



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos de una casa-cuna

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA MÉDICA

Presenta

Dra. Irasema Rodríguez Godínez

Tutor

Dr. Mario H. Vargas

Noviembre, 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

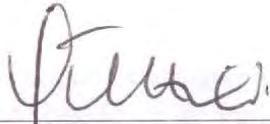


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



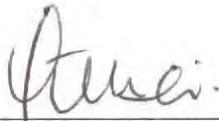
Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Directora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



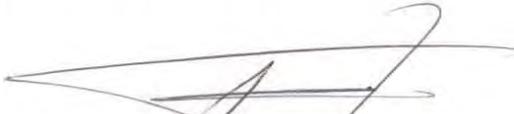
Dr. Héctor González Cabello
Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



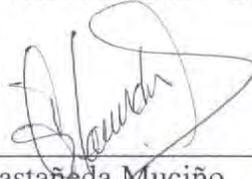
Dr. Mario Humberto Vargas Becerra
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Directora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



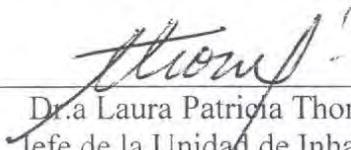
Dr. Héctor González Cabello
Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dr.a. Graciela Castañeda Muciño
Jefe del Servicio De Lactantes
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dr. Mario Enrique Rendón Macías
Maestro en Ciencias en Medicina
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS



Dr.a Laura Patricia Thomé Ortiz
Jefe de la Unidad de Inhaloterapia
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Tesista

Dra. Irasema Rodríguez Godínez

Médico Residente de Pediatría Médica,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Investigadores

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra

Neumólogo, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dra. Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro

Neumopediatra, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Jesús Arias Gómez

Médico Pediatra, Jefe de la Consulta Externa, Hospital de Pediatría, Centro Médico
Nacional Siglo XXI, IMSS, y Médico Adscrito a la Casa-cuna Tlalpan, Sistema
Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Agradecimientos

Gracias a Dios por haber puesto en mi vida a aquellas personas que fueron mi soporte y compañía durante mi residencia. Por que gracias a Él sé que el amor no tiene límites.

*Dedico el presente trabajo a mis Padres por su constante apoyo y por su aliento en mis estudios.
En todo momento los llevo en mi corazón*

A mis hermanos por estar siempre a mi lado y recordarme todos los días que tenía que concluir la tesis

A mi familia ya que gracias a su compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe

A mi Tutor el Dr. Mario Humberto Vargas por su paciencia y su persistente guía en la dirección de este proyecto; sin su sabiduría no hubiera sido posible

A la Dra. Yuri Furuya por los consejos y el ánimo que me brindó

Al Dr. Jesús Arias por desvelarse para realizar las mediciones durante la noche y por su colaboración en este proyecto.

*A mis mejores Amigas:
A Selene con quien he compartido las alegrías y tristezas tanto de mi vida profesional como personal, quien con su amistad me motivó al término de esta Tesis*

A Cristina y Paulina con quienes pase, paso y espero seguir pasando grandes momentos

A mis maestros del Hospital por su guía constante en mi formación como Pediatra

A la Lic. María de las Mercedes Gómez Mont Urueta Directora de la Casa-cuna Tlalpan por las facilidades otorgadas así como a todo el personal de fin de semana y a los niños que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

RESUMEN

Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos de una casa-cuna. Irasema Rodríguez Godínez, Mario H. Vargas, Ma. Elena Y. Furuya Meguro, Jesús Arias Gómez. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, y Departamentos de Neumología y de Consulta Externa, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS, y Casa-cuna Tlalpan, Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia. México DF.

Antecedentes: La oximetría de pulso es una forma sencilla y no invasiva de estimar la saturación arterial de oxígeno. Sus posibles fluctuaciones durante el día han sido poco exploradas. En un estudio reciente en niños hospitalizados encontramos que la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) tenía una variación circadiana, con valores máximos a media tarde y mínimos en la madrugada. Este hallazgo necesitaba ser corroborado en niños sanos. **Objetivo:** Determinar el patrón de comportamiento de la SpO₂ en 24 horas en niños clínicamente sanos. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, incluyendo niños internados en la casa-cuna Tlalpan (México DF) del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia, con edad desde 1 mes hasta 6 años, de cualquier sexo, y sin sospecha de enfermedad. Se les realizó oximetría de pulso en un dedo de la mano aproximadamente cada 2 horas por un período de 24 horas. Con un programa de computación se determinó cuál era la función matemática que mejor ajustaba los valores de SpO₂, tanto en forma individual como global, la presencia de una función sinusoidal con ciclo cercano a 24 h corroboró la existencia de una variabilidad circadiana de la SpO₂. El posible ritmo circadiano se evaluó también dividiendo al ciclo de 24 h en cuatro períodos de 6 h cada uno (2-8 h, 8-14 h, 14-20 h, 20-2 h). **Resultados:** Se estudiaron 82 niños con edad de 3.06 ± 0.16 años (promedio \pm EE). De acuerdo a los valores de referencia de la OMS el indicador de peso para la talla estuvo en la percentila 65.5 ± 2.9 . En 65 (79.3%) de los niños los valores de SpO₂ pudieron ajustarse a una curva sinusoidal. El conjunto de curvas sinusoidales en esta población tuvo un mesor promedio de $95.10 \pm 0.08\%$ de SpO₂. El período tuvo una duración de 21.05 ± 0.54 horas y en 53.8% de estos niños el período estuvo comprendido entre 20 y 28 horas. La hora en que se alcanzó el valor más alto de SpO₂ fue a las 3:14 PM \pm 16 min, mientras que el valor más bajo ocurrió a las 5:16 AM \pm 48 min. El análisis en cuatro períodos demostró que los valores más altos de SpO₂ se alcanzaban entre las 14 y 20 hs. El mesor tuvo una correlación positiva con la edad ($r = 0.54$, $p < 0.001$), el peso ($r = 0.35$) y la talla ($r = 0.45$). También tuvo una correlación (inversa) con indicadores de crecimiento y nutrición como percentila del peso para la edad ($r = -0.36$) y percentila del peso para la talla ($r = -0.30$) y, más todavía, con la percentila del IMC ($r = -0.36$, $p = 0.003$). **Conclusiones:** En esta población de niños clínicamente sanos existió una variación circadiana en los valores de oximetría, con valores máximos a media tarde y mínimos en la madrugada. Como hallazgo adicional se encontró que durante los primeros años de vida hay un aumento progresivo del mesor de la SpO₂ (debido probablemente a la maduración pulmonar posnatal) y que además presenta una disminución progresiva conforme se incrementa el IMC

ANTECEDENTES

Las moléculas del oxígeno en la sangre arterial ejercen una presión que puede ser medida y su valor es un índice del estado de la función captadora de oxígeno del pulmón; a esta presión se le conoce como presión arterial de oxígeno (PaO_2). Sin embargo, para medirla de forma precisa se debe obtener una muestra de sangre arterial y analizarla en un gasómetro. La gasometría arterial es un método invasivo, doloroso, que conlleva el riesgo de causar trombosis de la arteria o iniciar un proceso infeccioso, y que puede dar falsos resultados si inadvertidamente se punciona una vena en lugar de la arteria. La PaO_2 tiene una correlación muy estrecha con otro parámetro, la saturación arterial de oxígeno (SaO_2), que es el porcentaje de hemoglobina unida a oxígeno (es decir, oxihemoglobina) con respecto al total de la hemoglobina. Esta asociación se expresa claramente en la llamada curva de disociación de la hemoglobina (*Figura 1*). A principios de los años 1970s el avance tecnológico permitió el desarrollo de la oximetría de pulso, una técnica a través de la cual se puede obtener de forma no invasiva un valor aproximado del porcentaje de saturación de hemoglobina. La oximetría de pulso se ha

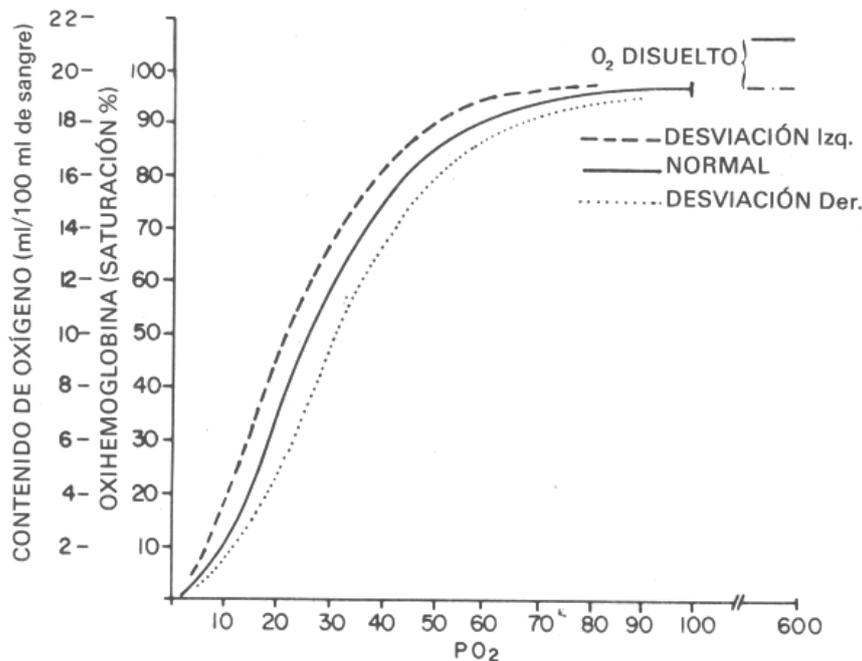


Figura 1. Curva de disociación de la hemoglobina.

convertido actualmente en un procedimiento sumamente utilizado en el ámbito clínico y quirúrgico, y es una herramienta indispensable en las unidades de cuidados intensivos.¹ La oximetría de pulso se realiza colocando un sensor en un dedo de cualquier extremidad o en el lóbulo de la oreja. El equipo emite un rayo de luz a dos diferentes longitudes de onda (~660 y ~940 nm, alternativamente), que se absorben parcialmente por la hemoglobina.² La cantidad de absorción dependerá de si la hemoglobina está unida al oxígeno o no. Mediante el cálculo de la cantidad de luz absorbida a cada una de las longitudes de onda se determina un índice que se compara automáticamente con una tabla o ecuación de valores de referencia, obteniéndose así el porcentaje de saturación de hemoglobina en sangre periférica (SpO₂). El error de los oxímetros de pulso es de entre el 2 y 4 % para valores de SpO₂ por arriba de 70%.³

Diversos estudios han publicado valores de referencia para la SpO₂ tanto en niños⁴⁻⁷ como en adultos,^{8,9} y la mayoría de ellos concluye que valores de SpO₂ menores a 90 ó 92% deben considerarse anormales. Sin embargo, estos estudios suelen realizarse a través de polisomnografía nocturna, por lo que no hacen un análisis completo de las 24 h del día. Sorprendentemente, los estudios encaminados a evaluar si los valores de SpO₂ tienen variaciones circadianas son muy escasos. Después de hacer una revisión exhaustiva de la literatura médica, sólo encontramos cuatro estudios en los que se mencionan variaciones circadianas de la oxigenación arterial. En 1972, Reinberg y Gervais publicaron que la PaO₂ era menor durante la noche en adultos sanos o pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea.¹⁰ En 1985, Updike y col. estudiaron a seis recién nacidos pretérmino y encontraron que la presión transcutánea de oxígeno (tcPO₂) seguía un ritmo circadiano, alcanzando valores mínimos durante la madrugada, aunque esto sólo ocurrió en la mitad de los neonatos.¹¹ Por el contrario, en 1985 Postma y col. no pudieron demostrar un ritmo circadiano de la PaO₂ ó la SpO₂ en ocho sujetos adultos sanos, aunque dicho ritmo sí fue evidente en ocho pacientes que sufrían de obstrucción crónica de la vía aérea.¹² Finalmente, en un estudio reciente evaluamos los valores de SpO₂ en 131 niños de entre 23 días y 16 años de edad internados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI debido a diversas enfermedades, pero sin alteraciones respiratorias agudas o crónicas.¹³ A cada niño se le realizó oximetría de

pulso aproximadamente cada 2 horas durante 24 h. Encontramos que en la gran mayoría de ellos (85%) las mediciones de SpO₂ seguían un ritmo sinusoidal circadiano, con valores máximos a media tarde (~5:00 PM) y mínimos en la madrugada (~3:00 AM). Evidentemente, la principal desventaja de este último estudio es que se realizó en niños con alguna enfermedad, por lo que era indispensable explorar si dicho fenómeno de ritmicidad circadiana se presentaba igualmente en niños clínicamente sanos. Esto último se llevó a cabo en el presente trabajo.

JUSTIFICACIÓN

La oximetría de pulso se ha convertido en una herramienta muy útil para la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas, tanto en la práctica clínica cotidiana como en los ambientes hospitalarios, incluyendo el monitoreo de pacientes en terapia intensiva o recuperación posquirúrgica. Sin embargo, en un estudio previo en niños hospitalizados por enfermedades no pulmonares encontramos una franca variabilidad circadiana de los valores de SpO₂,¹³ por lo que es necesario corroborar estos hallazgos en una población de niños clínicamente sanos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una variabilidad circadiana de los valores de SpO₂ en niños clínicamente sanos, internados en una casa-cuna?

HIPÓTESIS

En niños clínicamente sanos, internados en una casa-cuna, los valores de SpO₂ siguen una variabilidad circadiana, alcanzando valores máximos a media tarde y mínimos en la madrugada.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer el comportamiento de la SpO₂ medida aproximadamente cada 2 horas durante un ciclo de 24 h en niños sanos de una casa-cuna.

Objetivos específicos

1. Determinar si los valores de SpO₂ durante un ciclo de 24 h siguen un patrón sinusoidal.
2. Demostrar que los valores de SpO₂ más bajos ocurren durante la madrugada y que los más altos se presentan a media tarde.
3. Determinar las ecuaciones que mejor ajusten las variaciones circadianas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional.

Sitio donde se llevó a cabo el estudio

El estudio se realizó en la Casa-cuna Tlalpan, perteneciente al Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (SNDIF) y ubicada en la ciudad de México (Tlalpan No. 1677, CP 04100). Este centro proporciona atención social, médica, psicológica, pedagógica y jurídica a niñas y niños de 0 a 6 años de edad en situación de desamparo.

Descripción del estudio

El presente estudio se llevó a cabo entre junio y noviembre de 2009. De entre los niños albergados en la Casa-cuna Tlalpan se seleccionaron como posibles candidatos para participar en el estudio a aquellos que de acuerdo a su expediente clínico y a la exploración física se encontraban clínicamente sanos. Previa firma del consentimiento informado por parte del representante legal (*anexo 1*), a los niños que ingresaron al

estudio se les midió la SpO₂ aproximadamente cada 2 h durante un período de 24 h, empleando para ello un oxímetro de pulso. Estos valores y los de otras variables (pulso, temperatura, condiciones, etc.) se registraron en la hoja de captura (*anexo 2*)

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Edad de 6 años o menor.
2. Sexo masculino o femenino.
3. Internado en la Casa-cuna Tlalpan del SNDIF.
4. Sin antecedente de enfermedad cardiopulmonar en los últimos 30 días.
5. Ausencia de síntomas sugestivos de enfermedad a cualquier nivel.
6. Llenado capilar <3 segundos (para descartar hipoperfusión periférica).
7. Aceptación del tutor del niño mediante firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Antecedente de ronquido frecuente al dormir (para evitar la inclusión de niños con apnea obstructiva del sueño).

Criterios de eliminación

1. Niños en quienes por cualquier motivo no se tengan por lo menos el 75% de las mediciones confiables de SpO₂ en el período de 24 h.
2. Inicio de cualquier enfermedad aguda durante el lapso de 24 horas del estudio.
3. Traslado del niño a algún otro sitio por mandato judicial.

Tamaño de la muestra

No hubo un cálculo previo de tamaño de muestra, ya que de acuerdo a factibilidad se incluyeron todos los niños sanos que cubrieron los criterios de inclusión, internados en la Casa-cuna Tlalpan durante el período de estudio. La población final estudiada fue de 82 niños.

Variables de estudio

Variable independiente

Hora

Definición conceptual: Tiempo que ha transcurrido desde la medianoche previa.

Definición operacional: La misma que la conceptual. Siempre se tomó la hora local oficial, incluso durante el horario de verano.

Escala de medición: Continua

Unidades: Horas (0 a 24).

Variable dependiente

SpO₂

Definición conceptual: Porcentaje de hemoglobina en la sangre periférica que se encuentra unida al oxígeno.

Definición operacional: Porcentaje de oxihemoglobina presente en la sangre periférica, medida de forma indirecta a través de un oxímetro de pulso.

Escala de medición: Continua.

Unidades: Porcentaje (0 a 100).

Variables de grupo

Edad

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde el momento de su nacimiento

Definición operacional: Diferencia de días que hay entre la fecha del estudio y la fecha de nacimiento

Escala de medición: Continua

Unidades: Años.

Peso

Definición conceptual: Fuerza que es la resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo.

Definición operacional: Medición del niño colocándolo sobre una báscula.

Escala de medición: Continua.

Unidades: Kg.

Talla

Definición conceptual: Es la medición de la longitud de una persona desde los pies hasta la cabeza.

Definición operacional: El valor que resulta de la medición con un estadímetro desde la cabeza hasta los pies, en los menores de años en posición supina y en los mayores de esta edad en posición erecta.

Escala de medición: Continua.

Unidades: cm.

Sexo

Definición conceptual: Constitución orgánica que distingue entre macho y hembra.

Definición operacional: Aspecto fenotípico del niño que lo distingue en hombre o mujer.

Escala de medición: Dicotómica.

Unidades: Hombre, mujer.

Procedimiento de medición de la SpO₂

Se empleó un oxímetro de pulso portátil marca Novametrix Medical Systems Inc. (Wallingford, CT, EUA) modelo 513 (*Figura 2*), equipado con un sensor pediátrico no desechable de tipo pinza rígida (modelo DB-9). De acuerdo a las indicaciones del fabricante, la precisión de este oxímetro es $\pm 2\%$ en valores de SpO₂ entre 80 y 100%. El sensor se colocó en un dedo de la mano, seleccionando el que mejor se ajustaba a su concavidad. Después de un período de estabilización de entre 10 a 15 seg, se hizo la



Figura 2. Modelos de oxímetro Novamatrix 513 y de sensor pediátrico empleados en el estudio.

lectura de la SpO₂ durante un n....., 1-- representaba la moda. Con cada medición de SpO₂ se registró también la temperatura timpánica usando un termómetro digital (modelo CT810, Citizen, Tokio, Japón), las condiciones del niño (despierto, dormido, inquieto, llorando, etc.) y las frecuencias cardíaca y respiratoria. Durante las horas de actividad los niños mantuvieron al menos 5 min de reposo antes de realizar las mediciones. Todas las mediciones se llevaron a cabo por dos de los médicos que participaron en el estudio (I.R.G y J.A.G.) y que están capacitados para la realización de oximetría de pulso en pacientes pediátricos de diversas edades. Todas las mediciones de SpO₂ fueron realizadas empleando el mismo oxímetro y sensor.

Análisis estadístico

Para cada niño se determinó cuál era la función matemática que mejor ajustaba los 12 puntos (es decir, los 12 valores de SpO₂ medidos en el ciclo de 24 h) para lo cual se empleó un programa de computación (CurveExpert v1.38, Daniel Hyams, USA). Este mismo procedimiento se realizó reuniendo todos los valores de SpO₂ de todos los niños, para obtener una sola ecuación global. La presencia de una función sinusoidal con ciclo cercano a 24 h (entre 20 y 28 h) corroboró la existencia de una variabilidad circadiana de la SpO₂. Una función sinusoidal tiene por formula general:

$$y = a + b \cdot \cos(cx - d)$$

que en este estudio **a** es el mesor (*midline estimating statistic of rhythm*, cuyo valor es muy parecido al promedio de las mediciones de SpO₂ en un ciclo completo), **b** es la amplitud (distancia desde el mesor hasta el punto más bajo o alto de la curva), ambos expresados como unidades porcentuales de SpO₂, **c** es $2\pi/\text{período}$ (el período es la duración de un ciclo completo, que en este caso se espera sea cercano a 24 h), y **d** es la fase (momento del período en el que se alcanza el valor máximo de SpO₂). Estos elementos de la curva sinusoidal se muestran en la **Figura 3**. Por lo tanto, con la fórmula es posible conocer la hora en que ocurren los valores máximo y mínimo de SpO₂, así como el grado de variación (máximo-mínimo). El posible ritmo circadiano se evaluó también dividiendo al ciclo de 24 h en cuatro períodos de 6 h cada uno (2-8 h, 8-14 h, 14-20 h, 20-2 h).

La mayoría de las variables siguieron una distribución normal de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se empleó estadística paramétrica para su análisis, incluyendo análisis de regresión y correlación, así como análisis de regresión múltiple. La única variable que no siguió una distribución normal fue la medición de la SpO₂ en cuatro períodos de 6 h cada uno, por lo que en ella se empleó estadística no paramétrica mediante prueba de Kruskal-Wallis seguida por prueba de Dunn para comparaciones múltiples.

Figura 3. Elementos de la curva sinusoidal (para detalles, véase el texto).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La oximetría de pulso es un procedimiento no invasivo, por lo que el estudio no conllevó riesgo alguno. El protocolo fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación en Salud del IMSS con el número 2008-785-040 (*anexo 3*), así como por la Directora General de la casa-cuna Tlalpan, la Lic. María de las Mercedes Gómez Mont Urueta mediante oficio 221 000 00/668/09 (*anexo 4*).

RESULTADOS

Se estudiaron 82 niños, 43 (52.4%) del sexo femenino y 39 (47.6%) del masculino, con una edad de 3.06 ± 0.16 años (promedio \pm EE), peso de 12.9 ± 0.39 Kg y estatura de 87.8 ± 1.55 cm. De acuerdo a los valores de referencia de la OMS el indicador de peso para la talla estuvo en la percentila 65.5 ± 2.9 . Ninguno de los niños estaba por debajo de la percentila 5, y solo 9 niños estaban por arriba de la percentila 95.

En 65 (79.3%) de los niños los valores de SpO₂ tomados durante las 24 h pudieron ajustarse a una curva sinusoidal. El conjunto de curvas sinusoidales en esta población tuvo un mesor promedio de $95.10 \pm 0.08\%$ de SpO₂, con una amplitud de $1.387 \pm 0.07\%$, por lo que la diferencia entre el valor de SpO₂ más alto ($96.49 \pm 0.07\%$) y el más bajo ($93.71 \pm 0.14\%$) fue de $2.77 \pm 0.14\%$. El período tuvo una duración promedio de 21.05 ± 0.54 horas y en 35 (53.8%) de estos niños el período estuvo comprendido entre 20 y 28 horas. La hora en que se alcanzó el valor más alto de SpO₂ (acrofase) fue a las 3:14 PM \pm 16 min, mientras que el valor más bajo (batifase) ocurrió a las 5:16 AM \pm 48 min.

Al conjuntar todas las mediciones de SpO₂ de todos los niños que tuvieron cambios circadianos se encontró que se ajustaban a una curva sinusoidal con un coeficiente de correlación $r=0.47$ (*Figura 4A*). Este coeficiente fue mayor cuando en lugar de usar los valores originales de SpO₂ se usaron las diferencias de cada valor con respecto a su respectivo mesor. Así, con este enfoque la curva sinusoidal resultante tuvo una $r=0.51$, con fórmula $y=0.022+1.032 \cdot \cos(6.192x-3.671)$ (*Figura 4B*). De acuerdo a esta ecuación, el período tuvo una duración de 24 h 21 min, la acrofase se alcanzó por la

tarde (2:14 PM), mientras que la batifase ocurrió por la madrugada (2:25 AM). La diferencia entre el valor más alto y más bajo de SpO₂ fue de 2.06 puntos porcentuales.

Con respecto a la frecuencia cardiaca y temperatura corporal, al conjuntar todas las mediciones de los niños también se obtuvieron patrones sinusoidales (*Tabla 1*). Para el caso de la frecuencia cardiaca la función sinusoidal fue $y=101.13+10.51\cdot\cos(6.59x-3.70)$, por lo que el período fue de 22 h 54 min y la acrofase y batifase ocurrieron a las 1:28 PM y 2:01 AM, respectivamente. Para la temperatura corporal la función fue $y=36.24+0.30\cdot\cos(7.59x-3.95)$, con un período de 19 h 52 min, acrofase a las 12:30 PM y batifase a las 2:34 AM.

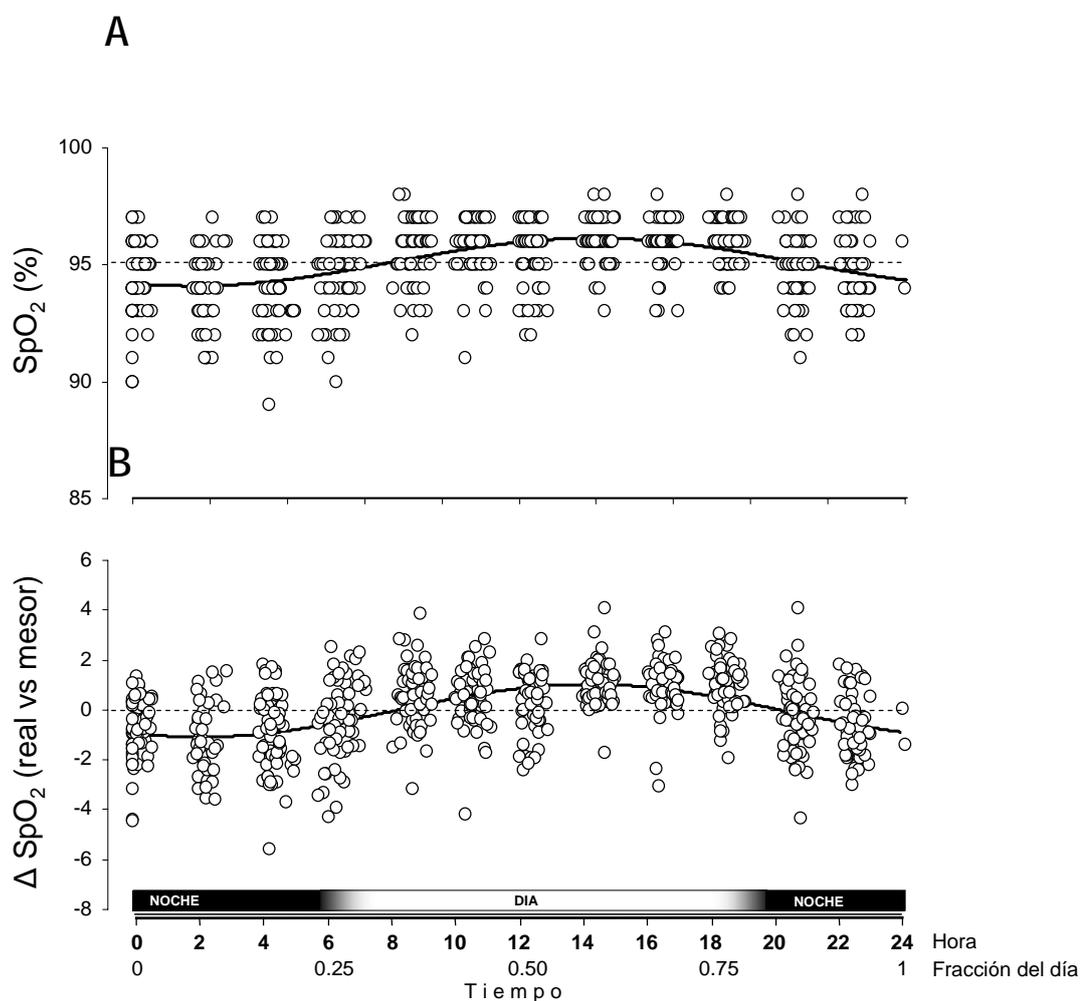


Figura 4. Variación de las lecturas de SpO₂ durante un ciclo de 24 horas. El panel A muestra los valores reales, mientras que el panel B muestra sus diferencias con respecto al mesor.

Tabla 1. Características de las curvas sinusoidales globales para SpO₂, frecuencia cardiaca y temperatura corporal

| Característica | SpO ₂ (%) | Frecuencia cardiaca (latidos/min) | Temperatura (°C) |
|----------------|----------------------|--------------------------------------|------------------|
| Mesor | 95.11 | 101.13 | 36.24 |
| Máximo | 96.13 | 111.64 | 36.54 |
| Mínimo | 94.09 | 90.62 | 35.93 |
| Período (h) | 24.93 | 22.89 | 19.86 |
| Acrofase (h) | 14.31 | 13.46 | 12.5 |
| Batifase (h) | 1.85 | 2.02 | 2.57 |

Al dividir las mediciones de SpO₂ en cuatro intervalos de 6 h cada uno se observó que hubo modificaciones progresivas de sus valores, alcanzando su máximo entre las 2:00 PM y las 8:00 PM (*Figura 5*).

Finalmente, en aquellos niños cuyas SpO₂ tuvieron función sinusoidal el mesor, como medida aproximada del valor promedio de la SpO₂, tuvo una correlación positiva con la edad, es decir, mientras mayor edad, mayor el nivel de saturación indicado por el

Figura 5. Cambios de la SpO₂ ajustados a periodos de 6 horas (prueba de Kruskal-Wallis seguida de prueba de Dunn para comparaciones múltiples).

mesor (**Figura 6**). Se evaluó además si alguno de los parámetros antropométricos tenía asociación con el valor de la SpO₂. Así, el mesor tuvo una correlación positiva con el peso ($r = 0.35$) y la talla ($r = 0.45$), aunque ambas asociaciones eran esperadas y fácilmente explicadas por la asociación que peso y talla tienen con la edad. Sin embargo, sorpresivamente el mesor también tuvo una correlación (inversa) con indicadores de crecimiento y nutrición como percentila del peso para la edad ($r = -0.36$) y percentila del peso para la talla ($r = -0.30$) y, más todavía, con el IMC tanto en su cálculo crudo ($r = -0.38$) como en su valor ajustado como percentila del IMC para la edad ($r = -0.36$, $p = 0.003$, **Figura 7**).

Con el propósito de evaluar la contribución relativa de la edad, el sexo o el estado nutricional (evaluado por la percentila del IMC para la edad) como predictores del mesor, se realizó una regresión lineal múltiple (enfoque *stepwise*) encontrando que el sexo fue excluido del modelo final, quedando tanto la edad (coeficiente β estandarizado = 0.47, $p < 0.001$) como el IMC para la edad (coeficiente β estandarizado = -0.28, $p = 0.016$), lo que indica la mayor relevancia de la edad en comparación con el IMC ajustado.

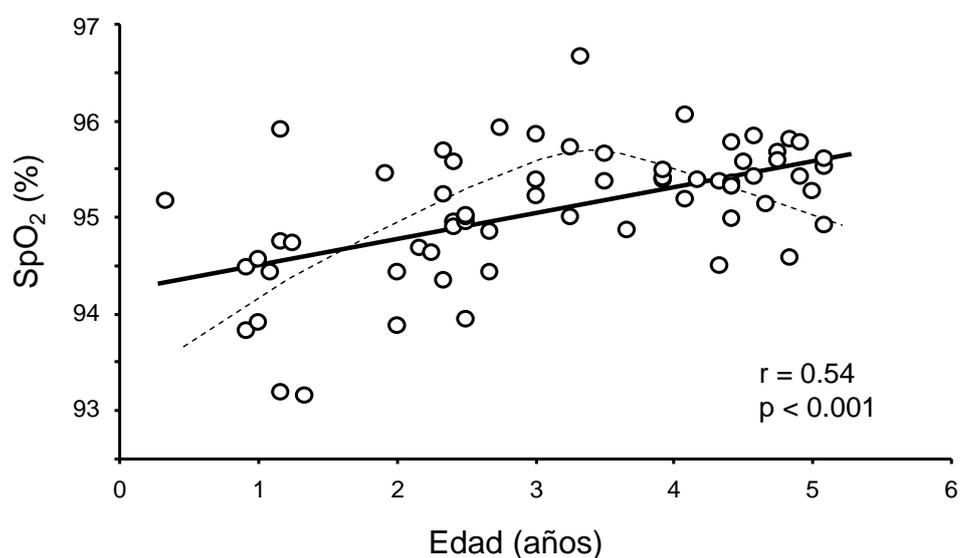


Figura 6. Modificaciones de la SpO₂ (mesor) en relación a la edad. Se muestra la línea de regresión (línea recta) y el coeficiente de correlación de Pearson (r). La línea punteada es un trazo empírico para destacar que el máximo valor del mesor parece alcanzarse alrededor de los 3.5 años de edad.

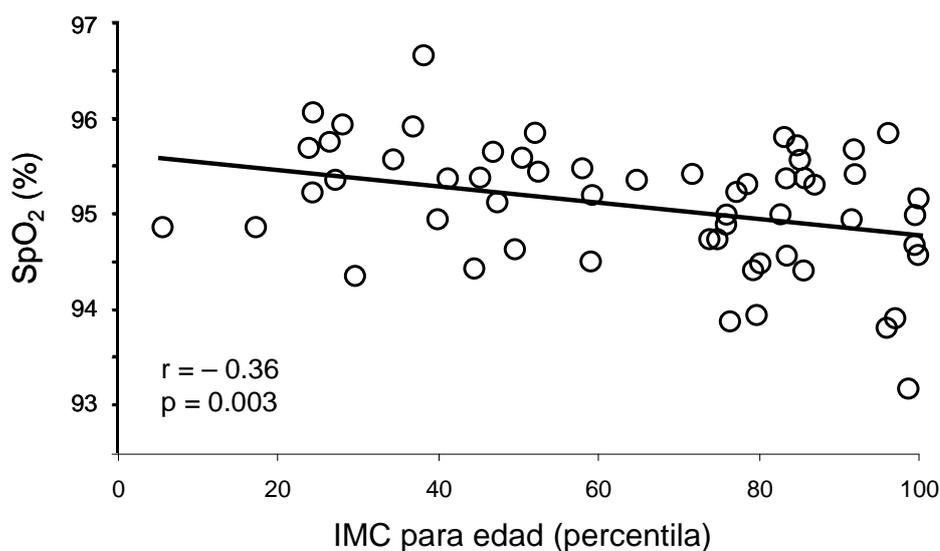


Figura 7. Modificaciones de la SpO₂ (mesor) con respecto a la percentila del índice de masa corporal (IMC). Se muestra la línea de regresión (línea recta) y el coeficiente de correlación de Pearson (r).

DISCUSIÓN

Se sabe que los organismos vivos con mucha frecuencia presentan cambios a nivel bioquímico, celular y/o funcional durante el ciclo de 24 h, y la presencia de este reloj biológico es una gran ventaja en la adaptación al ambiente.¹⁴ El sistema cardiovascular y el aparato respiratorio presentan este tipo de variaciones circadianas.^{15,16} Sin embargo, una de sus posibles consecuencias, la modificación circadiana de la SpO₂, ha sido poco explorada. En un estudio previo realizado en niños que estaban hospitalizados por enfermedades no cardiopulmonares se encontró que la SpO₂ tenía una variación circadiana.¹³ En el presente estudio hemos evaluado si este fenómeno se presenta también en niños clínicamente sanos. Nuestros resultados corroboran que dicha variación circadiana de la SpO₂ está presente, alcanzando valores máximos a media tarde y valores mínimos en la madrugada.

Aunque en el estudio no investigamos las causas de esta variación diurna-nocturna de la SpO₂, es posible que sea debida a cambios en los dos principales factores que determinan el grado de oxigenación de la sangre: la ventilación (V) y la circulación

pulmonar (\dot{Q}), en lo que se denomina la relación \dot{V}/\dot{Q} . Con respecto a la ventilación, se sabe que el calibre de las vías aéreas alcanza su máxima apertura alrededor de las 4:00 de la tarde y la menor hacia las 4:00 de la madrugada.^{17,18} Algunos de los factores neurohormonales que influyen en la circulación pulmonar también siguen un patrón circadiano. Por ejemplo, se conoce que el tono vagal y la concentración plasmática de histamina, capaces de provocar vasodilatación de la microcirculación pulmonar son mayores en la madrugada y menores a media tarde.¹⁹ De forma inversa, el tono simpático y las concentraciones plasmáticas de adrenalina y esteroides suprarrenales, que son factores que promueven vasoconstricción, son menores en la madrugada y mayores a media tarde.^{20,21} Por lo tanto, las fluctuaciones en la ventilación alveolar y la circulación pulmonar durante las 24 h del día pueden dar lugar a cambios progresivos en la relación \dot{V}/\dot{Q} . El máximo desequilibrio de esta relación (es decir, la menor ventilación con la mayor perfusión), que se traduciría en una disminución de la SpO_2 , teóricamente se alcanzaría durante la madrugada.

Los resultados encontrados en este estudio podrían tener implicaciones en la práctica clínica. Por ejemplo, la oximetría de pulso suele ser el criterio para indicar oxígeno suplementario a niños con displasia broncopulmonar. Si la variación circadiana de la SpO_2 también está presente en estos niños, entonces la hora en que se tome la oximetría sería un factor que podría influir sobre la decisión del médico de indicar oxígeno suplementario.

En el presente estudio encontramos que el mesor de la SpO_2 aumentaba con la edad, lo que contrasta notablemente con el estudio previo donde la tendencia era a la disminución. Esto podría explicarse porque en el presente estudio sólo se incluyeron niños entre 1 mes y 6 años de edad, mientras que en el estudio anterior la edad máxima fue hasta de 16 años. Un análisis más detallado de la dispersión de los valores de la Figura 6 permite visualizar que aparentemente hay un aumento progresivo de la SpO_2 hasta llegar a su máximo entre los 3 y 4 años, y a partir de allí comienza un descenso progresivo. Hasta donde sabemos, estos cambios progresivos de la SpO_2 en los primeros años de vida no han sido descritos hasta el momento, y podrían ser el reflejo de la maduración pulmonar (*Tabla 2*). Así, se sabe que el desarrollo alveolar, que ya estaba en

proceso desde el último trimestre de la gestación, continúa en la etapa posnatal. Durante los primeros 18-24 meses de vida este desarrollo ocurre principalmente por generación de nuevos alveolos (es decir, aumento del número pero no del tamaño de los alveolos),^{22,23} para después continuar hasta los 8 años de edad pero con un ritmo más lento y acompañado de incremento del tamaño alveolar. La vasculogénesis está íntimamente ligada a la alveologénesis, ya que el desarrollo de la circulación pulmonar ocurre principalmente en los primeros 2-3 años de vida.²² Por lo anterior, los cambios observados en la SpO₂ podrían estar confirmando que durante los primeros años de vida hay una mejoría progresiva de la relación \dot{V}/\dot{Q} , alcanzando su máximo entre los 3 y 4 años. A partir de esta edad comenzaría el descenso progresivo de la oxigenación pulmonar que continuará durante el resto de la vida.^{24,25}

Un hallazgo adicional fue que la SpO₂ mostraba un descenso paulatino conforme se incrementaba el IMC. Sin embargo, no hay por el momento una explicación clara para este interesante fenómeno.

Recientemente se ha propuesto que si a todos los recién nacidos se les realiza una oximetría de pulso, después de las 24 h de vida y antes de egresar del cuerno, podrían detectarse cardiopatías congénitas potencialmente graves entre aquellos que presentan cifras de SpO₂ menores o iguales a 90-95%, lo que ayudaría a prevenir mayor morbilidad o mortalidad en estos niños.²⁶⁻²⁸ Evidentemente, la cifra que se ponga como límite inferior deberá considerar la variación circadiana de la SpO₂.

La altitud sobre el nivel del mar es la determinante principal de la presión absoluta de oxígeno en el aire inspirado y, por lo tanto, de la cantidad de oxígeno alveolar disponible para su difusión hacia el torrente circulatorio. Debido a lo anterior, se ha comprobado ampliamente que los valores de SpO₂ descienden paulatinamente desde ~97% a nivel del mar hasta ~87% a una altitud de 4000 m.²⁹ El presente estudio se llevó a cabo en la Ciudad de México, situada a 2240 m sobre el nivel del mar, por lo que los valores absolutos de SpO₂ podrían ser diferentes a otras altitudes. Sin embargo, consideramos muy probable que la variabilidad circadiana de la SpO₂ seguirá presentándose independientemente de la altitud y de la presión atmosférica de oxígeno.

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que existió una variación circadiana en los valores de oximetría en los niños sanos, con un período promedio de 21.05 ± 0.54 horas. La hora en que se alcanzó el valor más alto de SpO_2 fue a las 3:14 PM ± 16 min, mientras que el valor más bajo ocurrió a las 5:16 AM ± 48 min. Como hallazgos adicionales se encontró que la SpO_2 tiene un aumento progresivo durante los primeros años de vida (probablemente por la maduración pulmonar posnatal) y que además presenta una disminución progresiva conforme se incrementa el IMC.

REFERENCIAS

1. Jubran A. Pulse oximetry. *Intensive Care Med* 2004;30(11):2017-2020.
2. Schnapp LM, Cohen NH. Pulse oximetry. Uses and abuses. *Chest* 1990;98(5):1244-1250.
3. Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care* 2003;48(4):386-396; discussion 397-388.
4. Gamponia MJ, Babaali H, Yugar F, Gilman RH. Reference values for pulse oximetry at high altitude. *Arch Dis Child* 1998;78(5):461-465.
5. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, Keens TG, Ward SL. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(5 Pt 1):1235-1239.
6. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004;125(3):872-878.
7. Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest* 2003;123(1):96-101.
8. Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM, Flenley DC, Douglas NJ. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(1):86-88.
9. Gries RE, Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. How low does it go? *Chest* 1996;110(6):1489-1492.
10. Reinberg A, Gervais P. Circadian rhythms in respiratory functions, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972;8(3):663-677.
11. Updike PA, Accurso FJ, Jones RH. Physiologic circadian rhythmicity in preterm infants. *Nurs Res* 1985;34(3):160-163.
12. Postma DS, Koeter GH, vd Mark TW, Reig RP, Sluiter HJ. The effects of oral slow-release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1985;87(5):653-657.
13. Vargas MH, Heyaime-Lalane J, Perez-Rodriguez L, Zuniga-Vazquez G, Furuya ME. Day-night fluctuation of pulse oximetry: an exploratory study in pediatric inpatients. *Rev Invest Clin* 2008;60(4):303-310.
14. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature* 2002;417(6886):329-335.
15. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):1038-1046.
16. Curtis AM, Fitzgerald GA. Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. *Ann Med* 2006;38(8):552-559.
17. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980;35(10):732-738.

18. Vargas MH, Ruiz-Gutierrez HH, Espinosa-Serafin C, Zuniga-Vazquez G, Furuya ME. Underestimation of the peak flow variability in asthmatic children: evaluation of a new formula. *Pediatr Pulmonol* 2005;39(4):325-331.
19. Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *N Engl J Med* 1980;303(5):263-267.
20. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002;122(6):2165-2182.
21. Wanner A, Horvath G, Brieua JL, Kumar SD, Mendes ES. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(3):235-238.
22. Calogero C, Sly PD. Developmental physiology: lung function during growth and development from birth to old age. *Eur Respir Mon* 2010;47:1-15.
23. Iñiguez F, Sánchez I. Desarrollo pulmonar. *Neumol Pediatr* 2008;3(2):148-155.
24. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006;1(3):253-260.
25. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999;13(1):197-205.
26. de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganas L, Eriksson M, Segerdahl N, Agren A, Ekman-Joelsson BM, Sunnegardh J, Verdicchio M, Ostman-Smith I. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. *BMJ* 2009;338:a3037.
27. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, Gidding SS, Beekman RH, 3rd, Grosse SD. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;120(5):447-458.
28. Rosati E, Chitano G, Dipaola L, De Felice C, Latini G. Indications and limitations for a neonatal pulse oximetry screening of critical congenital heart disease. *J Perinat Med* 2005;33(5):455-457.
29. Beall CM. Adaptations to altitude: a current assessment. *Annu Rev Anthropol* 2001;30:423-456.

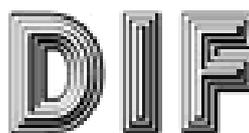
ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

Anexo 2: Hoja de recolección de datos

Anexo 3: Autorización por la Comisión Nacional de Investigación en Salud, IMSS

Anexo 4: Autorización por el Sistema Integral para el Desarrollo de la Familia



CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION

México DF, a _____ de _____ de 2009

Por medio de la presente acepto que mi representado(a) _____

_____ participe en el proyecto de investigación titulado “*Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos de una casa-cuna*”, que ha sido autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con el número 2008-785-040.

Se me ha explicado que el objetivo de este estudio es conocer cómo está la oxigenación de la sangre a diversas horas del día y de la noche en niños o niñas sanos, y que se espera estudiar alrededor de 70 niños. Estoy enterado(a) que la participación de mi representado(a) consistirá en que durante un día y su noche (24 horas) se le pondrá aproximadamente cada 2 horas un pequeño aparato parecido a una pinza en un dedo de una mano para medirle la oxigenación de la sangre. Este aparato, llamado oxímetro de pulso, funciona con un rayo de luz, por lo que es totalmente inofensivo y no causa dolor o molestia alguna. Se me ha explicado que cada medición dura sólo algunos minutos, y la única molestia que el niño(a) pudiera tener es la de llegar a despertarse al momento de hacer alguna de las mediciones.

Entiendo que los resultados de este estudio sólo servirán para comprender mejor los cambios de la oxigenación de la sangre en los niños sanos y que no habrá un beneficio directo o inmediato para mí o mi representado(a).

Se me ha asegurado que conservo el derecho de retirar del estudio a mi representado(a) en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta.

Los investigadores se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, o sobre cualquier otro asunto relativo a la investigación. Los investigadores también me han asegurado

que no se identificará a mi representado(a) por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma estrictamente confidencial.

Firmas

Nombre: _____
Responsable legal del niño(a)

Nombre: _____
Testigo 1

Nombre: _____
Testigo 2

Dr. Mario H. Vargas Becerra
Investigador principal. Tel. 5627-6900 ext 22288 y 22289.
Correo: mhvargasb@yahoo.com.mx

Dr. Jesús Arias Gómez
Investigador asociado. Tel. 30041316.
Correo: jesus.ariasg@imss.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACION
Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos de una casa-cuna

| Nombre: _____ | | | Fecha de inicio del estudio: _____ | | | | | |
|------------------------|------|--------------------|---|----------|---------------------|-------------|--------------------------------|--------------------|
| Registro: _____ | | Sexo: _____ | Peso: _____ | | Talla: _____ | | Fecha nacimiento: _____ | Edad: _____ |
| Medición | HORA | SpO ₂ | Temp. | Llorando | Roncando | Respiración | | Observaciones |
| | | | | | | nasal | bucal | |
| 1 | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | |

ANEXO 3



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
"2008, Año de la Educación Física y el Deporte"

COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Ref. 09-B5-61-2800/200800 1549

Septiembre 01, 2008

DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Respiratorias
UMAE Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Informo a usted que el protocolo titulado: "**Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos de una casa-cuna**", fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas éticas vigentes y la carta de consentimiento informado es suficientemente explícita, por lo cual tengo el agrado de hacerle saber que con base en las opiniones de los vocales de esta Comisión, se ha emitido dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: **2008-785-040**.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de junio y diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente



DOCTOR CÉSAR A. CRUZ SANTIAGO

Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Con Copia:

- Doctor Hermilo de la Cruz Yañez, Director de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Doctor Miguel Ángel Villasís Keever, Director de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI



JOTP
09-B5-61-2800-087

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720

ANEXO 4

DIF SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA

SECRETARÍA DE SALUD



**Unidad de Asistencia e Integración Social
Dirección General de Rehabilitación y Asistencia Social**

"2009, Año de la Reforma Liberal"

Oficio Número 221 000 00/668 / 09.
México, D.F., 8 de abril de 2009.

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en
Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Presente

En atención a su oficio sin número de fecha 6 de febrero del año en curso, donde solicita realizar investigación en el Centro Nacional Modelo de Atención Investigación y Capacitación "Casa Cuna Tlalpan", sobre **"Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos de una casa-cuna"**, con número de registro 2008-785-040 de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, me permito informar a usted que una vez analizado el protocolo presentado se autoriza efectuar dicha investigación con las siguientes consideraciones:

- ♦ Todo el material y equipo que se requiera para la realización de dicha investigación estará a cargo de los investigadores.
- ♦ A todos los niños/as incluidos en el estudio se les realizará biometría hemática completa.
- ♦ Desde el punto de vista Ético y conforme a la carta de consentimiento se conserva el derecho de retirarse del estudio en el momento que se decida.
- ♦ Los investigadores se comprometen a canalizar al hospital más adecuado para su manejo definitivo a los niños/as que de acuerdo a los resultados del estudio presenten alguna patología.
- ♦ En el caso que el estudio sea publicado se dará el reconocimiento al SNDIF así como el derecho de autor correspondiente.
- ♦ Informar con oportunidad sobre la fecha de inicio y término de la investigación.

Asimismo me es grato agradecer a Usted, su interés por considerar a esta institución en las investigaciones cuyos resultados sin duda contribuirá a la salud población del grupo etéreo en estudio y el conocimiento médico.

Esperando ser considerados en próximas investigaciones, aprovecho la ocasión para enviar un cordial saludo.

Atentamente,

María de las Mercedes Gómez Montueta
Directora General

C.c.p. Lic. Luisa Vizcarra Kotasek- Directora de Servicios Asistenciales.
Dña. Laura Castruita Zapien.- Subdirectora de Prevención Asistencial.
Dra. Ma. Teresa Colosía Barríos.- Jefa del Depto. Médico.

MMGMU/LK/LCZ/MTCB/rjrb

Ay. Insurgentes Sur, 3700 B Col. Cuicuilco,
Del. Coyoacán, México, DF 04530.
Tel 30 03 22 00.