

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



***“EVALUACIÓN DEL DOLOR DE PACIENTES CON PARÁLISIS CEREBRAL
INFANTIL Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA SOMETIDOS A
TERAPIA CELULAR”***

POR

DR. HERNÁN RAMÍREZ DURÁN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

ENERO 2023

**EVALUACIÓN DEL DOLOR DE PACIENTES CON PARÁLISIS
CEREBRAL INFANTIL Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA
SOMETIDOS A TERAPIA CELULAR**

Aprobación de la Tesis:



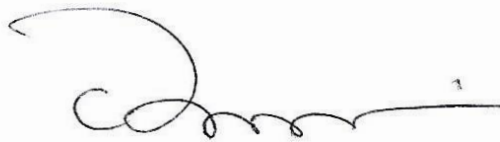
Dra. med. Consuelo Mancías Guerra
Directora de Tesis
Profesor de Hematología



Dr. med Oscar González Llano
Profesor titular del programa



Dra. Yajaira Valentine Jiménez Antolínez
Coordinadora de enseñanza



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: quienes con su amor, apoyo y sabiduría me han acompañado durante muchos días de trabajo, por ser quien son y creer en mí.

A mis hermanos: ustedes son mi mayor motivación y siempre estuvieron a mi lado cuando más lo necesité.

A mis profesores: porque su tarea nunca fue sencilla, gracias por guiarme con paciencia, por extender la mano como apoyo cuando más dudé y por transmitir el conocimiento fruto de su ardua labor.

A mis compañeros y amigos: aunque el tiempo haya separado muchos de nuestros caminos, los llevo en mi corazón y gracias a ustedes entendí que tengo más de un hogar en este mundo.

A mi novia: por entenderme en todo, apoyarme en mucho más de lo necesario y siempre querer lo mejor para mi porvenir.

DEDICATORIA

A todos los pacientes y sus familias que a lo largo de mi formación han depositado su confianza en mí durante periodos de incertidumbre, dolor o vulnerabilidad. Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	7
Capítulo II. Marco teórico.....	9
1. Introducción.....	9
2. Antecedentes.....	15
3. Pregunta de investigación	20
4. Justificación	20
Capítulo III. Hipótesis	22
Capítulo IV. Objetivo	23
Capítulo V. Material y métodos	24
Capítulo VI. Resultados	30
Capítulo VII. Discusión.....	35
Capítulo VIII. Conclusión	40
Capítulo IX. Referencias	41
Capítulo X. Anexos	49
1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación	49
2. Aprobación del Comité de investigación	51
3. Lista de verificación	53
Capítulo XI. Resumen autobiográfico	55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.....	30
Tabla 2. Resultados de la valoración del dolor.....	32
Tabla 3. Coeficiente de Kappa de Cohen.....	33
Tabla 4. Coeficiente de correlación.....	33
Tabla 5. Comparación del puntaje total entre valoraciones.....	33

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica de dispersión 1. Correlación entre el resultado médico y del tutor en el primer procedimiento.....	34
Gráfica de dispersión 2. Correlación entre el resultado médico y del tutor en el segundo procedimiento.....	34

Capítulo I

Resumen

Introducción: La evaluación del dolor puede ser desafiante debido a los problemas de comunicación que presentan los pacientes no verbales con parálisis cerebral infantil (PCI) y trastorno del espectro autista (TEA), sobre todo en aquellos que requieren de procedimientos invasivos como parte de su tratamiento multidisciplinario.

Objetivo: Evaluar la incidencia del dolor en pacientes con PCI y TEA que se someten a aspirado de médula ósea (AMO) y punción lumbar (PL) para terapia celular.

Material y método: Estudio observacional, longitudinal y prospectivo. Se utilizó la lista de verificación llamada “Lista de Verificación del Dolor en Niños no Comunicantes - Revisada” para observar el comportamiento de 88 pacientes con PCI y TEA antes y después de la terapia celular. La evaluación fue realizada simultáneamente por un cuidador y por personal del equipo médico en 3 tiempos (10 minutos antes, 30 minutos después y 24 horas después de la terapia celular).

Resultados: Del grupo estudiado, 47 (53%) de ellos no cuentan con la tercera evaluación del dolor. La mediana de edad fue 6 años, 66 pacientes con diagnóstico de TEA y 22 pacientes con PCI. Se reportó incidencia de dolor basal del 51.1% (valorado por cuidador) y del 19.3% (valorado por médico) las cuales disminuyeron al realizar la valoración en el segundo tiempo, hasta 47.7% y 14.8%

respectivamente. No se observó concordancia entre las valoraciones realizadas por el médico y el cuidador al comparar las puntuaciones totales ni tampoco en la presencia de dolor. No se reportaron efectos adversos de gravedad.

Conclusiones: La evaluación del dolor en pacientes con deterioro neurológico o dificultades para la comunicación se puede realizar de forma sencilla y rápida utilizando la “Lista de Verificación del Dolor en Niños no Comunicantes - Revisada”. No se reportaron efectos adversos de gravedad por lo que concluimos que el AMO y la aplicación de células nucleadas totales autólogas vía intratecal es un procedimiento seguro.

Palabras clave: Parálisis cerebral; Trastorno del Espectro Autista; Terapia Celular; Dolor

Capítulo II

Marco teórico

1. Introducción

La parálisis cerebral infantil (PCI) es un trastorno del neurodesarrollo motriz considerado la principal causa de discapacidad motora en niños. Se desconoce la causa del 70% de los casos de PCI y en un 20% se asocia a prematuridad, a trauma asociado al nacimiento o disminución de oxígeno a nivel cerebral (1). La PCI se asocia con otras complicaciones médicas que van desde un ligero deterioro motriz de una parte aislada del cuerpo, hasta no poder hablar o caminar (2), así como trastornos de la nutrición, enfermedades respiratorias, digestivas y urinarias, epilepsia, alteración de la agudeza visual y déficit intelectual, entre otras (3).

La PCI es considerada como un problema de salud pública a nivel mundial y su prevalencia es de 1.5 hasta 6 casos por cada 1,000 nacimientos vivos y es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer de los niños (4,5,6). En México no existen datos epidemiológicos actualizados, pero según reportes de la Secretaría de Salud publicados entre 1998 y 2000 había una incidencia de 3 casos por cada 10,000 nacidos vivos (7). En el 2006, debido a esta falta de censo epidemiológico, se realizó una estimación en base a información de

la Organización Mundial de la Salud que determinó que al menos 500,000 personas en nuestro país se veían afectadas por algún grado de parálisis cerebral (8).

El manejo de los niños con PCI debe ser multidisciplinario para afrontar objetivos médicos-terapéuticos, psicológicos, educativos y sociales (9). El tratamiento siempre va enfocado en lograr la mayor independencia posible del paciente en sus actividades cotidianas (3,4,9). Éste se fundamenta en 4 bases esenciales. La primera son las terapias que recibe el paciente, entre las que se encuentran la ocupacional, de lenguaje, crioterapia, fisioterapia e hidroterapia; la segunda, órtesis (dispositivo externo aplicado al cuerpo para modificar los aspectos funcionales o estructurales del sistema neuromusculoesquelético); la tercera se refiere a los medicamentos que disminuyen el tono muscular aumentado y otros que aumentan la densidad ósea; y por último cirugía ortopédica. (4,5,10) Los pacientes con este padecimiento llegan a tener diversas intervenciones terapéuticas que se individualizan dependiendo las demás enfermedades que acompañen a la PCI de cada niño.

La definición del trastorno del espectro autista (TEA) ha evolucionado a lo largo de los últimos 50 años, pero la descripción de las características principales como déficits de comunicación social y comportamientos sensoriomotores repetitivos e inusuales no ha cambiado sustancialmente desde su delineación original (11). Sus datos clínicos varían dependiendo la gravedad del síndrome y van desde poder hablar con claridad, tener poca necesidad de cercanía, no lograr contacto visual, hasta no poder comunicarse verbalmente, golpearse la cabeza y restringirse

estrictamente a una rutina (12). Su presentación es muy variada y se acompaña de otros trastornos psiquiátricos como trastorno oposicionista desafiante, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, discapacidad intelectual y trastorno de ansiedad social, por nombrar algunos (13). Se conoce que la causa de este padecimiento es una predisposición genética en combinación con factores ambientales (durante el embarazo y al momento del nacimiento), en los cuales se incluye una disminución de flujo sanguíneo cerebral relacionado con la sintomatología de este trastorno (11,13, 14, 15).

La incidencia del TEA ha ido aumentando a lo largo de los últimos años, esto probablemente debido a los cambios en los conceptos y definiciones de la enfermedad, y también por el incremento de la disponibilidad del conocimiento de los TEA, tanto en el medio profesional como en la población en general (13). En México no se cuenta con datos de prevalencia que se basen en estudios epidemiológicos. En cambio, en Estados Unidos, según el Centro para el Control de Enfermedades y la Red de Monitoreo de Autismo y Discapacidades del Desarrollo, en el 2014 la prevalencia general de los trastornos del espectro autista fue de 16.8 por cada 1,000 niños de 8 años (16). Es más común que se presente en niños que en niñas, con una proporción de 4:1 (17).

El tratamiento para los niños con TEA está basado primordialmente para el área psicosocial y para los síntomas relacionados con los descritos en el TEA, como los asociados a las otras enfermedades psiquiátricas que pueden presentarse (13). Este manejo dependerá del grado de severidad de la enfermedad y de si se

presentan o no otro tipo de enfermedades mentales. La terapia psicosocial actualmente se basa en diferentes enfoques de intervención en el comportamiento (11,18), de los cuales el “Análisis Conductual Aplicado” (Applied Behavioral Analysis: ABA) y el “Tratamiento y educación para niños con autismo y discapacidad relacionada con la comunicación” (Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children: TEACCH) son los que se usan en México (19). Los fármacos aprobados por la FDA para este trastorno son Risperidona y Aripiprazol, ambos son fármacos antipsicóticos que se recetan para aminorar la agitación y la irritabilidad que pueden presentar estos pacientes (11,13,20). Las opciones disponibles de terapia conductual y tratamientos farmacológicos son sólo paliativas (14), y la medicación prescrita para estos niños no está dirigida para tratar los síntomas centrales del padecimiento, sino que solo se encargan de atenuar los síntomas de irritabilidad, agresividad, problemas para dormir, dificultad para la atención, entre otros (21).

Por otra parte, la terapia celular, conocida también como citoterapia, se describe como la administración de productos celulares y tiene como objetivo principal suministrar células que produzcan un efecto en el tratamiento de alguna enfermedad o como adyuvante de otro tipo de terapia (22). Ésta va de la mano con la medicina regenerativa y en los últimos años ha generado un gran interés en diferentes campos de la investigación médica (23). Existen diferentes tipos de células que se pueden utilizar en la terapia celular y las que más se usan, debido a sus características, son las células madre que se obtienen de tejidos adultos (22,24–26). Estas células madre adultas se pueden conseguir de tejido adiposo (grasa),

médula ósea, cordón umbilical, sangre periférica, placenta y músculo, entre otros (24,27).

En la actualidad el uso de la terapia celular se restringe en su mayoría en estudios experimentales en los cuales se evalúa la eficacia y seguridad de esta. La terapia se puede aplicar para distintos padecimientos como en enfermedades de la piel (28,29), enfermedades intestinales (30,31), lesiones en la médula espinal que ocasionan parálisis de una o de todas las extremidades del cuerpo (32–34) y para niños con PCI (1,2,35) y con TEA (14,36), entre otras muchas descritas. Para estos dos últimos padecimientos, la terapia celular no se puede considerar como un tratamiento curativo, pero sí como una posibilidad para mejorar la pobre calidad de vida que pueden llegar a tener estos pacientes. Existen estudios que han demostrado una mejoría en estos niños que se someten a la terapia celular (37–39).

La terapia celular, en los pacientes con PCI o con TEA, se puede administrar por vía intravenosa o por vía intratecal para distribuir las directamente al sistema nervioso central (1,2,14,35,40).

Los efectos adversos severos después de efectuar la terapia celular son raros, reportados en 4 de 135 pacientes en un grupo de estudio comparado con 3 de 139 en un grupo control (1). Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia son leves como, por ejemplo: fiebre, vómito, náusea, cefalea, dolor en los sitios de aspiración de médula ósea, dolor en el sitio de punción lumbar y rigidez de nuca (1,14,37,38). Todos estos síntomas se controlan en la mayoría de los casos

fácilmente con medicación de fácil acceso al público. Es raro que ocurran síntomas más graves como sangrados, infecciones, convulsiones o muerte (2,41).

A pesar de que el dolor no es el efecto adverso más común de los que ocurren al realizar la terapia, es un síntoma importante para considerar al momento de decidir el sitio de obtención de las células. A. Fujimoto *et al.*, en un estudio prospectivo realizado en donadores de células madre, compararon la obtención mediante aspiración de médula ósea contra sangre periférica en cuestión a sus posibles efectos adversos (dolor y malestar) y la contribución de estos en su calidad de vida. Demostraron que la aspiración de médula ósea causa más dolor en el sitio de obtención y mayor repercusión en su calidad de vida o actividades diarias después de la recolección de las células (42). Algunas ventajas de las células madre obtenidas por aspiración de médula ósea son una mayor cantidad de células por volumen, células en estado de multiplicación, y menor tasa de complicaciones, entre otras (35,43,44).

La evaluación del dolor, en los niños con PCI o con TEA, llega a ser desafiante debido a los problemas de comunicación o aprendizaje que pueden llegar a presentar (45,46). Existen diferentes evaluaciones para medir el dolor en niños. La Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria los divide en métodos conductuales, biológicos y autoevaluativos. Los conductuales se basan en observar el comportamiento del niño en respuesta al dolor, los cuales evalúan lenguaje, movimientos de brazos y piernas, expresión facial y si está tranquilo o agitado. Los métodos biológicos evalúan variables como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial. En la práctica se recomienda usarlos junto

con los métodos conductuales. Y, por último, en los métodos autoevaluativos se usan dibujos faciales, escalas numéricas del dolor o escalas verbales (47,48). Debido a la dificultad que pueden llegar a presentar los niños con PCI o TEA de realizar alguna de las evaluaciones antes mencionadas, surge la necesidad de nuevas herramientas de medición de dolor en pacientes no verbales y/o con dificultades motrices.

Existen 14 escalas validadas para evaluar el dolor en pacientes preverbales o no verbales, los cuales es muy difícil que pueden reportar su experiencia ante el dolor. Entre ellas hay 4 que pueden utilizarse en pacientes con algún grado de discapacidad intelectual o déficits neurológicos (48). De estas últimas escalas resaltan la “Lista de verificación del dolor de niños no comunicantes – Revisada”, NCCPC-r por sus siglas en inglés, que fue diseñada para que un observador pueda registrar la presencia e intensidad de la respuesta al dolor de niños con dificultades cognitivas o problemas en la comunicación, y toma en consideración la posibilidad de que algún evaluado sea incapaz de realizar cierto(s) ítem(s) de la lista (49).

2. Antecedentes

En el año 2000, Breau Lynn *et al.* realizaron un estudio que tuvo como objetivo validar un checklist para evaluar el dolor en pacientes con incapacidad para comunicarse verbalmente (50). El checklist llamado “Lista de verificación del dolor

de niños no comunicantes” o NCCPC por sus siglas en inglés, se llevó a cabo mediante entrevistas semiestructuradas con cuidadores de pacientes con parálisis cerebral o deterioro cognitivo grave. Para validar su checklist de dolor, realizaron dos estudios. En el primero se incluyeron 32 cuidadores (padres, tutores, o persona encargada de cuidar a los pacientes) que indicaron en la NCCPC que ítems habían ocurrido generalmente en el pasado cuando su participante tenía dolor y también completaron una escala de calificación numérica, que va de 0 (no muy útil) a 10 (extremadamente útil) para indicar qué tan útil fue el comportamiento específico para decidir sobre la presencia de dolor. En el segundo estudio, con una muestra de 33 cuidadores, proporcionaron una breve descripción de cada evento y calificaron la intensidad de los eventos de dolor y angustia en una escala de calificación numérica, que varía de 0 (sin dolor/angustia) a 10 (la mayoría del dolor/angustia), además de lo realizado en el primer estudio. Los resultados del primer estudio demostraron que los cuidadores pueden usar la lista de verificación para proporcionar información sobre conductas de dolor pasadas, por otro lado, cuando se les dio la Lista de verificación, rápidamente reconocieron varios comportamientos observados durante episodios dolorosos pasados lo que sugiere que la lista podría ayudar a los cuidadores a proporcionar información más organizada y útil a los médicos. Los resultados del estudio 2 demuestran que la Lista de verificación tiene el potencial de diferenciar entre dolor y angustia, especialmente con dolor a largo plazo. Estos dos estudios proporcionan evidencia preliminar de que la Lista de verificación del dolor de niños no comunicantes es válida y confiable cuando la utilizan los cuidadores primarios en un entorno natural de la vida real,

además de ayudar a los cuidadores a proporcionar información más organizada y útil a los médicos (50).

Lynn M. Breau *et al.*, en el 2001 (51) se dieron a la tarea de examinar si el comportamiento típico del dolor, según lo informado por cuidadores, podría usarse para predecir el comportamiento futuro del dolor y derivar un subconjunto de elementos centrales de la Lista de verificación del dolor de niños no comunicantes (NCCPC). Su población fueron 33 cuidadores de niños con deterioro cognitivo completaron la NCCPC retrospectiva e inmediatamente después de episodios posteriores de dolor y angustia en sus hogares. Encontraron que siete de los elementos de la lista de verificación tenían razones de probabilidades significativas: irritable, buscando comodidad, cambio en los ojos, menos activo, gesto hacia una parte que duele, lágrimas y jadeo. En un segundo grupo de 63 niños con impedimentos cognitivos, este subconjunto de ítems mostró un 85% de sensibilidad y un 89% de especificidad para el dolor. Concluyeron que el subconjunto de elementos de la NCCPC podría predecir el dolor en niños con deterioro cognitivo (51).

Lynn M. Breau *et al.*, en Canadá en el 2002 (49) evidenciaron las propiedades psicométricas de una NCCPC revisada (NCCPC-r) con una cohorte más grande de niños. La muestra del estudio fueron 71 cuidadores de niños con deterioro cognitivo, con edades de 3-18 años, quienes realizaron observaciones de sus hijos usando el NCCPC-r durante períodos de dolor y otros sin dolor, para permitir evaluar la capacidad del NCCPC-r para discriminar entre la presencia y la ausencia de dolor.

Gracias a esto se desarrollaron puntuaciones de corte para detectar la presencia de dolor. Encontraron que el 95% de los puntajes individuales de los niños fueron consistentes. Las curvas características operativas del receptor tenían una puntuación de 7 o más en el NCCPC-r como indicativo de dolor en niños con deterioro cognitivo, con 84% de sensibilidad y hasta 77% de especificidad. Estos resultados proporcionaron evidencia de que NCCPC-r tiene excelentes propiedades psicométricas para evaluar la presencia de dolor en niños con algún tipo de deterioro cognitivo (49).

En el 2004 Lynn M. Breau *et al.* (52) en Nueva Escocia Canadá, evaluaron la ocurrencia de tipos específicos de dolor utilizando las características demográficas, médicas y físicas de los niños. Examinaron los informes de dolor de los cuidadores que experimentaron sus hijos durante cuatro períodos de 1 semana durante 1 año. La información sobre las características sociodemográficas, los impedimentos físicos y las afecciones médicas de los niños se utilizó para predecir la aparición de tipos específicos de dolor. Se utilizaron las Escalas de “Comportamiento Adaptativo de Vineland”, los “Inventarios de Desarrollo Comunicativo de MacArthur”, la “Lista de Verificación del Dolor de Niños No Comunicantes-Revisada” y encuestas de dolor donde se describió la causa, duración e intensidad (0 a 10) de cada episodio de dolor. Los resultados indicaron que un conjunto único de factores de riesgo predice cada tipo de dolor, en la mayoría de los casos, los modelos fueron más específicos que sensibles, lo que indica que los predictores significativos son más útiles para eliminar posibles causas de dolor. Concluyeron que los factores de riesgo

de la población pueden ser útiles para estructurar las investigaciones de diagnóstico para niños con deterioro/impedimentos cognitivos severos (52).

Lynn M. Breau y Carol S. Camfield, en el 2010 (53) realizaron un estudio transversal para determinar si los niños con discapacidad del desarrollo responden al dolor dependiendo del nivel de desarrollo. El estudio se llevó a cabo en Nueva Escocia, Canadá donde se incluyeron 123 niños y adolescentes con algún trastorno que ocasione alguna discapacidad del desarrollo, al igual que sus papás o cuidadores primarios. Se utilizaron métodos analíticos para explorar si la conducta de dolor es independiente de las características del desarrollo de los pacientes. Se completaron por parte de los cuidadores de los participantes la Lista de Verificación Revisada del Dolor del Niño No Comunicante (NCCPC-r), la segunda edición de las Escalas de Comportamiento Adaptativo de Vineland (VABS-II) y el Inventario de evaluación pediátrica de discapacidad (PEDI). Con los resultados se observó que el comportamiento del dolor fue distinto a los factores de desarrollo en dos análisis separados utilizando dos medidas funcionales. Con lo cual se asegura que la evaluación del dolor con el NCCPC-r no se ve afectada por el nivel de desarrollo de los niños (53).

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia del dolor en los pacientes con parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista que son sometidos a terapia celular a los que se les realiza aspirado de médula ósea y punción lumbar?

4. Justificación

Es bien conocido que en las pacientes pediátricos que tienen parálisis cerebral infantil o trastorno del espectro autista, es muy complicado realizar una adecuada evaluación del dolor debido al desarrollo anormal de los sistemas de comunicación y su aspecto social (45,46). Esto no quiere decir que no expresan dolor, sino que es más difícil de identificar, tratar y darle un adecuado seguimiento.

Además, los resultados de este estudio darán a conocer a los médicos la incidencia de dolor en estos pacientes al someterse a una aspiración de médula ósea, y a los demás procedimientos que compete la terapia celular, dato que es sumamente relevante al momento de tomar la decisión de cual fuente recolectar las células madre (42). De esta manera tomar una decisión fundamentada en información objetiva y obtenida por el método científico. También es necesario considerar la falta de información precisa sobre la evaluación del dolor en los pacientes sometidos a

este tipo de procedimiento, particularmente en Latinoamérica y en nuestro país, lo cual puede repercutir en su adecuado tratamiento del dolor.

La información obtenida con este trabajo de investigación podrá ayudar a los médicos a reconocer la presencia o ausencia de dolor durante y después de algún procedimiento médico, como la aspiración de médula ósea y la punción lumbar, en los pacientes que tengan algún problema en la comunicación o que manifiesten el dolor de una manera no habitual. Esto permitirá la identificación oportuna del dolor y a mejorar su manejo terapéutico en estos pacientes.

Capítulo III

Hipótesis

Hipótesis alterna:

Los pacientes sometidos a terapia celular con diagnóstico de parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista presentan una incidencia baja de dolor.

Hipótesis nula:

Los pacientes sometidos a terapia celular con diagnóstico de parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista presentan una incidencia alta de dolor.

Capítulo IV

Objetivos

Objetivo primario

Establecer la incidencia del dolor en pacientes con parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista sometidos a terapia celular en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por medio de la lista de verificación: “Non-Communicating Children’s Pain Checklist – Revised (NCCPC-r)”.

Objetivos secundarios

- Crear una distribución de la incidencia del dolor por sexo y por diagnóstico de parálisis cerebral o autismo.
- Comparar la frecuencia del dolor de los pacientes con parálisis cerebral infantil con los que padecen un trastorno del espectro autista.
- Identificar que el dolor sea relacionado, por parte del tutor, con la terapia celular y no por otro padecimiento.
- Correlacionar los resultados de la lista de verificación del reporte parental y médico.

Capítulo V

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, longitudinal y prospectivo en el que se observará el comportamiento de los participantes en 3 momentos específicos con relación a la terapia celular a la que se someterán: primer momento a los 30 minutos antes del procedimiento; segundo momento cuando haya transcurrido una hora después de la terapia; y el tercer momento a las 24-48 horas después de los procedimientos (durante la cita de seguimiento predispuesta en el protocolo de terapia celular).

El comportamiento del participante se analizará mediante la lista de verificación: “Non-Communicating Children 's Pain Checklist – Revised (NCCPC-r)”, presente en español, en los 3 momentos de evaluación. Esta valoración será realizada por alguno de los padres o por el representante legal del participante, así como por una persona perteneciente al equipo médico de investigación, cada uno ignorando la información de la evaluación del otro.

Población de estudio

Pacientes que se sometan al protocolo de terapia celular y que acudan a consulta al Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el período de septiembre 2020 - septiembre 2022.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Parálisis Cerebral Infantil o Trastorno del Espectro Autista sometidos a terapia celular, a los que se les realiza aspirado de médula ósea y punción lumbar, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Pacientes en los que sus padres y/o representante legal estén de acuerdo con su participación en este estudio y firmen el consentimiento informado.
- Edad entre 1 y 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de Parálisis Cerebral Infantil o Trastorno del Espectro Autista.
- Pacientes con Parálisis Cerebral Infantil que tengan válvula de derivación ventrículo-peritoneal.
- Pacientes menores de 1 año y mayores de 18 años.

- Pacientes que tengan infección activa.
- Pacientes que no se sometan al procedimiento de terapia celular (aspiración de médula ósea y aplicación de las células madre a través de una punción lumbar).

Criterios de eliminación

- Pacientes que inicien con alguna infección después de su inclusión dentro del estudio.
- Pacientes en los que sus padres y/o representante legal no deseen que forme parte del estudio y se nieguen a firmar el consentimiento informado.

Tamaño de muestra

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA				
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$				
		al cuadrado		
valor Z	1.96	3.8416		
valor p	0.35		n=	87.3964
valor q	0.65			
valor δ	0.10	0.01		

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra por medio de la fórmula estimación de una proporción en una población infinita del 35% de prevalencia dolor moderado a severo por la escala verbal análoga en adultos (54) (por ser la referencia disponible y estudiada), con una precisión del 10%, un nivel de significancia a dos colas del 5%, y un poder del 97.5%, por lo que **se requieren al menos 88 pacientes en este estudio.**

Cronograma de actividades

Actividad	Noviembre 2020- Marzo 2021	Abril 2021- Agosto 2021	Septiembre 2021- Diciembre 2021	Enero 2022- Marzo 2022	Abril 2022- Junio 2022	Julio 2022- Septiembre 2022	Octubre 2022- Diciembre 2022
Selección de tema	X						
Recolección de información	X	X					
Planteamiento de hipótesis	X						
Planteamiento del problema	X						
Sometimiento de protocolo de investigación	X						
Recolección de datos		X	X	X	X	X	
Análisis estadístico			X	X	X		
Presentación de avance de tesis		X	X		X	X	X
Redacción de escrito						X	X
Difusión de resultados preliminares		X					
Búsqueda y envío a revista							X

Protocolo de estudio

Se llevará a cabo la observación del comportamiento del paciente en los 3 momentos mencionados tal como está descrito en el apartado de diseño de estudio. Esta observación será realizada por dos personas, una de ellas siendo alguno de los padres y/o representante legal del niño y la otra uno de los miembros del equipo médico de investigación. Se llenará una lista de verificación ya validada para pacientes no verbales llamada “Non-Communicating Children's Pain Checklist – Revised” (Anexo 1). Una puntuación de 7 o más en el NCCPC-r como indicativo de dolor en niños con deterioro cognitivo.

Análisis e interpretación de la información

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS v. 22.0 (IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 22.0, Armonk, NY: IBM Corp.). La distribución de normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó el análisis descriptivo, obteniendo las medias, las desviaciones estándar, medianas y rangos de acuerdo con la distribución de las variables calculadas con la prueba del Chi-cuadrada. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba T-Student para las variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para la distribución no paramétrica. Se utilizó el coeficiente de Kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre la primera y la segunda

valoración del médico y del familiar cuando estas reportaban 7 o más puntos. Para determinar si existe una consistencia entre los puntajes totales evaluados entre el familiar y el médico se utilizó el coeficiente de correlación de intraclase.

Los puntajes totales reportados en la primer y segundo procedimiento por los médicos y los familiares se presentan por medio de graficas de dispersión. Este análisis se llevó a cabo para determinar si existe un acuerdo entre la percepción de la valoración realizada por el familiar y una valoración clínica más objetiva por parte del médico. Un valor de $P < 0.05$ será tomado como estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El presente protocolo con clave **HE20-0007** fue sometido y aprobado por el Comité de Ética y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Confidencialidad

Se cumplen los protocolos de confidencialidad vigentes en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. En ningún documento o base de datos se identificará a los pacientes por su nombre, y los datos recolectados son única y exclusivamente utilizados para este proyecto de investigación. Se identificó a los pacientes con sus iniciales y número de paciente evaluado.

Capítulo VI

Resultados

Se incluyeron 88 pacientes de los cuales 47 (53%) de ellos no cuentan con la tercera evaluación del dolor (24 a 48 horas después de los procedimientos) por la dificultad de su aplicación debido a que un porcentaje alto de pacientes son foráneos y se trasladan de regreso a casa durante este periodo. Se reportó una mediana de edad de 6 años (1 a 17 años), 66 pacientes con diagnóstico de TEA y 22 pacientes con PCI. El género masculino fue más prevalente en ambos grupos, en un 78.8% (52 pacientes) y 59.1% (13 pacientes) respectivamente. Cincuenta y uno eran originarios de México, 28 de Estados Unidos de América y 9 de otros países. En 55 (62.5%) pacientes el procedimiento de AMO y PL se realizó por primera vez, en 21 (23.9%) el procedimiento se realizó por segunda ocasión y en 13.6% (12 pacientes) por tres o más veces (tabla 1) durante el periodo de reclutamiento.

Variable	Global	Parálisis cerebral infantil	Autismo	<i>p</i>
Edad (años)	6 (4-9)	4 (1-7)	6 (5-10)	0.01*
Sexo				0.069
Femenino	23 (26.1%)	9 (40.9%)	14 (21.2%)	
Masculino	65 (73.9%)	13 (59.1%)	52 (78.8%)	
Número de terapias				0.773
1	55 (62.5%)	13 (59.1%)	42 (63.6%)	
2	21 (23.9%)	5 (22.7%)	16 (24.2%)	
3 o más	12 (13.6%)	4 (18.2%)	8 (12.1%)	

Tabla 1.- Características demográficas de los pacientes.

*Variable significativa $P < 0.05$

Se reportó una variación entre las puntuaciones basales y las posteriores al procedimiento, tanto en las evaluaciones realizadas por cuidadores, como por el personal médico. En la evaluación basal, el 19.3% (17 pacientes) presentaron valores ≥ 7 puntos en las listas realizadas por el equipo médico. Por el contrario, los cuidadores identificaron valores ≥ 7 puntos en el 51.1% (45 pacientes) antes de realizar el AMO y la PL. En las puntuaciones obtenidas durante el segundo tiempo de evaluación (1 hora posterior a la PL), los cuidadores reportaron valores ≥ 7 puntos en 42 (47.7%) pacientes, a diferencia del personal médico que identificó presencia de dolor en 13 (14.8%) pacientes (tabla 2). Durante la evaluación en el tercer tiempo, los cuidadores reportaron valores ≥ 7 puntos en 24 (27.2%) pacientes, a diferencia del personal médico que identificó presencia de dolor en 29 (32.95%) pacientes. Debido a que no se logró obtener la valoración del tercer tiempo en más del 50% de los pacientes esta encuesta no será tomada en cuenta para cálculos de comparación.

Variable	Global	Parálisis cerebral infantil	Autismo	<i>p</i>
Encuesta primer tiempo				
Familiar				
Total	8 (2-27)	8 (4-14)	7 (2-28)	0.643
≥7 puntos	45 (51.1%)	13 (59.1%)	32 (48.5%)	0.389
Médico				
Total	3 (1-6)	2 (1-4)	3 (1-7)	0.85
≥7 puntos	17 (19.3%)	3 (13.6%)	14 (21.2%)	0.33
Encuesta segundo tiempo				
Familiar				
Total	7 (3-14)	9 (3-14)	7 (4-14)	0.889
≥7 puntos	42 (47.7%)	12 (54.5%)	30 (45.5%)	0.46
Médico				
Total	3 (1-6)	5 (3-8)	3 (1-5)	0.132
≥7 puntos	13 (14.8%)	5 (22.7%)	8 (12.1%)	0.19

Tabla 2.- Resultados de la valoración del dolor.

*Variable significativa $p < 0.05$

Al comparar el puntaje igual o mayor a 7 obtenidos entre el médico y el familiar se reportan valores significativos ($p < 0.001$) pero al realizar un coeficiente de Kappa de Cohen, no se obtuvo una concordancia importante (tabla 3) y se reportó una correlación intermedia en el coeficiente de correlación de intraclass utilizando el puntaje total (tabla 4). Los valores del coeficiente pueden oscilar entre 0 y 1: donde el 0 indica ausencia de concordancia y el 1, la concordancia o fiabilidad absoluta de los resultados obtenidos. Las gráficas de dispersión de la primera y segunda evaluaciones que comparan los puntajes totales entre los familiares y los médicos muestran una asociación débil positiva con valores atípicos (Gráfica de dispersión 1 y gráfica de dispersión 2).

Concordancia en ≥ 7 puntos	Coefficiente de kappa de Cohen	p
Familiar vs. Médico		
Encuesta primer tiempo	<u>0.372</u>	<0.001*
Encuesta segundo tiempo	<u>0.272</u>	<0.001*

Tabla 3.- Evaluación del grado de acuerdo entre el médico y el familiar por medio del coeficiente de Kappa de Cohen.

*Variable significativa $p < 0.05$

Concordancia en puntaje total	Coefficiente de correlación	p
Familiar vs. Médico		p
Encuesta primer tiempo	<u>0.654</u>	<0.001*
Encuesta segundo tiempo	<u>0.643</u>	<0.001*

Tabla 4.- Evaluación de la consistencia entre los puntajes totales reportados por el médico y el familiar por medio del coeficiente de correlación de intraclass.

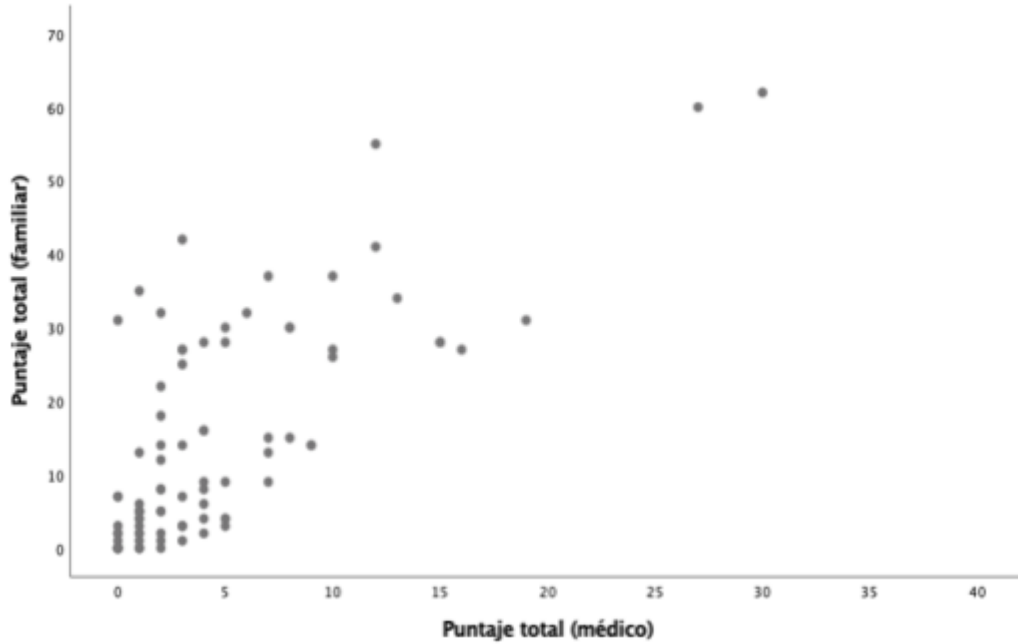
*Variable significativa $p < 0.05$

No se encontró una diferencia significativa al comparar el puntaje total entre las dos evaluaciones realizadas por los médicos y por los familiares (tabla 5).

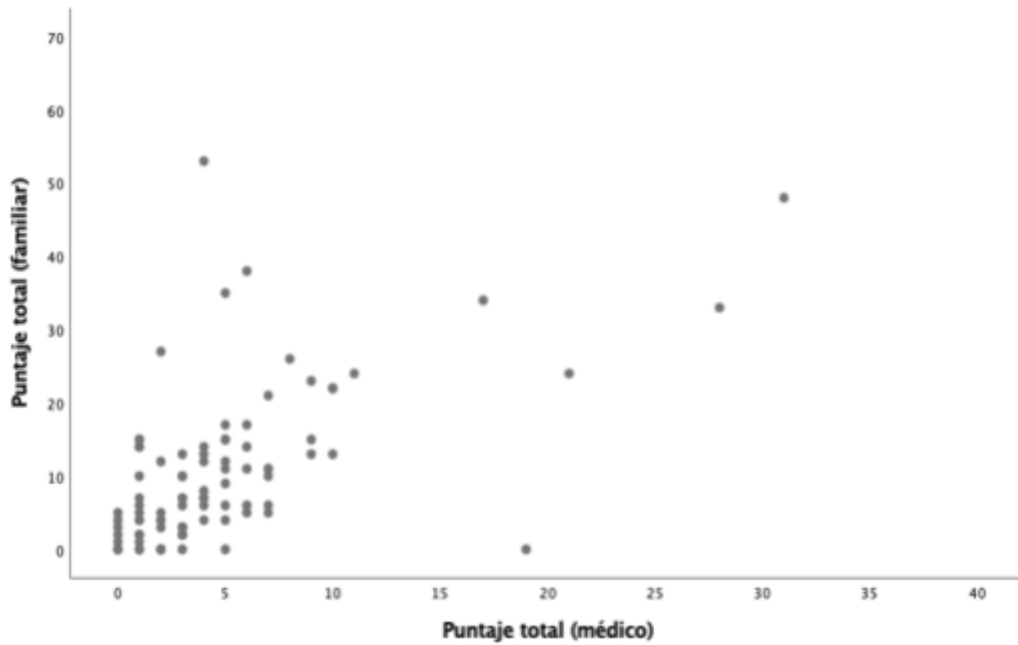
Variable	Valoración 1	Valoración 2	p
Puntaje total (familiar)	45 (51.1%)	42 (47.7%)	0.69
Puntaje total (médico)	17 (19.3%)	13 (14.8%)	0.481

Tabla 5.- Comparación del puntaje total entre valoraciones

*Variable significativa $p < 0.05$



Gráfica de dispersión 1.- Correlación entre el resultado médico (eje de las x) y del tutor o familiar (eje de las y) en el primer procedimiento.



Gráfica de dispersión 2.- Correlación entre el resultado médico (eje de las x) y del tutor (eje de las y) en el segundo procedimiento.

Capítulo VII

Discusión

Existen estudios que han reportado una mejoría en estos niños cuando se someten a la terapia celular (34,37,38,39). Sin embargo, los diferentes métodos, sujetos estudiados, tipo celular, vías de administración y resultados no han logrado definir una forma estándar de aplicación. La administración por vía intravenosa suele describirse como la menos invasiva, pero de menor eficacia debido a la presencia de la barrera hematoencefálica, la cual impide el paso de todas las células al sistema nervioso central (39,40). Al utilizar la MO estimulada como fuente de obtención de las células y al aplicarlas por vía intratecal es común observar distintos efectos adversos que pueden relacionarse a estos procedimientos. Los efectos adversos severos después de efectuar la terapia celular son raros, reportados en 4 de 135 pacientes en un grupo de estudio comparado con 3 de 139 en un grupo control (1). Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia suelen ser de intensidad leve, como por ejemplo: fiebre, vómito, náusea, cefalea, dolor en los sitios de aspiración de médula ósea y dolor en el sitio de punción lumbar (1,14,37,38). El meningismo o rigidez de nuca se ha reportado raras ocasiones y se presume que pueda ser ocasionado por la liberación local de citocinas endógenas desde leucocitos administrados (35). Las reacciones alérgicas suelen estar

asociadas a la administración de medicamentos anestésicos por lo que administrar premedicación se ha vuelto una práctica ampliamente utilizada (35).

A pesar de que la evaluación del dolor en los niños con PCI o con TEA es desafiante debido a los problemas de comunicación o aprendizaje que pueden presentar, es imprescindible que la identificación de dolor sea de manera oportuna para otorgar un tratamiento adecuado.

En este estudio se evaluó el dolor antes de realizar el aspirado de médula ósea y una hora después de la aplicación de células vía intratecal utilizando la escala "Lista de Verificación del Dolor en Niños no Comunicantes - Revisada", reportando una incidencia de dolor basal del 51.1% (valorado por cuidador) y del 19.3% (valorado por médico). Durante la segunda evaluación la incidencia de dolor disminuyó 47.7% (valorado por el cuidador) y 14.8% (valorado por el médico). Esta incidencia es menor comparada con estudios de dolor en pacientes adultos sometidos a este tipo de procedimientos realizados bajo anestesia local, con incidencia de hasta 84% (36% de ellos de moderado a severo) con desaparición en los primeros 10 minutos después de terminar el procedimiento, por lo que creemos que el utilizar medicamentos para sedación de los pacientes pediátricos juega un papel primordial en la obtención de menos puntajes iguales o mayor a 7 con esta escala de valoración (54). Al analizar la información de nuestra cohorte por subgrupo de

enfermedad, se observó un aumento no significativo en la incidencia de dolor en pacientes con PCI valorados por el médico de 13.6% (basal) a 22.7% durante la encuesta del primer y segundo tiempo.

Se utilizó el coeficiente de Kappa de Cohen para evaluar la concordancia y reproducibilidad del mismo instrumento de medida que cuenta con más de dos categorías en dos instantes de tiempo diferentes, esto para determinar la consistencia interna y externa de la encuesta aplicada en la primera y la segunda valoración por dos evaluadores, el médico y familiar. No se observó concordancia importante al comparar los resultados entre las valoraciones realizadas por el médico y el cuidador cuando se reportó la presencia de dolor (puntuación mayor o igual a 7) en las dos encuestas.

Para determinar si existe una consistencia entre los puntajes totales evaluados entre el familiar y el médico se utilizó el coeficiente de correlación de intraclass, este permite medir la concordancia entre dos o más valoraciones cuantitativas continuas obtenidos con diferentes evaluadores. Se llegó a observar concordancia intermedia con el puntaje total lo cual podría haber sido ocasionado a que era la primera vez que los cuidadores utilizaban la herramienta para valoración del dolor y el médico conocía muy poco al paciente previo al procedimiento realizado.

Nuestros resultados destacan la importancia de valorar el dolor de forma sistemática con una herramienta validada que sea aplicable en pacientes con este tipo de diagnósticos. En una cohorte de nuestro centro previamente publicada (Mancías-Guerra C, 2014) y en otros estudios se reportaron efectos adversos asociados a meningismo en incidencia variable (35). Estos efectos adversos no suelen ser severos y los pacientes tienen recuperación temprana sin secuelas a largo plazo. En nuestros pacientes el dolor se controló fácilmente con antiinflamatorios no esteroideos y acetaminofén; nadie requirió hospitalización durante la duración del estudio y no se reportaron reacciones alérgicas a los medicamentos administrados durante el protocolo (35,54).

Este análisis se llevó a cabo para determinar si existe un acuerdo entre la percepción de la valoración realizada por el familiar y una valoración clínica más objetiva por parte del médico. La encuesta está validada para las limitantes de comunicación de nuestros pacientes, es de bajo costo y no toma mucho tiempo aplicarla en la práctica diaria. Cuando el médico ha dado seguimiento al paciente en menos de 6 meses la confiabilidad de la valoración de esta encuesta puede disminuir por lo que la evaluación por el familiar o cuidador principal es útil para

ofrecer un manejo del dolor individualizado ya que no existen estudios de dolor después de realizar estos procedimientos invasivos en este tipo de pacientes.

Capítulo VIII

Conclusión

Los procedimientos de aspirado de médula ósea y punción lumbar cada vez son con cierta frecuencia utilizados durante el tratamiento de pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista. Estos pacientes pueden tener dificultad para expresar el dolor de manera verbal. Con los datos obtenidos de las valoraciones realizadas por cuidadores, se puede identificar la presencia de dolor de manera fácil y rápida para lograr un manejo adecuado del mismo. Durante el estudio no se reportaron efectos adversos de gravedad y todos los episodios de dolor fueron controlados con medicamentos no esteroideos y acetaminofén sin requerir medicamentos opioides por lo que consideramos que estos procedimientos junto a la aplicación de células nucleadas totales vía intratecal puede lograrse de forma segura al contar con todos los recursos adecuados en su centro.

Capítulo IX

Referencias

1. Boruczkowski D, Pujal JM, Zdolińska-Malinowska I. Autologous Cord Blood in Children with Cerebral Palsy: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10).
2. Eggenberger S, Boucard C, Schoeberlein A, Guzman R, Limacher A, Surbek D, et al. Stem cell treatment and cerebral palsy: Systemic review and metaanalysis. *World J Stem Cells.* 2019;11(10):891–903.
3. Guía de Práctica Clínica Abordaje y Manejo del Niño con Parálisis Cerebral Infantil con Comorbilidades Neurológicas y Músculo Esqueléticas. México: Secretaría de Salud; 2010.
4. López-Santacruz HD, Hernández-Molinar Y, Martínez-Sandoval BE, Ángel M, Torre-Delgadillo G. Estrategias terapéuticas de calidad en Odontopediatría : parálisis cerebral. *Acta Pediátrica México.* 2019;40(1):32–43.
5. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. *Lancet.* 2013;1240–9.
6. Van Naarden Braun K, Doernberg N, Schieve L, Christensen D, Goodman A, Yeargin-Allsopp M. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2016;137(1).
7. Vázquez Vela CC, Vidal Ruiz CA. Parálisis cerebral infantil: definición y clasificación a través de la historia. *Rev Mex Ortop Pediátrica.* 2014;16(1):6–

- 10.
8. Reyes Contreras G, Parodi Carvajal A, Ibarra DB. Factores de riesgo en niños con parálisis cerebral infantil en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Estado de México. *Rehabilitación*. 2006;40(1):14–9.
9. Gulati S, Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. *Indian J Pediatr*. 2018;85(11):1006–16.
10. Damiano DL. Rehabilitative therapies in cerebral palsy: The good, the not as good, and the possible. *J Child Neurol*. 2009;24(9):1200–4.
11. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10146):508–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
12. Morrison J. Trastornos del neurodesarrollo: Trastorno del espectro autista. In: Enríquez-Cotera G, editor. *DSM-5: Guía para el Diagnóstico Clínico*. 1a ed. México, D. F.: El Manual Moderno, S.A. de C.V.; 2015. p. 26–33.
13. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. 2017;33(2):183–93.
14. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, Nagrajan A, Paranjape A, Kulkarni P, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: An open label proof of concept study. *Stem Cells Int*. 2013;1–13.
15. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015;57(1):19–28.

16. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(6):1–23.
17. Black DW, Andreasen NC. Neurodevelopmental (Child) Disorders: Autism Spectrum Disorder. In: *Introductory Textbook of Psychiatry.* 6th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. p. 101–7.
18. Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, et al. Naturalistic Developmental Behavioral Interventions: Empirically Validated Treatments for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(8):2411–28.
19. Márquez-Caraveo ME, Albores-Gallo L. Autistic spectrum disorders: Diagnostic and therapeutic challenges in Mexico. *Salud Ment.* 2011;34(5):435–41.
20. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, Diagnosis and Therapy. *Pharmacol Ther.* 2018;190:91–104.
21. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health.* 2007;28(1):235–58.
22. Guadix JA, Zugaza JL, Gálvez-Martín P. Characteristics, applications and prospects of mesenchymal stem cells in cell therapy. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(9):408–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2017.04.018>
23. Kolios G, Moodley Y. Introduction to Stem Cells and Regenerative

Medicine. Respiration. 2012;85(1):3–10.

24. Zomer HD, Vidane AS, Gonçalves NN, Ambrósio CE. Mesenchymal and induced pluripotent stem cells: general insights and clinical perspectives.

Stem Cells Cloning Adv Appl. 2015;8:125–34.

25. Jones R, Lebkowski J, McNiece I. Stem Cells. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2010;16(1):S115–8. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.10.035>

26. Hartenstein V. Stem cells in the context of evolution and development. Dev Genes Evol. 2013;223:1–3.

27. Deotare U, Al-Dawsari G, Couban S, Lipton JH. G-CSF-primed bone marrow as a source of stem cells for allografting: Revisiting the concept. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2015;50(9):1150–6. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.80>

28. Ogliari KS, Marinowic D, Brum DE, Loth F. Stem cells in dermatology. An Bras Dermatol. 2014;89(2):286–91.

29. Duscher D, Barrera J, Wong VW, Maan ZN, Whittam AJ, Januszyk M, et al. Stem Cells in Wound Healing: The Future of Regenerative Medicine? A Mini-Review. Gerontology. 2016;62(2):216–25.

30. Eaton S, Zani A, Pierro A, De Coppi P. Stem cells as a potential

therapy for necrotizing enterocolitis. Expert Opin Biol Ther. 2013;13(12):1683–

9.

31. Gazouli M, Roubelakis MG, Theodoropoulos GE. Stem cells as potential targeted therapy for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(5):952–5.

32. Syková E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konrádová ŠL, Kobyłka P, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2006;15(8–9):675–87.
33. Kumar AA, Kumar SR, Narayanan R, Arul K, Baskaran M. Autologous bone marrow derived mononuclear cell therapy for spinal cord injury: A phase I/II clinical safety and primary efficacy data. *Exp Clin Transplant*. 2009;7(4):241–8.
34. Mehta T, Feroz A, Thakkar U, Vanikar A, Shah V, Trivedi H. Subarachnoid Placement of Stem Cells in Neurological Disorders. *Transplant Proc*. 2008;40(4):1145–7.
35. Mancías-Guerra C, Marroquín-Escamilla AR, González-Llano O, Villarreal-Martínez L, Jaime-Pérez JC, García-Rodríguez F, et al. Safety and tolerability of intrathecal delivery of autologous bone marrow nucleated cells in children with cerebral palsy: An open-label phase I trial. *Cytotherapy*. 2014;16(6):810–20.
36. Ichim TE, Solano F, Glenn E, Morales F, Smith L, Zabrecky G, et al. Stem Cell Therapy for Autism. *J Transl Med*. 2007;5:1–9.
37. Chen G, Wang Y, Xu Z, Fang F, Xu R, Wang Y, et al. Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy. *J Transl Med*. 2013;11(1):1–11.
38. Wang X, Cheng H, Hua R, Yang J, Dai G, Zhang Z, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stromal cells on gross motor function measure scores of children with cerebral palsy: A preliminary clinical study. *Cytotherapy*

[Internet]. 2013;15(12):1549–62. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.06.001>

39. Larijani B, Foroughi Heravani N, Alavi-Moghadam S, Goodarzi P, Rezaei-Tavirani M, Payab M, et al. Cell Therapy Targets for Autism Spectrum Disorders: Hopes, Challenges and Future Directions. *Cell Biol Transl Med*

[Internet]. 2020; Available from:
http://link.springer.com/10.1007/5584_2020_491

40. Lee YH, Choi K V., Moon JH, Jun HJ, Kang HR, Oh SI, et al. Safety and feasibility of countering neurological impairment by intravenous administration of autologous cord blood in cerebral palsy. *J Transl Med.* 2012;10(1):1–11.

41. Novak I, Walker K, Hunt RW, Wallace EM, Fahey M, Badawi N. Concise Review: Stem Cell Interventions for People With Cerebral Palsy: Systematic Review With Meta-Analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:1014–25.

42. Fujimoto A, Suzuki R, Orihara K, Iida M, Yamashita T, Nagafuji K, et al. Health-related quality of life in peripheral blood stem cell donors and bone marrow donors: a prospective study in Japan. *Int J Hematol.* 2020;

43. Pitchford SC, Furze RC, Jones CP, Wengner AM, Rankin SM. Differential Mobilization of Subsets of Progenitor Cells from the Bone Marrow. *Cell Stem Cell.* 2009;4:62–72.

44. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *Int J Hematol.* 2013;97(4):446–55.

45. Blackman JA, Svensson CI, Marchand S. Pathophysiology of chronic pain in cerebral palsy: implications for pharmacological treatment and

research. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(9):861–5.

46. Summers J, Shahrami A, Cali S, D’Mello C, Kako M, Palikucin-Reljin A, et al. Self-injury in autism spectrum disorder and intellectual disability: Exploring the role of reactivity to pain and sensory input. *Brain Sci*. 2017;7(11):1–16.

47. Beltramini A, Milojevic K, Pateron D. Pain assessment in newborns, infants, and children. *Pediatr Ann*. 2017;46(10):e387–95.

48. Manworren RCB, Stinson J. Pediatric Pain Measurement, Assessment and Evaluation. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(3):189–200.

49. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children’s pain checklist-revised. *Pain*. 2002;99:349–57.

50. Breau LM, McGrath PJ, Camfield C, Rosmus C, Allen Finley G. Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(9):609–16.

51. Breau LM, Camfield C, McGrath PJ, Rosmus C, Finley GA. Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: Refinement of a caregiver scale. *J Pediatr*. 2001;138(5):721–7.

52. Breau LM, Camfield CS, McGrath PJ, Finley GA. Risk factors for pain in children with severe cognitive impairments. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(6):364–71.

53. Breau LM, Camfield CS. The relation between children’s pain behaviour and developmental characteristics: A cross-sectional study. *Dev*

Med Child Neurol. 2010;53(2):1–7.

54. Vanhelleputte P, Nijs K, Delforge M, Evers G, Vanderschueren S. Pain During Bone Marrow Aspiration: Prevalence and Prevention. J Pain Symptom Manage. 2003;26(3):860–6.

Capítulo X

Anexos

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. med. MARÍA DEL CONSUELO MANCÍAS GUERRA.

Investigador Principal
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimada Dra. Mancías:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI20-00122** con fecha del **12 de Mayo del 2020**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado **"Evaluación del dolor de pacientes con parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista sometidos a terapia celular."**

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso: Evaluación del dolor de pacientes con parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista sometidos a terapia celular, versión 1.2 de fecha 15 de junio de 2020.
- Escala Visual Análoga con dibujos faciales. Para niños de 3 a 7 años, versión 1.0 de fecha 11 de mayo de 2020.
- Escala Visual Análoga en centímetros. Para niños de 8 a 17 años, versión 1.0 de fecha 11 de mayo de 2020.
- Formato de Consentimiento Informado, versión 1.1 de fecha 15 de junio de 2020.
- Lista de verificación del dolor en niños no comunicantes-Revisada, versión 1.0 de fecha 11 de mayo de 2020.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Hematología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **HE20-00017**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **04 de Septiembre del 2021**.

Participando además el Dr. Hernán Ramírez Durán como **Tesista**, la Est. Sandra Abigail Sánchez García, Est. Jane Citalay López Quezada, MPSS Sofía Alejandra Carreño Salcedo y el Dr. Oscar González Llano como Co-Investigadores

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitrás Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Toda revisión y seguimiento será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey Nuevo León a 04 de Septiembre del 2017



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Anexo 2. Aprobación del Comité de investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. med. MARÍA DEL CONSUELO MANCÍAS GUERRA.

Investigador Principal
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimada Dra. Mancías:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI20-00122** con fecha del **12 de Mayo del 2020**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado "Evaluación del dolor de pacientes con parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista sometidos a terapia celular."

De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso: Evaluación del dolor de pacientes con parálisis cerebral infantil y trastorno del espectro autista sometidos a terapia celular, versión 1.2 de fecha 15 de junio de 2020.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Hematología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **HE20-00017**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **04 de Septiembre del 2021**.

Participando además el Dr. Hernán Ramírez Durán como **Tesista**, la Est. Sandra Abigail Sánchez García, Est. Jane Citlaly López Quezada, MPSS Sofía Alejandra Carreño Salcedo y el Dr. Oscar González Llano como Co-Investigadores

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

Atentamente.
"Alere Flamam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León 04 de Septiembre del 2020



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Septiembre 18, 2017

Anexo 3. Lista de comprobación para el dolor de niños no verbales – Revisada (NCCPC-r)



Página 1



Lista de comprobación para el dolor de niños no verbales – Revisada (NCCPC-r)

0: NUNCA 1: UN POCO 2: DE VEZ EN CUANDO 3: MUY AMENUDO NA: NO APLICABLE

I. Expresión Verbal:

1. Gruñido, queja, gemido (sonido suave)	0	1	2	3	NA
2. Llanto (sonido moderadamente fuerte)	0	1	2	3	NA
3. Grito (sonido muy fuerte)	0	1	2	3	NA
4. Sonido o palabra específica para mostrar dolor (Ej. expresión, grito o alarido)	0	1	2	3	NA

II. Actitud Social:

5. No colaborador, irritable, infeliz	0	1	2	3	NA
6. Aislado, menor interacción con los otros	0	1	2	3	NA
7. Busca consuelo, acercamiento personal y corporal	0	1	2	3	NA
8. Difícil de distraer, no es posible satisfacerle o serenarle	0	1	2	3	NA

III. Expresión Facial:

9. Ceño fruncido	0	1	2	3	NA
10. Cambio en los ojos: incluye ojos semicerrados, fruncidos o muy abiertos	0	1	2	3	NA
11. Puchero, baja el ángulo de la boca, sin sonrisa	0	1	2	3	NA
12. Labios fruncidos, apretados, hacienda pucheros o temblando	0	1	2	3	NA
13. Bruxa o aprieta la mandíbula, mastica o saca la lengua	0	1	2	3	NA

IV. Actividad:

14. No se mueve, menos activo, tranquilo	0	1	2	3	NA
15. Nervioso, agitado, inquieto	0	1	2	3	NA

V. Cuerpo y Extremidades:

16. Hipotónico, flácido	0	1	2	3	NA
17. Rígido, espástico, tenso	0	1	2	3	NA
18. Señala o toca la zona del cuerpo que le duele	0	1	2	3	NA
19. Protege la zona del cuerpo que le duele o no deja que se le toque	0	1	2	3	NA
20. Retrocede, se echa hacia atrás, se aleja, sensible al tacto	0	1	2	3	NA
21. Adopta una postura para mostrar dolor (Ej. cabeza hacia atrás, brazos hacia abajo, se acurruca, etc.)	0	1	2	3	NA

VI. Fisiología:

22. Tiembla	0	1	2	3	NA
23. Cambio de coloración, palidez	0	1	2	3	NA
24. Suda, transpira	0	1	2	3	NA
25. Lágrimas	0	1	2	3	NA
26. Inspiración intensa, jadeo	0	1	2	3	NA
27. Apnea, aguanta la respiración	0	1	2	3	NA

VII. Alimentación y Sueño:

28. Come menos, falta de apetito	0	1	2	3	NA
29. Aumento del sueño, somnoliento	0	1	2	3	NA
30. Falta de sueño	0	1	2	3	NA

RESUMEN DE PUNTUACIÓN:

Categoría:	I	II	III	IV	V	VI	VII	Total
Puntuación:								

PUNTUACIÓN DE CORTE:

Puntuación Total de **7 o más** indica que un niño tiene dolor. Esto fue exacto en el grupo de estudio el 84% del tiempo. Una Puntuación Total de **6 o menos** indica un niño no tiene dolor. Esto fue correcto en el grupo de estudio el 77% del tiempo.

Nombre del paciente

Fecha

Firma del evaluador

Nombre y firma del tutor

Capítulo XI

Resumen autobiográfico

Hernán Ramírez Durán

Residente de tercer año de Hematología Pediátrica

Burócratas #536, Cumbres 2do Sector
Monterrey, Nuevo León, México
(+52) 811 01 999 07
hernan.rmzd@gmail.com



HISTORIAL ACADÉMICO

Residencia en Hematología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Marzo 2020 - Presente

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México

Especialidad en Pediatría

2017 - 2020

Hospital General "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México

Rotación clínica (Servicio de Oftalmología)

Julio 2013

Hospital Das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

Médico Cirujano y Partero

2009 - 2015

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México

EXPERIENCIA DOCENTE

Instructor

2012 - 2014

Departamento de Microbiología y Servicio de Oncología

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México

HABILIDADES

Evaluación pre trasplante, protocolos de acondicionamiento, selección de donador, recolección y manipulación de células hematopoyéticas, vigilancia ambulatoria post trasplante

IDIOMAS

Español
Inglés

RECONOCIMIENTOS

Desempeño sobresaliente en el examen general para el egreso de la licenciatura Centro Nacional de Evaluación para la Educación Superior, A.C.