

CASOS CLÍNICOS

Manifestaciones no sospechadas de Toxocariasis en niños. Discusión a propósito de 4 casos.

Dra. Amparo Ballón Hurtado

Hospital de Emergencias Pediátricas

Dr. Juan Pablo Chalco Orrego

Servicio de Medicina del Instituto Especializado de Salud del Niño

Dr. Jorge Luis Candela Herrera

Servicio de Infectología del Instituto Especializado de Salud del Niño

INTRODUCCIÓN

La Toxocariasis es una enfermedad parasitaria zoonótica causada por la infestación de perros y gatos por helmintos del género *Toxocara*, que accidentalmente afecta al hombre causando cuadros clínicos variados; siendo los más reconocidos el Síndrome de Larva Migrans Visceral (LMV) y la Toxocariasis Ocular. Por muchos años se consideró que esta helmintiasis era poco común en niños pero desde la disponibilidad de pruebas inmunodiagnósticas sensibles y específicas se ha mejorado grandemente el conocimiento sobre esta enfermedad ⁽¹⁾. *Toxocara canis* es la principal causante de toxocariasis en humanos, encontrándose principalmente en áreas rurales pero también en áreas urbanas contaminadas con heces de perros infestados. Se reporta hasta un 50% de parques contaminados con huevos embrionados de toxocara en países desarrollados ⁽²⁾ y 70% a 80% en nuestro país. ⁽³⁾. La seroprevalencia de esta infestación en humanos varía de 8.1% a 1.1% en países desarrollados dependiendo si son casos sintomáticos o asintomáticos respectivamente ⁽⁴⁾; en Perú se reporta hasta un 7.3% en población mayor de 16 años de edad residente en una zona urbana de Lima pero alcanza hasta 11.5% en personas mayores de 45 años ⁽³⁾. Maguñía C. en 1991, realizó el primer reporte de LMV en nuestro país ⁽⁵⁾; pero hasta la actualidad no se conoce la real magnitud y el impacto en la salud de esta zoonosis en nuestra población pediátrica debido a la falta de sospecha clínica en los casos de presentaciones menos típicas. Reportamos cuatro casos de toxocariasis humana atendidos en el Servicio de Infectología del Instituto Especializado de Salud del Niño (IESN) con el objetivo de mostrar algunas de las variadas formas clínicas de presentación en niños e incrementar la sospecha diagnóstica para un tratamiento apropiado.

Caso 1

Lactante varón de 1 año 5 meses con tiempo de enfermedad de 3 semanas caracterizado por alza

térmica intermitente y lesiones maculopapulo-eritematosas en abdomen y miembros inferiores pruriginosas, episodio de deposiciones líquidas con vómitos por 5 días, fue tratado como infección urinaria, no cede fiebre. Doce horas antes del ingreso a emergencia presenta convulsiones tónico clónicas generalizadas de 10 minutos de duración con desviación de mirada al lado izquierdo acudiendo al Hospital de Emergencias Pediátricas y siendo posteriormente transferido al IESN. Antecedentes: Procedencia Ventanilla (zona urbano marginal). Nacido de parto eutócico a término. Peso al nacer: 3450gr. Llanto inmediato al nacer. Inmunizaciones: falta antisarampionosa y anti*hemophilus*. Desarrollo psicomotor normal. A los 2 meses Síndrome Obstrucción Bronquial (SOB) y Neumonía. A los 3 meses nuevo episodio de SOB. Sin antecedentes familiares de atopia. No tienen servicio de agua potable y luz... Contacto intradomiciliario y peridomiciliario con perros. Examen Físico preferencial al ingreso: Paciente Febril, hipoactivo con rigidez de nuca +/++++, no relacionado con el entorno; no tirajes, sibilantes escasos en ambos campos pulmonares y hepatomegalia con span 10 cm. Exámenes auxiliares: Hemograma inicial: Leucocitos 125 000/mm³; abastados (Ab) 4%, segmentados (Seg) 23%, linfocitos (Linf) 18%, metamielocitos (Met) 6%, eosinófilos (Eos) 46%, blastos (Blas) 3%. Plaquetas 550 000/mm³; Hemoglobina (Hb): 8.3 g/dl; LCR: Leucocitos 34/campo, hematíes 5/campo, proteínas 51 mg/dl, glucosa 67mg/dl. Adenosin Deaminasa (ADA) LCR: 6 U/L. Cultivo LCR: negativo. Hemocultivo: negativo. Plasmodium negativo. Hemograma control: Leucocitos 37,000/mm³ Ab5%, Seg 17% Linf 2%, Eos 76%, Plaquetas 800 000/mm³, Hematocrito 25%. Ig E 3 141 UI/ml, ELISA Ig G *Toxocara canis*: 8.2 de valor índice (VI positivo > 1.1). Evaluación oftalmológica negativa.

Evolución: Paciente ingresa a emergencia con cuadro febril, convulsiones, trastorno del sensorio y obstrucción bronquial. Es transferido al Servicio de Infectología con

diagnóstico de hipereosinofilia y meningoencefalitis (MEC) bacteriana probable en tratamiento con Ceftriaxona ev; cursa con persistencia fiebre, trastorno del sensorio y debilidad muscular por lo que se inicia prueba terapéutica para MEC tuberculosa con isoniacida, rifampicina, estreptomina y pirazinamida. Al sustentar el diagnóstico de Toxocariasis se inicia tratamiento con tiabendazol 50 mg/kg/día por 6 días y albendazol 3 ciclos de 6 días cada ciclo a dosis de 15 mg/d, suspendiéndose el tratamiento antituberculosos. La fiebre remitió al décimo día de tratamiento específico para toxocariasis y se documentó una normalización progresiva del recuento de eosinófilos en un período de 6 meses.

Caso 2

Paciente varón de 5 años de edad con tiempo de enfermedad de 3 semanas caracterizado por paroxismos de tos productiva en ocasiones emetizante y asociados a episodios de obstrucción bronquial. Evaluado en el servicio de emergencia y medicina del IESN con diagnóstico de Síndrome Coqueluchoide por probable Tos Ferina, siendo transferido al Servicio de Infectología. Antecedente: No episodios previos de obstrucción bronquial, no antecedentes familiares de asma o rinitis alérgica, no contacto con sintomático respiratorio. Procedente del distrito de Independencia-Lima y acostumbra jugar en el parque de su localidad. Niega contacto cercano con perros o gatos. Examen Físico preferencial: Afebril, en pulmones se auscultan ronos y sibilantes escasos en ambos campos pulmonares a predominio derecho, no tirajes, No visceromegalia.

Exámenes auxiliares: Hemograma: Leucocitos 18 900/mm³, Seg 50%, Linf 39%, eosinófilos 9%, monocitos 2%. Plaquetas 200 000/mm³, Hb 13.4 gr/dl y Rx tórax: acentuación de trama broncovascular a predominio derecho. Examen parasitológico seriado en heces negativo, ELISA Ig G Toxocara 3.7 (VI > 1.1), Ig E 1450 UI/ml.

Evolución: Paciente recibió tratamiento con albendazol 15 mg/kg/día por 5 días, presentando exacerbación de síntomas respiratorios el primer día de tratamiento y posteriormente remisión.

Caso 3

Paciente varón de 7 años con tiempo de enfermedad de 3 meses caracterizado por recurrencia de lesiones dérmicas maculopapulares inflamatorias y migratoria; acompañada de alza térmica intermitente y en ocasiones pruriginosas. Antecedente: Procedente de Pichanaki (zona urbana selva amazónica). Producto de 4ta gestación. Nació de cesárea. Peso al nacimiento 3055 gr. Llanto inmediato. Retardo leve de desarrollo psicomotor y del lenguaje. Infección Urinaria al año

de edad. Ecografía renal: leve pelviectasia derecha. ITU recurrente. Fiebre desde los 6 meses por espacio de 1 año aproximadamente. A los 5 años hipertrofia adenoidea. Contacto intradomiciliario con perros. Examen Físico se observan lesiones papulares con signos de flogosis en miembros inferiores, aparato respiratorio sin alteración, no visceromegalia.

Exámenes auxiliares: Hemograma: Leucocitos 7600/mm³, Seg 20%, Linf 50%, Eos 30%; Plaquetas 377 000/mm³. Parasitológico seriado: Quistes de Giardia lamblia, Blastocystis hominis > de 5/campo. Ig E 3478 UI/ml. ELISA Ig G Toxocara canis 3.8 de VI. Evolución: Paciente recibió tratamiento con albendazol 15 mg/kg/día por 7 días con remisión de sintomatología y normalización del recuento de eosinófilos.

Caso 4

Paciente de 4 años de edad, con tiempo de enfermedad de 50 días caracterizado por fiebre intermitente, dolor abdominal en fosa iliaca derecha recurrente; hospitalizado en Iquitos por 10 días con diagnóstico de ascariasis y recibe tratamiento con mebendazol saliendo de alta. Ocho días después del alta reaparece la fiebre y vómitos. Es nuevamente hospitalizado por 10 días con los diagnósticos de ascariasis e infección urinaria (con globo vesical) siendo transferido por persistencia de fiebre al IESN. Antecedentes: Nacido de parto eutócico. Vacunas: Falta antihepatitis A y B. Otitis media aguda a los 4 años. Contacto con perros cachorros. Examen Físico preferencial: Microadenopatías cervicales, no visceromegalia, abdomen no doloroso a la palpación, aparato respiratorio sin alteración.

Exámenes auxiliares: Hemograma: leucocitos 15900/mm³ Eo 10%, Plaquetas 534 000/mm³, Hto 33%. Aglutinaciones, hemocultivo, coprocultivo y urocultivo negativos; investigación de Plasmodium y parasitológico seriado en heces negativos. PPD 0 mm y radiografía de tórax: aumento de refuerzo bronquial. La ecografía abdominal mostró: hígado 9cm, leve pelviectasia renal izquierda. Urografía excretoria: leve estenosis pielouretral izquierda y pelvis extrarenal. El test de ELISA Ig G Toxocara canis 2.3 VI.

Evolución: se indicó tratamiento con tiabendazol 50 mg/kg/día dividido cada 12 horas por 7 días con mejoría de síntomas.

DISCUSIÓN

Los nematodos adultos del género Toxocara canis y T. cati viven en el lumen del tracto digestivo alto de sus respectivos hospederos definitivos. El parásito hembra elimina los huevos por las heces contaminando el suelo, donde después de un tiempo se vuelven infectantes.

La infección en los animales ocurre por la ingesta de sustancias contaminadas con huevos embrionarios o in útero por migración larvaria vía transplacentaria. La toxocariasis humana es primariamente una zoonosis transmitida por contaminación con el suelo. La geofagia incrementa el riesgo de toxocariasis, especialmente en niños que viven en hogares con cachorros que no han sido desparasitados ^{(2) (3)}. Los deficientes hábitos de higiene personal y el consumo de vegetales crudos contaminados son también factores de riesgo de infección. Los huevos embrionados; una vez en el intestino liberan las larvas que perforan la pared y penetran en los capilares, llegan a la circulación portal, al hígado y de allí a la vena cava, corazón derecho, pulmones y la circulación general. Al no poder completar el ciclo biológico en el intestino delgado del hombre, las larvas continúan migrando por meses o hasta años por los diferentes tejidos produciendo en su trayecto hemorragia, necrosis e inflamación con predominancia de eosinófilos. La larva puede permanecer encapsulada dentro de granulomas donde pueden ser destruidas o persistir viables por muchos años ^{(1) (6)}.

El espectro de las manifestaciones clínicas de toxocariasis varía desde casos asintomáticos hasta aquellos con daño severo de órganos ^{(1) (5) (6)}. El curso de las manifestaciones clínicas son determinadas por el tamaño del inoculo, la frecuencia de reinfecciones, localización de la larva y la respuesta del hospedero. El tamaño del inoculo y la frecuencia de reinfecciones no pueden ser medidos en humanos, pero las infecciones son más frecuentes en ambientes fuertemente contaminados con huevos de *Toxocara* o en niños con geofagia o pica ⁽⁷⁾.

En años recientes se ha propuesto una nueva clasificación de la toxocariasis humana en 4 formas principales: Sistémica, compartimentalizada, encubierta y asintomática. La forma sistémica se divide en LMV clásica y LMV incompleta. La forma clásica es poco frecuente, se presenta generalmente en niños menores de 5 años de edad y se caracteriza por una marcada eosinofilia, hepato-esplenomegalia, fiebre, hipergammaglobulinemia y compromiso pulmonar ⁽⁶⁾. Nuestro primer caso se puede clasificar como LVM clásico pero con compromiso neurológico que es poco usual en esta forma clínica. El LMV incompleta es más común, con casos menos severos y solo algunos signos de la LVM clásica.

La forma compartimentalizada puede manifestarse como Toxocariasis Ocular, que ocurre en mayores de 5 años; caracterizándose por la ausencia de síntomas sistémicos y la presencia de compromiso ocular unilateral como disminución de la agudeza visual, leucocoria, estrabismo y daño de la retina. La

Toxocariasis Neurológica es usualmente asintomática. Sin embargo se han reportado síntomas como un déficit neurológico sutil, convulsiones focales o generalizadas, encefalopatía, desórdenes del comportamiento y meningoencefalitis eosinofílica ^{(8) (9) (10) (11)}.

La toxocariasis encubierta frecuentemente no es sospechada. Se caracteriza por signos y síntomas no específicos. La expresión clínica de esta forma de presentación puede involucrar al aparato respiratorio como asma, bronquitis, derrame pleural y síndrome de Loeffler ^(7, 12, 13, 14, 15); desórdenes dermatológicos como urticaria crónica o eczema ⁽¹⁶⁾, linfadenopatía, miositis y síndrome pseudo reumático como artralgia ⁽¹⁷⁾ o simplemente fiebre. Esta forma es a menudo confirmada por el alivio o desaparición de las manifestaciones clínicas con el tratamiento anti-Toxocara. Los tres últimos casos presentados encajan en esta última categoría más inespecífica con signología respiratoria, dermatológica o simplemente fiebre.

La forma asintomática se diagnostica por serología positiva y ocurre en infecciones leves, pudiendo presentar leve eosinofilia ⁽¹⁸⁾.

El diagnóstico definitivo de toxocariasis se realiza confirmando la presencia de la larva por biopsia o necropsia; los demás métodos indirectos sugieren infección por *Toxocara*. Hay cinco marcadores mayores de toxocariasis sintomática:

- a) características e historia del paciente.
- b) signos y síntomas clínicos.
- c) serología positiva.
- d) eosinofilia y
- e) niveles incrementados de inmunoglobulina E (IgE).

La serología positiva es el marcador más importante de infección. El estudio serológico de los antígenos excretorios y secretorios usando enzima inmunoensayo tiene una sensibilidad de 86%, una especificidad de 98% y valor predictivo positivo 91%. Pueden ocurrir falsos positivos en casos de estrombiloidiasis, trichineliasis y fascioliasis. Son raros los resultados falsos negativos y solo ocurren en algunas infecciones localizadas muy antiguas o tempranas ^(19, 20, 21). La intensidad de los test serológicos medidos tanto por títulos, valor índice o densidad óptica (OD) se correlacionan con la intensidad de la infección. El valor índice del Test de ELISA IgG referencial es mayor 1.1 ⁽²¹⁾. En estos tres casos la intensidad de este resultado si se correlacionó con la intensidad de las manifestaciones clínicas presentadas.

La Eosinofilia medida en sangre periférica es proporcional a la eosinofilia tisular y ésta refleja la actividad del proceso patológico con el rol que juega

en la decisión de un tratamiento. También se corresponde con la intensidad de la infección y la respuesta serológica. Altcheh describe en su estudio de 54 niños con toxocariasis el hallazgo de eosinofilia por encima de 1 000/ml en 44 niños con LVM (81,5 %) y por debajo de 1 000/mm³ en los casos de toxocariasis ocular. La eosinofilia de 400- 1000 /mm³ es más común en casos asintomático, toxocariasis encubierta y el síndrome de LMV incompleta; mientras la eosinofilia por encima de 3000/ml es típica de los casos de VLM clásica ^{(6) (7) (22)}. La falta de eosinofilia suele ocurrir en infecciones leves o antiguas. Una leucocitosis alta como la presente en el primer caso usualmente corre paralela con eosinofilia alta pero debido a que hay muchas otras razones para el incremento de la leucocitosis en la práctica clínica, la leucocitosis no es considerada un marcador para la toxocariasis⁽²¹⁾⁽²²⁾. Los anticuerpos Ig E específicos de *Toxocara* están presentes en los casos de toxocariasis humana hasta un 54%⁽⁶⁾. El nivel específico de IgE es usualmente proporcional al nivel de anticuerpos Ig E total, sin embargo Obwaller et al ⁽¹⁹⁹⁶⁾ y Magnaval et al ⁽¹⁹⁹²⁾ han mostrado que la intensidad de la eosinofilia es un mejor marcador que el nivel de anticuerpos Ig E para la evaluación del tratamiento. Por el contrario en pacientes con signos cutáneos de alergia relacionados a toxocariasis los niveles altos de IgE son más frecuentes que la eosinofilia ⁽⁶⁾. Aunque numerosos antihelmínticos han sido estudiados en modelos animales, pocos estudios randomizados y

controlados han sido realizados en humanos. Hay dos grupos de antihelmínticos de comprobada eficacia: las drogas antiguas como dietilcarbamazina o tiabendazol y los nuevos componentes del grupo benzimidazole como el albendazol, fenbendazole y mebendazole. La eficacia de la ivermectina aun está en estudio. El tiabendazol en dosis de 25 a 50 mg /kg/día vía oral repartido en 2 dosis por 3 a 7 días ha mostrado una mejoría de las manifestaciones clínicas en el 50% (Magnaval) a 53% (Sturchler) de los pacientes con efectos adversos como náuseas, mareos y vómitos en el 50 a 60% respectivamente. La dietilcarbamazina ha sido restringida por su pobre tolerabilidad y efectos colaterales potenciales. De los benzimidazoles, el albendazol a 10 a 15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 5 días es en la actualidad el más usado ⁽²²⁾; habiendo mostrado una mejoría clínica en el 47% de pacientes y en 60% efectos adversos menores (Sturchler 1898). En algunos casos pueden ser necesarios 2 o 3 ciclos de tratamiento.

En resumen la presunción de enfermedad por *Toxocara* fuera de las formas LMV clásica y toxocariasis ocular es la presencia de signos y síntomas inespecíficos en un paciente con riesgo de infección, serología positiva y eosinofilia con o sin aumento específico de los niveles de IgE. Aunque la enfermedad puede auto limitarse, se recomienda el tratamiento antihelmíntico en las formas sintomáticas siendo aún controversial en tratamiento en casos asintomáticos con eosinofilia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Despommier D. Toxocariasis: Clinical aspects, Epidemiology, medical ecology, and Molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 265-272.
2. Habluetzel A, et al. An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs, environmental egg contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet Parasit* 2003;113: 243-252.
3. Zevallos, L.S et. al. Soil Contamination and Human Infection by *Toxocara* sp. in the urban area of Lima, Perú. *Mem. Inst. O. Cruz*, 1998; 93: 733-734.
4. Giacometti A., et al. Environmental and serological evidence for the presence of toxocariasis in the urbana area of Ancona, Italy. *Eu J Epidemio* 2001;16:1023-1026.
5. Maguiña C, et al. Larva migrans visceral. Primer reporte en el Perú. *Rev Med Hered* 1991;2:14-7.
6. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminth* 2001; 75; 299-305.
7. Altcheh J, et al. Toxocariasis: aspectos clínicos y de laboratorio en 54 pacientes. *An Esp Ped* 2003; 58: 425 - 431.
8. Xinou. E. et al. CT and MR Imaging Findings in Cerebral *Toxocaral* Disease Case Report *Am J Neuroradiol* 2003; 24:714-718.
9. Goffette. S. et al Eosinophilic pleocytosis and mielytits related to *toxocara canis* infection. *Eur J of Neurol* 2000;7:703-706.
10. Ardiles S.A. et al. Toxocariasis en adulto manifestada como síndrome hipereosinofílico con compromiso neurológico predominante. Caso clínico. *Rev. Méd. Chile* 2001;129 :7.
11. Taylor MRH. The epidemiology of ocular toxocariasis. *J of Helmint* 2001; 75: 109-118.
12. Kinčekova J, et al. Larval toxocariasis and its clinical manifestation in childhood in the Slovak Republic. *J Helm*1999;73: 323-328.
13. Chan P WK. *Toxocara* seroprevalence and childhood asthma among Malays *Child Ped Inter*. 2001; 43:350-353.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABEYA galardón, Mortalidad Infantil de niños de bajo peso al nacer. Comentario Editorial. Arch. Argent. Pediatr/ 2001; 99 (1) /7.
2. ALLCA Martinez, Asociación de Factores Maternos con el peso del recién nacido/ 2000 Tesis UNSA.
3. BERGONZOLI Gustavo y Col. Desnutrición intrauterina en neonatos a término: Factores psicosociales, socioculturales biológicos y de servicios de salud que contribuyen a su prevalencia. Costa Rica 1995 Colombia Médica. Vol. 23 N° 4 1987.
4. CARRERA M. José y Col. Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal Medicine. Editore Mondo 221. Barcelona. 2001.
5. CARRERA M. José y Col. Crecimiento Fetal Normal y Patológico. Editorial Masson Barcelona, 1997.
6. CASTRO Ortiz Javier, Evaluación nutricional del RN de muy bajo peso en el HNCASE. 2000 Tesis UNAS.
7. CATALDO Sotomayor Morbilidad y Factores de riesgo asociados en el Recién Nacido de bajo peso (2000 – 2499 gr.) en el servicio de Neonatología del HRHD de Enero 1987 a Diciembre de 1991, 1992, Tesis UNSA.
8. ORREA, José y Col., Fundamentos de Pediatría: Neurología, Alergia, inmunología, Reumatología, Otorrinolaringología, ortopedia y urgencias. Tomo V; Corporación para investigaciones biológicas. Medellín. Colombia 1995.
9. CLOHERTY P. John y col., Manual de Cuidados neonatales. 3ra. Edición. Barcelona España 1996.
10. ESCAPA Muñoz Luis, Capacidad intelectual de los niños nacidos con y sin antecedentes de RCIU en el HRHD entre los años 1990 y 1992 – 2000. Tesis UNSA.
11. HOSPITAL SOLTERO DEL RÍO. Curso de Seguimiento del recién nacido de muy bajo peso. Santiago Chile, 1997.
12. LANCHITA Picoaga Cesar. Frecuencia y factores de riesgo materno y fetales para el recién nacido de muy bajo peso. Neonatología 1997. Tesis UNSA.
13. MATOS Villena Erick, Morbilidad y mortalidad con relación al peso al nacer en recién nacidos del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional del Sur Essalud Arequipa 2002 Tesis UNSA.
14. MENA Patricia y Col., Crecimiento en dos años del niño de bajo peso de nacimiento, adecuado y pequeño para la edad gestacional. Rev Chil. Pediatr. 68 (2) 66-73, 1997.
15. MENEGHELLO R. Julia y Col. Tratamiento de Pediatría. 5ta Edición. Santiago. Chile 1999.
16. MOGOROVICH, Castillo. Evaluación del crecimiento y desarrollo de niños que nacieron a término y con RCIU/ Neonatología 1997 Tesis UNSA.
17. MORALES, Víctor y col. Curvas estándares de peso al nacimiento para recién nacidos. Paraguay. Arch Argent. Pediatr. 98 (6): 376, 2000.
18. MUÑOZ Peralta Rina, Factores de riesgo relacionado con el tipo de RCIU – 2000.
19. PINEDA Murillo Fredy, RCIU y su relación con el desarrollo psicomotor y nutricional actual en los recién nacidos de H. Goyeneche de Julio de 1992 a Julio de 1995 – 1997 Tesis UNSA.
20. REAU, Ms y Col., Intrauterine Growth Retardation – Identification of Research Needs and Goods Semin. Perinatal. 1984, 8: 2-4.
21. RIZZARDINY Mafalda y Col. Crecimiento Perinatal del recién nacido de muy bajo peso antropométrico a tres años de peso. Estudio Longitudinal Rev. Chil. Pediatr. 62 (5) 285 – 289, 1991.
22. SANTAMARÍA Muñoz Rodrigo y Col. Supervivencia en recién nacidos de muy bajo peso sometidos a ventilación mecánica. Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" Secretaría de salud del Estudio de Tabasco SALUD EL TABASCO Vol 8, N° 1 Abril 2002.
23. SOHELY Yasmin y Col. Neonatal. Mortality of low birth weight infants in Bangladesh.
24. World Health Organization Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79(7).
25. TAEUSCH W. y col. Avery's Diseases of the Newborn. Editorial WB Saunders Company. USA 1998.
26. TAPIA José Luis y Col, Manual de Neonatología. 2da Edición. Santiago, Chile 2000.
27. VOLPE Joseph Neurology of the Newborn. 4ta edición. Philadelphia USA 2001.
28. WELD Elizabeth y col. Seguimiento de niños con peso al nacimiento inferior a 1500gr. Rev. Chil. Pediatr. 57(1) 51-.56 1986.
29. ZAMARA ZUNIGA Joel. Morbilidad en RNT con RCIU. 1999. Tesis U.N.S.A.