López LE. editores. Colección Razetti. ANM. Caracas: Editorial Ateproca; 2018. (XXI). p: 372-381.
- Díaz FJ. "Dr. Guerra Méndez, 1942." Valencia: 1966 p: 8-12
- Ramos de Francisco C, Historia de la bibliografía pediátrica venezolana. Caracas: UCV. 1999: En: Ramos C, "Pediatría, Ciencia y Filantropía en las publicaciones científicas venezolanas del siglo XIX". Caracas: Rev Soc Venez Hist Med. 2005, Vol: 54 (1-2): 8-30.
- Sánchez SD. Hospitales Coloniales en Venezuela, El papel de la Iglesia. Cap.14. En: Anécdotas médicas en la Historia de Venezuela. Caracas; Fundación Empresas Polar; 2015; p. 69-71.
- Alegría C. Historia de la Medicina en Venezuela. "Dr. Lorenzo Campins y Ballester. Fundador de los estudios médicos en Venezuela, el 10-10-1763." 1974. [Internet] [Consultado el 2021-05-12]. Disponible en <https://es.m.wikipedia.org>
- Chacón Rodríguez D, Historia de la Medicina en Venezuela a través de protagonistas Cap. 4. El Dr. Lorenzo Campins y Ballester y el Tribunal del Protomedicato, Editorial Visita Médica C.A, Impreso por Pro-Offset S.A; Colombia: (s/f). p: 66-79.
- Briceño-Iragorry L. Lorenzo Campins y Ballester. En: Mini biografías de médicos venezolanos. en: Leopoldo Briceño-I L, Juan J. Puigbó, José E. López. Editorial Ateproca, C.A, Caracas. Venezuela, 2003. p: 3-4.
- Soyano A. Albores de la inmunología en Venezuela. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Centro de Medicina Experimental. Caracas. Rev. Soc Ven Hist Med. 2011; 60, p; 1-2.
- Portillo P. El Dr. Lorenzo Campins y Ballester y el Tribunal del Protomedicato. Cap 4. en: Chacón R David. Historia de la Medicina en Venezuela a través de sus protagonistas. Editorial Visita Médica C.A; Impreso por Pro-Offset S.A. Colombia. (s/f) p: 58-59.
- Castro J. La sorprendente historia del Dr. Balmis. Su expedición científica y humanitaria. [Consultado: el 2021/03/31]. Disponible en: <https://www.bing.com/search?pglt=41&q=julio+1.castropro-davinci.com> .
- Sánchez Silva J. Anécdotas médicas de la historia de Venezuela. La Viruela, La Expedición Balmis. Fundación Empresas Polar; Cap. 8. Caracas 2015. p: 45-46.
- Sánchez JD, Anécdotas médicas en la Historia de Venezuela El fundador de los estudios médicos en Venezuela. Cap 4. Fundación Empresas Polar; 2015. p: 29.
- Sequera Roa F, Hechos históricos y cambios determinantes en la evolución y desarrollo de la Medicina en la Provincia de Valencia, Estado Carabobo, siglo XIX, 2016; p: 22-31. (Tesis de grado para Título de Magister en Historia de Venezuela, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Educación, Valencia, 2016.
- Frydensberg A. (h). 1879. Higiene y Educación de la primera infancia (Resumen de las Memorias presentadas en el 1er Congreso de Sociedades Protectoras de la Infancia). Rouen, Francia. 1878. Caracas: Imp. La Margarita; 1879. En Ramos C, Historia de la Bibliografía Pediátrica Venezolana 1830-1908. Caracas: UCV/FHE. 1999. p: 159.
- Francisco J, Ramos de Francisco C. Entrevista Historia de la Pediatría en Venezuela. II parte. (Profesores UCV e Individuos de Número de la AVHM). Entrevistadora: Claudia De Oliveira, [Internet] [Consultado el 2022/08/31] Disponible en [https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_2585.pdf](https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_2585.pdf) . septiembre, 2004.
- Sabatino Hernández E, Blanco Vilariño RT. 50 Años (1964-2014) Memorias de la Primera Promoción de Médicos de la Universidad de Carabobo. Homenaje a los Profesores Fundadores. 2014. Impreso en Valencia. Venezuela, Edit. Talleres de publicaciones DE GAL, C.A; 2014. p: 13-21.
- Contreras BG. Muestras Coloniales de Carabobo, Editorial: Universidad de Carabobo. Dirección de Cultura. 1995. Valencia. Venezuela, Cap. La casa de la Estrella. 1995. p: 41-43.
- Mandry Llanos E. Algunos datos sobre el Hospital Primero de Valencia, Hospital San Antonio de Padua, Valencia: 2017. [Internet] [Consultado 2021/8/24]. Disponible en: <https://acade-historiacarabobo.blogspot.com/2011/08/algunos-datos-sobre-el-hospital-primero-de-valencia> .
- Ramos de Cabrera M. Hospital Civil. En: Reseña Histórica del desarrollo de las Ciencias Médicas, en Valencia. A través de la Obra "ARS MÉDICA. Editor M. Ramos, Editorial Corporación Bristol & Miller C.A, Valencia. 2003. p: 31-32.
- Revista "El Cojo Ilustrado. Ed. J.M. Herrera I, Número 120. Caracas. 1896. p: 935.
- Díaz F de J. Biografía del Dr. Rafael Guerra Méndez. Una vida ejemplar. Espejo de Profesionales. Edición CA; Esculapio. Editor del texto: Gonzalo Jiménez. Editorial Intenso Offset. 2007. p: 17, 18-19, 26, 31, 24, 27.
- Pérez Carreño L. Datos clínicos acerca de la vacuna y la Viruela. Tipolitografía Carabobeña; Valencia: 1898. (Reeditado por la Universidad de Carabobo, en 1966). p: 38-39.
- Téllez PP. El entorno hospitalario y los espacios de invasión en Valencia. En Historia de Carabobo. Manzo NT, ediciones de la Presidencia de la República de Venezuela. [Internet] [Consultado 2022/03/16]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/6742301/el-entorno-hospitalario-y-los-espacios-de-invasi-on-en-valencia> .
- Guerra Sagarzazu O, Guerra Cogorno M. Años muy difíciles para la Institución. En: Ensayo histórico Acerca del devenir histórico del Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez, sus médicos y el desarrollo de las especialidades quirúrgicas; desde su fundación hasta nuestros días. (1947-2004). Editor: Gonzalo Jiménez. Editorial: Intenso Offset- Grupo Intenso; CA. Esculapio; 2007. p: 21-22. (Servicio.bc.uc.ve.pdf )
- Mujica Sevilla G. En: Desde el Solar Valenciano Tomo: VI. Casos, cosas y casas de una ciudad venezolana, Valencia, 2008. Cap. Almuerzo y Tertulia en el Hospital Central (mitad del siglo XX). Valencia: Edit: Impresos Rápidos C.A; 2008. p: 99-102.
- Díaz F de J. Vida e Historia de la Medicina en la Provincia. 2º Tomo, Cap. XXX. El Hospital Central y la difusión de las es-

- pecialidades médicas. (Una tragedia inicial, p: 246) (José Luschinger p:246-247), (La hora de la siembra p:247-248). Ed. Patrocinada por el Colegio de Médicos del estado Carabobo, Editorial: Talleres Gráficos de París en América, S.A; Valencia: 1969. p: 245-248.
27. López JE, Martínez López F. En: Gómez G, Jaime, Briceño-I L, Rabi M. Diccionario Biográfico Médico Hispanoamericano. Editorial Ateproca C.A; Cap. 21, Venezuela, Caracas: 2007. p: 1417-1418.
  28. Ramos de Francisco C, Francisco JM. Acerca del origen y desarrollo de esta especialidad médica en el País, (Historia de la Pediatría en Venezuela II parte) entrevista realizada por Claudia De Oliveira. [Internet] [Consultado 2022-03-16]. Disponible en: [https://vitae.ucv.ve/pdf/VITAE\\_2585pdf](https://vitae.ucv.ve/pdf/VITAE_2585pdf). Localización: Vitae: Academia Biomédica Digital, ISSN-e 1317-987x, N°20. julio- septiembre, 2004.
  29. Ramos de Francisco C. Pediatría. Ciencia y Filantropía en las publicaciones científicas venezolanas del siglo XIX. Revista Soc Venez Hist Med. Caracas: 2005; 54 (1-2): p: 8-30. Disponible en: [revista.svhm.org.ve](http://revista.svhm.org.ve).
  30. Ramos de Francisco C, Francisco JM. Historia de la gota de leche en Venezuela: Paradojas de la lactancia artificial. En: II Coloquio de Historia de la Salud, Salud y Sociedad. Compilador Germán Yépez Caracas: Ed. Tropi-Kos y Ediciones de la Presidencia de la República; FONACIT; IEH; UCV; Caracas: 2002. p:159-180 [Internet]. Disponible en: <http://revista.svhm.org.ve.ediciones/2005/1-2/art-2/>
  31. Torres AT. Lya Imber de Coronil. Fundación Caribe, Compañía Anónima Editora El Nacional; Editorial Arte S. A; Biblioteca Biográfica Venezolana. Cap. Una Joven Pediatra. 2010. (120): p: 52-54.
  32. Mujica SG. Desde El Solar Valenciano V. El General Emilio Fernández y Valencia p: 175-176: y la Universidad Centenaria y una anécdota sobre el General Crespo. p: 65-67. Editorial Clemente Editores C.A; Edición Alcaldía de Valencia. Valencia: 2000. p: 175-176, 65-67.
  33. Guevara Pérez E. Proceso Histórico de los Estudios de Postgrado, en la Universidad de Carabobo. Editorial Delforn, C.A; Cap. 5, La Universidad de Carabobo en el proceso histórico de la educación superior en Venezuela, Valencia (edo. Carabobo): 2006. p: 109-128.
  34. Morillo N, Gómez L, Hernández M, Oñate N. Guía informativa de la Escuela de Medicina, Valencia, Dirección de la Escuela de Medicina, Valencia, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, 1998. "40 años 1958-1998". Comisión Curricular de la Escuela de Medicina, Valencia: 2ª edición 1998. Edit. Compugráfica CA; 1998. p: 6-8.
  35. Magallanes de Ortega L. (Entrevista) Relacionada con el Dr. Jorge Lizarraga. [Consultado el 2021/5/21]. Disponible en: <http://lucymagallanesdeortega.blogspot.com20-04-2007>.
  36. Arocha Puig R, (2001) Tiempos de Contar. Los fundadores, Revista Mediarium, Valencia. Venezuela. en: Ramos Piñero M. Reseña Histórica del desarrollo de las Ciencias Médicas, en Valencia a través de la "Obra "ARS MÉDICA, Editor M. Ramos, Editorial Corporación Bristol & Miller C.A; Valencia: 2003. p: 35-36.
  37. Morillo N, Gómez L, Hernández M, Oñate N, 40 años 1958-1998. Guía Informativa de la Escuela de Medicina-Valencia. UC/ FCS/ 1998. Compugráfica CA. Valencia. 1996.. p: 8-9.
  38. Ramos Piñero M, "Servir a través de tus manos" en "Reseña Histórica del desarrollo de las Ciencias Médicas en Valencia. Valencia: Editor M. Ramos, Editorial Corporación Bristol & Miller C.A; 2003. p: 62-65.