

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Indexada en Medline/PubMed desde 2014

Volumen 92, N° 2 Marzo - Abril 2021

ISSN: 2452-6045 / www.scielo.cl

- **169 EDITORIALES / EDITORIAL**
 - Estrés y aislamiento: desafíos para la protección de la salud infantil en tiempos de pandemia.
 - El paciente como un ser integral.
- **174 ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW**
 - Debate sobre el retorno a clases presenciales en Pandemia.
- **182 ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES**
 - Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda.
 - Nivel de adiposidad y fuerza muscular en pre-escolares según nivel educacional y características socio-demográficas de sus padres.
 - Reemergencia de la Tuberculosis Pediátrica y aspectos asociados: Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018.
 - Síndrome febril en niños menores de 29 días.
 - Necesidades educativas de padres de niños hemofílicos: Una aproximación hacia el cuidado integral.
 - Prevalencia de asma y factores de riesgo asociados en escolares provenientes de una zona de pueblos indígenas.
 - Desarrollo social, cognitivo y psicomotor en niños peruanos con hipotiroidismo congénito.
 - Estudio de personalidad y ansiedad en niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- **250 SERIE CLÍNICA / CLINICAL SERIE**
 - Resultados quirúrgicos de la timectomía por videotoracoscopía en el tratamiento de la Miastenia Gravis Juvenil.
- **257 CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES**
 - Edema pulmonar de altura por re-ascenso en pacientes pediátricos.
 - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a la oligonefronia del prematuro.
 - Trasplante de médula ósea exitoso en un caso de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 3.
 - Implante de *stent* ductal por vía axilar en neonato con cardiopatía congénita con flujo pulmonar dependiente del conducto arterioso.
- **281 ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES**
 - ¿Qué sabemos de la enfermedad de Kawasaki y COVID 19?
 - Errores de medicación en pediatría.
 - Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos (ARFID): Lo que el pediatra debe saber.
- **308 RECOMENDACIÓN DE RAMA / BRANCH RECOMMENDATION**
 - Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre priorización de personas con Síndrome de Down y otras condiciones poco frecuentes en la Campaña de Vacunación COVID-19.
- **316 CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR**
- **320 RETRACTACIONES / RETRACTATIONS**

Bonavid® & Vitde®

La dosis adecuada para cada paciente



NUEVO



1 gota = 5.000 U.I.

- 10 gotas = 50.000 U.I.
- Rinde para 6 veces
- Listo para administrar
- Único en aceite de oliva
- Sin azúcar sin lactosa

- Comprimidos de 500 U.I y 800 U.I
- Gotario 200 U.I Vit D/gota
- Gotas en aceite de oliva
- Sin azúcar sin lactosa



1 gota = 200 U.I.



www.lpasteur.cl

Información exclusiva para profesionales de la salud

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 92, Nº 2 Marzo - Abril 2021

ISSN: 2452-6045 / www.scielo.cl



Publicación oficial de la
Sociedad Chilena de Pediatría

Publicada desde 1930

ANDES PEDIATRICA, es la publicación oficial de la Sociedad Chilena de Pediatría desde 1930. En ella se publican Artículos Originales, Casos Clínicos, Actualidades y Artículos de Revisión de interés para la especialidad, así como, documentos emitidos por las Ramas y Comités de la Sociedad.

Se publica en forma bimestral y se puede encontrar a texto completo en www.scielo.cl
Se encuentra registrada en Index Medicus Latino-Americano (IMLA), Embase Excerpta Medica Database, Periódica, Scientific Electronic Library Online (www.scielo.cl), Scopus (www.scopus.com), Free medical journal (www.freemedicaljournals.com). Indexada en Medline/PubMed desde 2014.

ISSN 2452-6045 (versión escrita), ISSN 2452-6053 (versión electrónica).

Encuéntrenos en:



SOCHIPE



SciELO Chile



PubMed

Representante Legal: Rosanna Faúndez Herrera
Eduardo Castillo Velasco 1838, Ñuñoa, Casilla 593-11
Tels. (56-2) 22371598 - 22379757, Santiago, Chile
www.sochipe.cl

VALORES 2021

Subscripción Nacional

Valor Anual	\$ 90.000
Número único año 2020	\$ 15.400
Número único año 2019	\$ 14.600
Número único otros años	\$ 11.000
Becados y profesionales de la salud	\$ 53.000

International subscription rates

Air mail Americas	US\$ 250
Air mail other regions	US\$ 300

Contacto para suscripción: socios@sochipe.cl

Venta de publicidad:
Sociedad Chilena de Pediatría

Andes Pediatrica

Sitio Web: www.revistachilenadepediatria.cl

E-mail: revistachilenadepediatria@gmail.com / revista@sochipe.cl

Director-Editor

Francisco Cano Schuffeneger
*Profesor Titular, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile*

Sub Director Coeditor

Paul Harris Diez
*Profesor Titular, Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Editor Emérito

Carlos Toro Álvarez
*Profesor Titular, Facultad de Medicina
Universidad de Chile*

Comité Editorial

Luisa Schonhaut Berman
*Profesor de Pediatría, Facultad de Medicina,
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo*

Teresa Millán Klüsse
*Profesor Asociado, Departamento de Pediatría y
Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile*

Ana Zepeda Ortega
*Profesor Adjunto, Facultad de Medicina,
Escuela de Tecnología Médica, Campus San Felipe,
Universidad de Valparaíso*

Daniela Krämer Hepp
*Profesor Agregado, Departamento
de Dermatología, Universidad de Chile
Hospital Luis Calvo Mackenna*

Andrea Beckhaus Faccin
*Unidad de Enfermedades Respiratorias del Niño
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Pablo Cruces Romero
*Profesor Asistente,
Facultad de Ciencias de la Vida,
Universidad Andrés Bello*

Patricia Mena Nannig
*Profesora Titular Adjunto, Pontificia Universidad
Católica de Chile*

Gerardo Weisstaub
*Profesor Asistente, Instituto de Nutrición y
Tecnología de los Alimentos, Departamento de
Pediatría y Cirugía Infantil Centro, Facultad de
Medicina, Universidad de Chile.*

Lillian Bolte Marholz
*Profesor Adjunto, Departamento de
Pediatría y Cirugía Infantil Norte,
Universidad de Chile*

Carolina Heresi Venegas
*Profesor Asistente, Departamento de Pediatría
y Cirugía Infantil Norte, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.*

Franco Díaz Rubio
*Unidad de Paciente Crítico Pediátrico,
Hospital El Carmen de Maipú*

Macarena Gajardo Zurita
*Unidad de Nefrología Pediátrica, Unidad de
Tratamiento Intermedio, Hospital Roberto del Río.
Docente Universidad de Chile*

Comité Editorial Internacional

Eduardo Bancalari M.D.
University of Miami School of Medicine

Ricardo Uauy, M.D.
*London School of Hygiene and Tropical Medicine,
University of London*

Fernando D. Martínez, M.D.
The University of Arizona

Sergio Stagno, M.D.
*Department of Pediatrics,
University of Alabama at Birmingham*

Gastón Zilleruelo, M.D.
Miller School of Medicine, University of Miami

Fernando Moya, M.D.
*New Hanover Regional Medical Center Coastal
Carolina Neonatology, PLLC*

Asesores Editoriales de Sección

Artículos Originales

Arturo Borzutzky
Pontificia Universidad Católica de Chile

Daniel Springmuller
Pontificia Universidad Católica de Chile

Marta Azócar
H. Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile

José Miguel Herrera
Universidad Andrés Bello, Clínica Indisa

Guillermo Lay-Son
Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo

Mariangela Maggiolo Landaeta
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Casos Clínicos

Daniela Kramer H.
H. Luis Calvo Mackenna

Pedro-José López E.
H. Exequiel González Cortés, Clínica Alemana

Luis Cárdenas M.
H. Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile

María Luisa Ceballos
H. Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile

Imágenes

Florencia de Barbieri M.
Pontificia Universidad Católica de Chile

Isabel Fuentealba F.
H. Luis Calvo Mackenna, Clínica Alemana

Dimitri Parra R.
*The Hospital for Sick Children, University of
Toronto, Canadá*

Lizbet Pérez
H. José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile

Ximena Ortega
Clínica las Condes, Universidad de Chile

Aníbal Espinoza Gamboa
*H. San Borja Arriarán/Universidad de Chile.
Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo*

Asistente Editorial

Jennifer Montecinos Candia

Sociedad Chilena de Pediatría

Miembro de la Asociación Latino Americana de Pediatría (ALAPE) y de la International Pediatric Association (IPA)

Directorio 2021-2022

Presidenta

Rossana Faúndez H.

Vicepresidente

Jorge Fabres B.

Secretario General

Jorge Carrasco V.

Tesorero

Ricardo Ávila R.

Secretaría de Actas y Reglamentos

Marcela Godoy P.

Past President

Teresa Alarcón O.

Director

Leonor Schenone C.

Director

Italo Rossi S.

Directora

Carolina Méndez B.

Directora

Alejandra Zamorano W.

Directora

Mónica González Y.

Representante de Ramas y Comités

Leonor Schenone C.

Secretaría de Socios

Mónica González

Representante Secretaría de Educación Continua

Thelma Suau C.

Presidente Secretaría de Educación Continua

Oscar Herrera G.

Presidente Comité de Investigación

Yalda Lucero

Directora Editora, Revista Estetoscopio y Sitio Web

Jimena Maluenda P.

Presidentes de Filiales

Zona Norte:

Arica:

Leonor Schenone C.

Iquique:

Ana Moya O.

Antofagasta:

Pietro Petroboni F.

El Loa:

Claudia Cortés L.

Atacama:

Yohanna Rincón O.

La Serena:

José Luis Zúñiga A.

Valparaíso:

Claudio Cisterna S.

Aconcagua:

Elizabeth Correa S.

Zona Sur:

O'Higgins:

Carlos Orellana C.

Maule:

Ruth Muñoz E.

Ñuble:

Juan Infante M.

Concepción:

Carolina Gajardo S.

Bío-Bío:

Pamela Navarrete C.

Araucanía:

Paulina Venegas N.

Los Lagos:

Marcela González P.

Los Ríos:

Loreto Podestá L.

Aysén:

Marco Reyes M.

Punta Arenas:

Alberto Martínez P.

Presidentes de Ramas

Adolescencia

Claudia Sagredo

Anatomía Patológica

Luis Vellozo P.

Atención Primaria

Inés Guerrero M.

Cardiología Infantil

Carlos Fernández C.

Dermatología

María Angélica Macías E.

Endocrinología y Diabetes

Nancy Unanue

Enfermedades Respiratorias

María Angélica Palomino

Gastroenterología

Marcela Godoy P.

Genética

Víctor Faundes G.

Ginecología

María Rosa Olguí D.

Hematología-Oncología

Pamela Zúñiga C.

Infectología

Leonor Jofré M.

Inmuno-Reumatología

Pamela Morales M.

Intensivo Pediátrico

Adriana Diettes G.

Nefrología

Macarena Gajardo Z.

Neonatología

María Soledad Úrzua B.

Neurología

Claudia Amarales

Nutrición

Ximena Vásquez M.

Oftalmología

Pablo Altschawer K.

Pediatría Ambulatoria

René Soto W.

Pediatría Hospitalaria

Gonzalo Menchaca O.

Salud Mental

Nereyda Concha C.

Presidentes de Comités

Becados

Diego Zepeda G.

Cultura y Arte

Pamela Jofré P.

Deglución

Teresa Alarcón O.

Emergencias Pediátricas

Ida Concha M.

Ética

Inés Araneda A.

Hepatología

Alfredo Peña V.

Lactancia Materna

Verónica Valdés L.

Medicina del Deporte

Paulo Valderrama E.

Medios y Salud Infantojuvenil

Francisco Moraga

NANEAS

José Urrea A.

Parasitología

Isabel Noemi H.

Pediatría Social

Iván Silva L.

PINDA

Julia Palma B.

Salud Ambiental Infantil

Sandra Cortés

Seguimiento RN Alto Riesgo

Ivonne Dapremont O.

Seguridad Niño Pasajero

Sergio Rendich S.

SIDA

Elba Wu H.

EDITORIALES / EDITORIAL

- Estrés y aislamiento: desafíos para la protección de la salud infantil en tiempos de pandemia.**
 Stress and isolation: challenges for the protection of children's health in times of pandemic.
Luisa Schonhaut Berman, Rodrigo Aguirre Donoso, Claudia Lara de la Fuente 169

- El paciente como un ser integral.**
 The patient as a unique human being.
Colomba Norero V., Gloria Valdés 172

ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW

- Debate sobre el retorno a clases presenciales en Pandemia.**
 Debate on the return to face-to-face classes in Pandemic.
Alfonso Correa D., Isabel González L., Mireya Sepúlveda M., Verónica Burón K., Patricia Salinas A., Felipe Cavagnaro SM. [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 174

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda.**
 Hypersensitivity reactions associated with the use of asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia.
Pilar Ovalle B., Manuel Azócar M., Carolina Nicklas D., Milena Villarroel C., Jorge Morales V. [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 182

- Nivel de adiposidad y fuerza muscular en pre-escolares según nivel educacional y características socio-demográficas de sus padres.**
 Adiposity and muscle strength level in pre-scholars according to the educational level and socio-demographic characteristics of their parents.
Lorena Paredes, Isabel Obando, Marlys Leal, Cristian Alvarez [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 193

- Reemergencia de la Tuberculosis Pediátrica y aspectos asociados: Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018.**
 Reemergence of Pediatric Tuberculosis and associated aspects: Metropolitan Region of Chile, 2005 to 2018.
Olmos Claudio, Stuardo Valeria, Urrutia Cristian, Ramonda Paulina, Peña Carlos [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 202

- Síndrome febril en niños menores de 29 días.**
 Febrile syndrome in children younger than 29 days.
Benigno M. Méndez Espinola, Patricio Herrera Labarca [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 210

- Necesidades educativas de padres de niños hemofílicos: Una aproximación hacia el cuidado integral.**
 Educational needs of parents of hemophiliac children: An approach to comprehensive care.
Carolina Zapata A., Alejandra-Ximena Araya [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 219

- Prevalencia de asma y factores de riesgo asociados en escolares provenientes de una zona de pueblos indígenas.**
 Prevalence of asthma and associated risk factors in schoolchildren from an area of indigenous population.
Myriam Betancourt A., Juan Andrés Navarro R., Juan José Orellana C., Sayen Huaiquilaf J., Mónica Andrea Velásquez Z., Ricardo Sorensen D., Rossana Acuña G., Jaime Inostroza S. [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 226

- Desarrollo social, cognitivo y psicomotor en niños peruanos con hipotiroidismo congénito.**
 Social, cognitive and psychomotor development in peruvian children with congenital hypothyroidism.
Lincy Herrera-Chinchay, Isabel Silva-Ocas, Nelly Castro-Silva, Carlos Del Águila Villar [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 234

- Estudio de personalidad y ansiedad en niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal.**
 Study of personality and anxiety in children and adolescents with inflammatory bowel disease.
Marta Marín Andrés, Ruth García Romero, Beatriz Puga González, Ignacio Ros Arnal, Jesús González Pérez, Aida María Gutiérrez Sánchez [SciELO](#) [Sochiipe](#) [PubMed](#) 241

SERIE CLÍNICA / CLINICAL SERIE

- Resultados quirúrgicos de la timectomía por videotoracoscopia en el tratamiento de la Miastenia Gravis Juvenil.**
Surgical results of video-assisted thoracoscopic thymectomy for treatment of Juvenile Myasthenia Gravis.
Josefina Sáez, María Jesús Irarrázaval, Cristina Vidal, Felipe Peralta, Raúl G. Escobar, Daniela Ávila, Mario Concha, Fernando Vuletín, Juan Carlos Pattillo SciELO SochiPe PubMed 250

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- Edema pulmonar de altura por re-ascenso en pacientes pediátricos.**
Reentry High-Altitude Pulmonary Edema in Pediatric Patients.
Luis Riaño López, Rossana Figueredo, Pablo Vásquez-Hoyos SciELO SochiPe PubMed 257
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a la oligonefropia del prematuro.**
A secondary focal segmental glomerulosclerosis due to prematurity.
Gloria Valdés, Colomba Norero, Gonzalo P. Méndez SciELO SochiPe PubMed 263
- Trasplante de médula ósea exitoso en un caso de linfocitosis hemofagocítica familiar tipo 3.**
Successful bone marrow transplantation in a case of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3.
Gabriela Caicedo-Herrera, Estephania Candelo, Manuela Olaya, Paola Pérez, Diego Medina, Harry Pachajoa ... SciELO SochiPe PubMed 268
- Implante de stent ductal por vía axilar en neonato con cardiopatía congénita con flujo pulmonar dependiente del conducto arterioso.**
Stent ductal implant by axillary via in a newborn with ductal dependent pulmonary blood flow.
Rafael Lince Varela, Mateo Gómez Osorio, Alejandro Oquendo R., Johanna Osorio, Juan Camilo Quintero, Valentina Soto SciELO SochiPe PubMed 274

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

- ¿Qué sabemos de la enfermedad de Kawasaki y COVID 19?**
What do we know about Kawasaki disease and COVID-19?
Jeffrey James William Alberto Hernandez Arias, Rosa Elena Herrera de la Hoz, Pedro Luis Lequerica Segrera SciELO SochiPe PubMed 281
- Errores de medicación en pediatría.**
Medication errors in pediatrics.
Andrés Felipe Valencia Quintero, Pedro Amariles, Natalia Rojas Henao, Johan Granados SciELO SochiPe PubMed 288
- Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos (ARFID): Lo que el pediatra debe saber.**
Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID): What the pediatrician should know.
Valeria De Toro, Karina Aedo, Pascuala Urrejola SciELO SochiPe PubMed 298

RECOMENDACIÓN DE RAMA / BRANCH RECOMMENDATION

- Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre priorización de personas con Síndrome de Down y otras condiciones poco frecuentes en la Campaña de Vacunación COVID-19.**
Consensus of the Genetics Branch of the Chilean Society of Pediatrics on the prioritization of people with Down syndrome and rare diseases for vaccination against SARS-CoV-2.
Víctor Faundes, Rosa Pardo, Francisco Cammarata-Scalisi, Pablo Alarcón, Guillermo Lay-Son, Esteban San Martín SciELO SochiPe PubMed 308

CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

- Hipervitaminosis D, alerta de precaución. ¿Incremento asociado a pandemia Covid 19?. Reporte de 5 casos.**
Hypervitaminosis D, a note of caution. Is the increase associate to pandemic Covid19? Report of 5 cases.
María Loreto Reyes G., Cristian Seiltgens S. SciELO SochiPe PubMed 316
- Impact of COVID-19 on a Mentorship Program for Pediatrics Residents.**
Impacto de la COVID-19 en un programa de mentoría para residentes de pediatría.
Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr SciELO SochiPe PubMed 318

RETRACTACIONES / RETRACTATIONS

- Retractación del artículo “Malformación capilar tipo nevus flammeus, ¿cuándo es de riesgo? Revisando Síndrome de Sturge Weber”.**
Retraction of the article: “Nevus flammeus type capillary malformation ¿When is the patient at risk? Reviewing Sturge Weber Syndrome”.
Francisco Cano Sch. SciELO SochiPe PubMed 320

- Reglamento de Publicaciones 321

Estrés y aislamiento: desafíos para la protección de la salud infantil en tiempos de pandemia

Stress and isolation: challenges for the protection of children's health in times of pandemic



Luisa Schonhaut Berman^a, Rodrigo Aguirre Donoso^{a,b}, Claudia Lara de la Fuente^{c,d}

^aDepartamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

^bFundación Soymás. Santiago, Chile

^cChile Crece Contigo Componente Salud, Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Santiago, Chile

^dFacultad Medicina, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile

La primera infancia es un periodo vulnerable y crítico para el desarrollo neurocognitivo y emocional. Los primeros mil días desde la gestación constituyen el periodo más importante de la vida en términos de desarrollo del sistema nervioso y sus funciones. El recién nacido tiene 100 billones de neuronas, a lo largo de la vida se van generando las conexiones o sinapsis, que otorgan la base necesaria para conocer y comprender el mundo en que vivimos; aquellas conexiones que no se usan, se pierden en el tiempo. La velocidad de formación de sinapsis depende directamente de las condiciones apropiadas de crianza, nutrición, palabras, afecto y cuidado infantil. Derivado de lo anterior surgen y se

desarrollan las principales funciones del sistema nervioso, como son el lenguaje y las funciones ejecutivas superiores.

La vulnerabilidad es una condición que determina un mayor riesgo de sufrir algún daño o de tener menores posibilidades de desarrollar plenamente el potencial. Estudios recientes han demostrado cómo las experiencias adversas vividas por los niños desde el periodo fetal pueden provocar un estrés tóxico e influir en el desarrollo cerebral, tanto a nivel de las estructuras, función y conectividad neuronal¹⁻⁴. Se ha reportado en los niños que crecen en contextos de vulnerabilidad tendrán menores oportunidades de acceso a edu-

Correspondencia:
Luisa Schonhaut Berman
lschonhaut@alemana.cl

cación superior de calidad, trabajos menos calificados con menores salarios y mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles⁵.

Chile se sitúa entre los países con mayor nivel de pobreza y desigualdad de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD)⁷. En la población infantil y adolescente en Chile existe un 24% de prevalencia de trastornos de ansiedad y 9% de depresión, cifras que aumentan a menor nivel socioeconómico (NSE). En esa misma línea, la prevalencia de déficit del desarrollo se duplica en la población de menores recursos, estimándose un 14,4% de los niños que se atienden en el sistema de salud privado y el 30,4% del sistema público⁷. En aquellos niños que nacen con condiciones de riesgo biológico, los factores de riesgo se multiplican⁸.

Por otro lado, se ha demostrado que la capacidad de contención del cuidador principal es un elemento central en la modulación de estrés. Así, por ejemplo, el tener un hogar con recursos para el aprendizaje y juego, la estimulación y la parentalidad positiva, el apego y la calidad de interacción madre-hijo, son factores protectores del desarrollo infantil^{7,9}. Lamentablemente estos elementos son menos constantes en las familias que se encuentran en condiciones desaventajadas, con elevada prevalencia de riesgo relacional¹⁰. Así mismo, se ha descrito que los eventos vitales estresantes vividos por el cuidador principal son predictores de la salud mental de los niños, perpetuándose transgeneracionalmente en la descendencia¹¹.

En este sentido, es fundamental considerar que la prevalencia de depresión para la población general es del 18%, afectando al 30% a las embarazadas; como contraparte, 10% de los padres sufre depresión posparto, con una correlación positiva sobre la depresión de las madres¹². Al comparar la ansiedad prenatal por estrato socioeconómico, se observa un gradiente desde 28% en el NSE alto a 41% en el bajo.

A pesar que los determinantes sociales se distribuyen desigualmente por nivel socioeconómico y que, tradicionalmente el estrés tóxico se ha asociado a la pobreza, el concepto es mucho más amplio y transversal a todos los niños. Son factores de riesgo de estrés tóxico otras condiciones de vulnerabilidad social, como son la guerra, la violencia social, los procesos de migración y los desastres naturales. Desde esta perspectiva, la emergencia de la pandemia de síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus (COVID-19), que comenzó a fines del 2019, ha determinado una condición de vulnerabilidad. En la pandemia, el maltrato físico, psicológico y vivir en hogares donde alguien presente problemas de salud mental, el haber vivido la enfermedad o el duelo por la pérdida de un ser querido, ha transversalizado aún más estas experiencias adversas.

Sumado a esto, las medidas universales de control de los contagios han llevado a los gobiernos a tomar decisiones tan drásticas como el “distanciamiento social”, a través del cierre del comercio, colegios, plazas de juego y otros espacios de convivencia y recreación, con repercusiones económicas y sociales insospechadas. Las barreras de acceso a la salud y educación han limitado la entrega de actividades básicas de contención emocional, promoción y prevención. A nivel mundial se ha descrito una caída en las tasas de administración de las vacunas, supervisión de salud o programas de estimulación, incrementando la inequidad¹³⁻¹⁶.

Investigaciones desde las neurociencias y la economía nos muestran que existen intervenciones que son eficientes y eficaces para proteger y estimular el desarrollo infantil de acuerdo con las necesidades individuales¹⁷⁻¹⁹. La tarea actual es incorporar transversalmente la neuroprotección en las políticas de primera infancia, dando sentido social a lo que se plantea como evidencia científica.

En esto Chile tiene larga tradición, en los años 60, el liderazgo de una generación de salubristas, cambió al país a través de programas y políticas públicas que alcanzaron a más del 99% de las embarazadas e infantes, logrando terminar con la desnutrición infantil y bajar la mortalidad. Los liderazgos movilizaron ideas, instituciones y recursos, y trabajaron sin detenerse durante gobiernos de diferente orientación política²⁰.

El año 2007 se implementó a progresivamente el Subsistema Chile Crece Contigo (ChCC), que tiene como misión acompañar, proteger y apoyar integralmente, a todos los infantes y sus familias, a través de acciones y servicios de carácter universal y multidimensional, focalizado en los grupos de mayor vulnerabilidad, con énfasis en la promoción del desarrollo integral. ChCC promueve la detección e intervención oportuna del riesgo psicosocial, generando su registro y resolución de alertas tanto desde el sector salud como del intersector²¹. Es importante que este tipo de estrategias se fortalezcan y articulen generando un modelo que permita una mirada comprensiva para lograr una intervención oportuna y efectiva.

La nueva realidad que ha tenido que enfrentar el país, expuesto simultáneamente a una crisis social y a la pandemia, obliga a nuestros líderes a visibilizar la riesgosa situación que vive un sector importante de los niños y niñas chilenos que amenaza con aumentar la brecha, perpetuando la pobreza, el daño social y la salud mental. Junto con preocuparnos de los niños, debemos mirar a los profesionales de salud, quienes se han visto expuestos a un mayor riesgo de contagios y mortalidad, han sufrido de estigmatización por parte de la población por temor a la transmisión del virus y, por otro lado, han sido afectados desde el punto de vista de la salud mental por el exceso de trabajo, inse-

guridad y burnout²². La pandemia de COVID-19 nos ha hecho enfrentarnos a un desafío adicional, como ha sido el miedo. El miedo ha paralizado acciones y a su vez ha despertado la creatividad.

Los progresos tecnológicos han facilitado el desarrollo de nuevas estrategias para proveer la continuidad del cuidado, Chile ha realizado un esfuerzo por dar continuidad a prestación de forma remota, a la vez que la adecuada implementación de medidas de protección personal ha permitido otorgar atención presencial, minimizando el riesgo de contagios.

Profesores, médicos, enfermeras, kinesiólogos y los demás profesionales de salud y educación debemos ser llamados a la resiliencia y a la acción. Tenemos un rol

fundamental en el apoyo, contención de las familias y promoción del desarrollo de nuestros niños. Hoy, menos que nunca, podemos retroceder en todo lo avanzado en salud infantil, la protección de la infancia no puede ser postergada. Intervenir hoy es pensar en los niños y adultos del mañana. Debemos cuidar a los cuidadores y asegurar a nuestros niños un entorno seguro para crecer y desarrollarse.

Y esto depende de todos nosotros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Johnson S, Riis J, Noble K. State of the art review: poverty and the developing brain. *Pediatrics* 2016;137(4):e20153075.
- Hair NL, Hanson JL, Wolfe BL, Pollak SD. Association of Child Poverty, Brain Development, and Academic Achievement. *JAMA Pediatr.* 2015;169(9):822-9.
- Aguirre E, Abufhele M, Aguirre R. Estrés prenatal y sus efectos. *Fundamentos para la intervención temprana en neuroprotección infantil. Estudios públicos* 2016;144:7-29.
- Shonkoff J, Garner A, The Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, and Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012; 129(1):e232-46.
- Arcaya MC, Arcaya AL, Subramanian SV. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories. *Glob Health Action.* 2015;8:27106.
- Estudios Económicos OCDE Chile 2018. (Accedido 23.11.20) Disponible en Estudios económicos de la OCDE: Chile 2018 (oecd.org).
- Bedregal P, Hernández V, Mingo V, et al. Desigualdades en desarrollo infantil públicos y privados de salud y factores asociados en la Región Metropolitana de Chile. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(5):351-8.
- Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA, de Winter A. F. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatr* 2013; 163(5):1289-95.
- Binda V, Figueroa-Leigh F, Olhaberry M. Baja calidad de interacción madre-hijo/a en lactantes en riesgo psicosocial se asocia con riesgo de retraso del desarrollo. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(3): 260-266.
- Muñoz M, Poo A, Baeza B, Bustos ML. Riesgo relacional madre-recién nacido. Estudio de prevalencia y variables asociadas. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(1):25-31.
- Sierra Rosales R, Bedregal P. Perfil de desregulación definido mediante el instrumento Child Behavior Checklist en preescolares. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(2):157-65.12.
- Paulson JF, Bazemore SD. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: A meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:1961-9
- Caqueo-Urizar A, Urzúa A, Aragón-Caqueo D, et al. Mental health and the COVID-19 pandemic in Chile. *Psychol Trauma* 2020;12(5):521-3.
- Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration-United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:591-3.
- Patrick SW, Henkhaus LE, Zickafoose JS, et al. Well-being of parents and children during the COVID-19 pandemic: a national survey. *Pediatrics* 2020;146(4): e2020016824.
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc. Health* 2020;4(5):e10-e11.
- Pérez-Escamilla R, Rizzoli-Córdoba A, Alonso-Cuevas A, Reyes-Morales H. Avances en el desarrollo infantil temprano: desde neuronas hasta programas a gran escala. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(2):86-97.
- Rao N, Sun J, Chen EE, Ip P. Effectiveness of early childhood interventions in promoting cognitive development in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *Hong Kong J Paediatr.* 2017;22(1):14-25.
- Black MM, Walker SP, Fernald LCH, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet.* 2017;389:77-90.
- Szot Meza Jorge. Reseña de la salud pública materno-infantil chilena durante los últimos 40 años: 1960-2000. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2002; 67(2):129-35.
- A diez años de Chile Crece Contigo: Claves y aprendizajes para la construcción de sistemas comprensivos de apoyo al desarrollo infantil. Santiago de Chile 2018. [Accedido 12.12.20] Disponible en <http://www.crececontigo.gob.cl/wp-content/uploads/2020/08/A-10-años-Chile-Crece-Contigo-claves-y-aprendizajes-para-la-construcción-de-sistemas-comprensivos-de-apoyo-al-desarrollo-infantil.pdf>
- Valdés PR, Cámara LA, de la Serna M y cols. Ataque al personal de la salud durante la pandemia de COVID-19 en Latinoamérica. *Acta Med Colomb.* 2020;45(3):55-69.

El paciente como un ser integral

The patient as a unique human being

Colomba Norero V.^{a,c}, Gloria Valdés^{b,d}

^aDepartamento de Pediatría, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bNefrología Pediátrica, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cPontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^dNefrología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile



Los indudables progresos en el manejo obstétrico y neonatológico de los prematuros extremos en los últimos 20 años ha mejorado la sobrevivencia de ellos, lo que se ha hecho evidente especialmente en lo que se refiere al tratamiento de la inmadurez pulmonar.

En años recientes la literatura médica ha comenzado a reconocer otro aspecto: la alteración de la programación de la formación de nefrones en los prematuros con menos de 30 semanas de gestación o en aquellos con bajo peso para su edad gestacional. Patología traicionera porque tiene una manifestación clínica tardía, muchos años después, cuando se llega a la etapa de enfermedad renal terminal.

Es un bello ejemplo de la capacidad adaptativa del ser humano: al nacer con un “ejército” menor de nefrones y sometido a las necesidades de la vida extrauterina, esta masa reducida es sometida a un exceso de trabajo por nefrón remanente. Se produce así una hipertrofia de ellos: oligo-meganefronia. Esta situación se mantiene por tiempos variables, dependiendo de la intensidad del problema inicial y de factores concomitantes. Como expresión anatómica del agotamiento o acomodaciones hemodinámicas para mantener una función global adecuada se manifiesta la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria progresiva. Se llega a la insuficiencia renal crónica, generalmente en la adultez.

Hay entonces una línea de tiempo prefijada desde el nacimiento prematuro.

Si recordamos que la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la anatomía patológica más frecuente en la insuficiencia renal crónica del adulto, surge la pregunta: ¿cuántos de ellos fueron prematuros?

La respuesta es insatisfactoria: No se recuerda el antecedente, no figura en la ficha clínica o, sencillamente no se pregunta.

Recalcamos este hecho porque destaca un problema propio de la medicina del siglo XX en adelante: la falta de comunicación entre los distintos especialistas. Se ve al paciente desde un solo ángulo, no como un ser con historia previa condicionante de lo que sucede en la actualidad. En este siglo de comunicaciones inmediatas, de respuestas al alcance de los dedos, no hay real relación entre los colegas de especialidades relacionadas, hay trincheras de rivalidades entre investigadores y entre universidades que impiden la fluida conversación.

Nos parece que lo que se conoce actualmente sobre las consecuencias de la vida in útero sobre el resto de la vida obliga a obstetras, pediatras, internistas y especialistas a intercambiar permanentemente los avances científicos y toda la información que poseemos sobre las distintas etapas vitales de cada paciente.

Correspondencia:
Colomba Norero V.
cnorero@gmail.com

Estamos en una posta en la que se hace entrega de un ser único con el que estamos comprometidos. Este diálogo centrado en el paciente nos acercará como profesionales.

Ojalá la organización primaria de salud priorice la continuidad de los equipos de salud para favorecer la

interacción entre sus integrantes, sus pacientes y sus familias.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Debate sobre el retorno a clases presenciales en Pandemia

Debate on the return to face-to-face classes in Pandemic

Alfonso Correa D.^a, Isabel González L.^a, Mireya Sepúlveda M.^{a,c}, Verónica Burón K.^a,
Patricia Salinas A.^a, Felipe Cavagnaro SM.^{a,b}

^aDepartamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile

^bFacultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

^cPsicóloga

Recibido: 26 de noviembre de 2020; Aceptado: 30 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Numerosas publicaciones y la opinión pública hablan de la necesidad del retorno a clases y de las medidas necesarias para evitar un mayor nivel de contagios.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se facilita una apertura a la reflexión informada y responsable, aportando una visión integral de las consecuencias del retorno a clases presenciales y de cómo esto nos desafía a mejorar la educación.

Resumen

Las implicancias del cierre de los establecimientos educacionales durante la pandemia por COVID-19 y la discusión generada respecto de la apertura de estos, nos invitan y nos exigen plantearnos, desde las distintas posiciones y responsabilidades, los cambios que debemos hacer como sociedad a nivel educacional. En este artículo, un conjunto de profesionales de la salud, recaban información y reflexionan sobre las repercusiones del retorno y del no retorno a las actividades escolares presenciales, a nivel de la salud física, emocional y en la formación académica. A partir de lo que se sabe que son factores protectores y posibles amenazas frente al retorno, se concluye que cada realidad local debe tomar su propia decisión informada, con la participación de todos, en búsqueda del bien común, que favorezca a los estudiantes, que proteja a los profesores y que se privilegie el rol del sistema educativo en la formación socioemocional. La escuela es un espacio de contención de las emociones y necesidades de adaptación que los alumnos y sus familias han vivido en este tiempo de incertidumbres. Todos tenemos un nivel de responsabilidad en la construcción de una nueva civilización en torno a estos temas que vinculan educación, salud física, salud mental, colaboración social y responsabilidad individual. Las diferencias en las condiciones de vida de las personas y la desigualdad de oportunidades se han vuelto más visibles que antes (otras todavía están ocultas) y generan una oportunidad de cambios que juntos debemos afrontar.

Palabras clave:

Salud Mental;
COVID-19;
Educación;
Niños;
Pandemia

Correspondencia:
Alfonso Correa Del Río
acorrea@alemana.cl

Abstract

The implications of closing educational establishments during the COVID-19 pandemic and the discussion about the opening of them, invite and require us to consider, from different positions and responsibilities, the changes that we must make as a society at the educational level. In this article, a group of health professionals collects information and reflects on the repercussions of returning or not to school activities, in terms of physical and emotional health and academic education. Based on what is known to be protective factors and possible threats to return, it is possible to conclude that each local reality must make its own informed decision, with the participation of all its members, seeking the common good, which favors students, protects teachers, and privileges the role of the educational system in socio-emotional learning. School is a space for containing the emotions and adaptation needs that students and their families have experienced in these uncertain times. We all have a level of responsibility in building a new civilization around these issues that link education, physical and mental health, social collaboration, and individual responsibility. Differences in people's living conditions and unequal opportunities have become more visible than before (others are still hidden) and create an opportunity for changes that we must face together.

Keywords:
Mental Health;
COVID-19;
Education;
Children;
Pandemic

Introducción

Durante el año 2020, frente a la experiencia de pandemia de COVID-19, se han tomado decisiones en todo el mundo de cierre de colegios, cuarentenas, liberación de restricciones paso a paso y discusiones para volver a clases presenciales en forma segura. El retorno a clases presenciales definitivamente es más que solo clases o formación académica. Incluye numerosas actividades e instancias de relación con otros, que se logran desarrollar de una manera mucho más completa e integral en la modalidad presencial. Pero ese no es el único tema que preocupa hoy a los expertos, a las autoridades, a la opinión pública, a padres y alumnos y a profesionales de la educación y la salud. Nos preguntamos hoy, sobre el rol de la educación y de cómo compatibilizar educación *online* con la formación integral presencial. Nos preguntamos cómo disminuir las brechas en la calidad educacional de ricos y pobres. Cómo hacer que la educación no ponga en riesgo la salud. Cómo hacer que la educación aporte a la salud mental: de familias, docentes, niños, niñas y jóvenes y a la salud mental de la comunidad en su conjunto.

Según las proyecciones del Ministerio de Educación existirá un número importante de alumnos y alumnas que abandonará el sistema escolar llegando a una deserción un 43% mayor que la actual¹, lo que nos hace reflexionar sobre las causas que llevan al estudiante o sus padres a tomar esa decisión y sobre las consecuencias que tendrá según el tiempo que se prolongue dicha deserción. La desmotivación por el estudio no es solo responsabilidad del sistema educativo, del contenido poco importante o de un mal método de enseñanza: es multicausal. Adjudicar a la pandemia o a las clases *online*, la única responsabilidad, es un riesgo que puede hacer no asumir lo que le corresponda a cada adoles-

cente o a sus padres. Aún más, en una situación como esta, que se prolongará y que mantendrá en la incertidumbre más aspectos que los habituales.

Dado que la decisión del retorno a actividades escolares presenciales no solo debe contemplar criterios científicos, sino también sociales y culturales, se hace indispensable una reflexión informada y profunda y un diálogo entre todos los agentes involucrados en el proceso educativo, siendo responsables tanto el Estado y las autoridades del momento², como cada individuo y la comunidad en su conjunto. El objetivo del manuscrito es aportar en la reflexión respecto de estos temas en pandemia y entregar elementos que nos permitan tomar buenas decisiones como individuos y como sociedad, esquematizando lo que se sabe, haciendo un análisis y planteando algunas recomendaciones.

Planteamiento del problema

Existen ventajas y desventajas de volver o no volver a las actividades presenciales en establecimientos educacionales, de apurar el retorno o de enlentecerlo, de priorizar la mirada desde el punto de vista sanitario o desde el económico, desde la salud física o mental o desde el diverso sentido que se le dé a la educación: si es más académica, socioemocional, valórica o espiritual.

Cada país tiene una realidad particular y eso hace muy difícil sacar conclusiones comparativas³. Entre las diferencias destacan: el comportamiento epidemiológico del Covid-19, las medidas tomadas, las costumbres y estilos relacionales de cada cultura, los recursos para hacer cambios en el cuerpo docente y en infraestructura educacional y la diversa realidad de un sistema de educación pública, particular subvencionado o privado⁴.

Las brechas en la formación entre las distintas administraciones de educación en Chile son amplias, especialmente entre los sectores más acomodados y los vulnerables. Producto de la educación *online* y la baja calidad del acceso a internet en Chile, la inequidad puede ser aún mayor. En cuanto a brecha digital, según informe de la Subtel, 2017⁵, si bien el 87,4% de los hogares poseen conectividad, el 29,6% de estos solo con conexión a través de móviles y en los hogares con menos ingresos, solo el 24% tiene conexión de banda ancha. La definición de brecha educacional dependerá de los aspectos de la educación que se midan y de cuáles sean los que nuestra sociedad valore como prioritarios. La valoración varía según si la formación se mide de acuerdo a los rankings de accesibilidad a estudios superiores o si son otros los aspectos y experiencias que esperamos generar y conservar en la civilización que buscamos construir.

Si bien las clases y demás actividades escolares, durante el año 2020, no se han desarrollado como es habitual, la mayoría de los colegios y su cuerpo docente en Chile, ha mantenido contacto con sus alumnos ya sea a través de clases *online* sincrónicas, cápsulas de aprendizaje pregrabadas, clases radiales, comunicación y envío de guías por mail y/o comunicación telefónica. A través de estas herramientas se ha aportado no solo a la formación académica sino al seguimiento y apoyo afectivo, valórico y espiritual de los niños y niñas, con una gran entrega y puesta en juego de los propios recursos y creatividad de parte del profesorado. De tal forma, es claro que no se puede hablar de un “año perdido”.

El colegio cumple un rol en la amortiguación de tensiones que el niño o niña pueden vivir en sus hogares. Por otro lado, puede también ser fuente de tensiones, puesto que puede estar expuesto a una sobre exigencia académica o tener una mala relación con pares y malas relaciones con sus profesores, desde antes del confinamiento o haberse desarrollado durante la actividad *online*.

Las decisiones de cada familia frente a la experiencia de la pandemia y el tema escolar, están influenciadas también por la realidad diversa de cada una de ellas. Entre las diferencias de las familias destacan: la presencia o no de adultos mayores, el nivel de involucramiento de los padres en la educación y la posibilidad de acompañar afectivamente a los hijos², el tener o no trabajo, las condiciones de hacinamiento, la obligatoriedad de trabajo presencial, la posibilidad de conexión *online* desde el hogar, la capacidad de adaptación al cambio al interior de cada familia, las vivencias de estrés por privaciones de distinta índole, la vivencia de duelos por fallecimientos por COVID-19 u otros y la presencia de redes de apoyo que se puedan mantener activos o no en pandemia.

Ante tal complejidad y multiplicidad de variables se hace muy difícil obtener conclusiones generalizables. Describiremos lo que se sabe y lo que no, a partir de lo cual se podrán sacar algunas conclusiones que dejarán abierta la puerta para la propia reflexión del lector.

Evidencias de lo que se sabe y no se sabe.

La evidencia sobre la salud física, salud emocional y el aspecto académico que se debe considerar en el debate del retorno a clases presenciales, se esquematiza en la tabla 1.

Sobre el contagio y los riesgos de enfermar

Los encuentros entre grupos de personas, independiente de la edad, podrían aumentar el riesgo de contagio, en especial de casos sintomáticos y, en menor grado, de asintomáticos. En ello, el rol que cumple la asistencia a clases presenciales en el aumento del número de casos en una determinada población no es predecible, ya que no hay antecedentes que permitan asegurarlo con certeza. En niños, existe una menor prevalencia de casos^{6,7}, un mayor número de asintomáticos y menor riesgo de contagio, especialmente en menores de 6 años, los que también contagiarían menos que los de mayor edad⁸. Existen comunidades escolares específicas en las que el contagio ha sido mayor en los alumnos y alumnas de menor edad⁹ y otras de Europa, Asia y Estados Unidos en que el retorno a clases ha significado un aumento de casos en alumnos de todas las edades³.

Para los niños menores de 6 años es de suponer que será más difícil cumplir las medidas de distanciamiento social durante una actividad tanto de aprendizaje académico como en el juego. Por otro lado, a los profesores y apoderados les será más fácil modelar en ellos el lavado de manos y las rutinas necesarias para evitar contagios. A los adolescentes les es más fácil entender el uso de mascarillas, distanciamiento y lavado de manos frecuentes, aunque la adherencia a las medidas podría no cumplirse en su totalidad.

La asistencia a clases presenciales a cualquier edad, generara mayor desplazamiento de personas y una disminución de la percepción de riesgo en la población general, lo que eventualmente podría aumentar las conductas que favorezcan el contagio, tanto en los estudiantes como en sus familias. La mayor percepción de seguridad se asociaría a un menor uso de la mascarilla, asociado a la falsa sensación de que es menos probable que alguien de confianza esté contagiado.

Tabla 1. Elementos protectores y de amenazas ante el retorno a clases presenciales

Elementos protectores	Elementos de amenaza
<p><i>Salud física</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Permite retomar la actividad física en espacios más amplios y adecuados 2. Realizar actividad física escolar puede ayudar a disminuir índices de sobrepeso infantil 3. Permite retomar rutinas más saludables para el crecimiento y desarrollo del niño/a. Especialmente en el consumo de pantallas y hábitos de sueño 4. Mejora cumplimiento del programa de alimentación en colegios, con lo que se asegura este soporte nutricional, especialmente en familias vulnerables 5. Mejora cobertura del Programa de vacunación escolar <p><i>Salud emocional y afectiva</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reencuentro con pares y figuras vinculares del ámbito escolar 2. Aporta un espacio para socialización Este espacio es importante en el desarrollo emocional y afectivo en niños y adolescentes 3. Amortigua tensiones en el hogar, en muchos casos con padres o cuidadores sobre exigidos, y espacios reducidos 4. Disminuye tiempo de exposición a pantallas (con los riesgos asociados) <p><i>Aspecto académico</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disminuye brechas por falta de acceso a internet y a tecnología. 2. Disminuye la necesidad de apoyo de padres o cuidadores 3. Permite mayor supervisión del educador en períodos sensibles del aprendizaje (ej. lectoescritura) 4. Otorga un espacio con menor cantidad de distracciones, mayor rutina de aprendizaje y supervisión, especialmente necesario para niños con déficit atencional 5. Podría aumentar la motivación por el aprendizaje (mayor interacción con el profesor, mejor transmisión de responsabilidades) 	<p><i>Salud física</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podría aumentar contagios tanto de la población infantil como adulta: <ol style="list-style-type: none"> a. Mayor movilidad y menor percepción de riesgo en la población general b. Riesgo de contagio en el transporte escolar c. Podría existir una falsa sensación de seguridad entre grupos de confianza y no cumplimiento de las medidas básicas (uso mascarilla) <p><i>Salud emocional y afectiva</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riesgo de sobre exigencia y ansiedad en período de incertidumbre 2. Desestabilización emocional ante el desconfinamiento, tanto para niños y niñas previamente vulnerable como para la población general 3. Dificultad de adaptación a un ambiente incierto y variable 4. Falsa sensación de menor estrés para los padres (considerar mayor tiempo de traslados, mayores exigencias de retorno a la "normalidad") <p><i>Aspecto académico</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riesgo de sobre exigencia o sobredimensión de lo académico por sobre lo emocional 2. Puede generar diferencias entre los alumnos presenciales y online, entre distintos establecimientos y dentro del mismo

Sobre la necesidad del contacto presencial para el desarrollo de la socialización

El establecimiento educacional genera un espacio de socialización, distracción, entretención, amortiguación de tensiones emocionales y oferta de variabilidad. Estos son algunos de los beneficios no académicos, que se puede suponer son más difíciles de llevar a cabo por la vía remota. El encuentro presencial y la participación con pares y con otras figuras adultas de vinculación como los educadores son una fuente de modelaje para el alumno y alumna, principalmente por lo que experimenta a través de la relación.

Durante la adolescencia se desarrollan aspectos dependientes de las relaciones sociales que influyen en el neurodesarrollo y en la integración de rasgos de personalidad. Esta integración sana se facilita en la medida que exista mayor riqueza en las relaciones afectivas. Es un periodo especialmente sensible para la maduración de la corteza prefrontal donde subyacen funciones de

orden superior como la autorregulación, planificación y retroalimentación de la conducta, desarrollo social e incluso moral¹⁰. Por ende, lo que el adolescente haga durante este período, marcará algunos aspectos de su desempeño y salud mental futura.

El uso de redes sociales, Apps y video juego *online* como vía de socialización, es mayor en situación de pandemia y de restricción de actividades presenciales¹¹. En confinamiento se hipotetiza que aumenta la preponderancia que tienen estas redes sociales en la búsqueda de validación y valoración, lo que haría que aumenten los riesgos del mal uso de estas. Algunas consecuencias son la dependencia, la sobreexposición, el *cyberbullying*, el *grooming* y *sexting*¹², con la conjunta limitación de otras fuentes de validación en la relación presencial. La validación realizada persona a persona en forma directa podría potenciar una visión más integral para el adolescente, que la información más sesgada que reciben habitualmente a través de pantallas.

Sobre la necesidad de formación académica presencial

La formación académica *online* tiene su utilidad y logra reemplazar, al menos en algunos aspectos, a la presencial, principalmente en los contenidos programáticos, pero es variable según la edad del estudiante y de la situación emocional, motivacional y ambiental -intrafamiliar y social- en la que se encuentre.

En relación con la falta de oportunidad de aprendizaje de la lectoescritura, por estar en confinamiento, para los niños en primer ciclo básico, no existe total claridad respecto de las repercusiones. Expertos en este tema señalan que si bien la lectura y la escritura son habilidades que pueden ser aprendidas incluso en la adultez, la niñez es sin duda el período más “sensible” para su adquisición, en términos tanto de la eficiencia lectora como por los efectos que produce sobre la organización cerebral anatomofuncional¹³.

El apoyo de los padres a sus hijos e hijas es mayor cuanto menor es el niño, independiente de si se está en modalidad presencial u *online*, pero sin duda, los padres necesitan destinar un mayor tiempo cuando la jornada escolar se realiza en casa². Esta situación se complejiza con las exigencias laborales a la que los padres están sometidos, que impiden estar presentes o disponibles en los tiempos que los niños necesitan.

Sobre los riesgos por estar en casa

El confinamiento durante la cuarentena prolongada, con ausencia escolar presencial, ha mostrado una relación directa con la disminución de actividad física¹⁴, la alteración de la rutina, mayor tiempo de pantallas con fines recreativos e incluso adicción, especialmente a videojuegos online¹¹, aumento en los índices de sobrepeso y trastornos del sueño¹⁵.

Algunos padres y/o madres se han sentido sobreexigidos o han tenido que asumir inesperadamente numerosas funciones que no logran resolver apropiadamente, lo que genera más tensión en el hogar. Una consideración especial merece el aumento de la violencia intrafamiliar en pandemia, atribuible a la mayor tensión familiar y a otras situaciones externas a las que pueden estar expuestos sus integrantes y a la menor supervisión pública o menores redes activas capaces de pesquisar y dar aviso de dichas tensiones^{16,17,18}.

Diversos estudios han reportado efectos en salud mental en relación a la presente pandemia y el confinamiento, especialmente en adolescentes, describiéndose aumento de patologías como el Trastorno por Estrés Posttraumático, la Depresión y los Trastornos Ansiosos^{19,20,21}. Los niños y adolescentes que tienen condi-

ciones psiquiátricas previas, se han visto especialmente afectados, con cifras de hasta un 83% de empeoramiento en la salud mental de esta población²¹. Especial atención merecen ante esta situación los efectos tanto del confinamiento como del desconfinamiento en niños con Trastorno del Espectro Autista, Trastorno de Conducta Alimentaria, Trastorno Obsesivo Compulsivo y Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad, en que la regulación obtenida previamente puede desestabilizarse.

Posibles ventajas de estar en casa

A pesar de las múltiples circunstancias adversas del confinamiento al interior de los hogares, social y del contexto de riesgo de contagio, este tiempo de pandemia ha sido para muchos una oportunidad de conocerse más a sí mismo, conocer más a cada integrante de su grupo familiar, aceptar limitaciones, tolerar frustraciones, tener modelos de adultos que aceptan reglas que vienen desde una realidad externa, como propias, de descubrir nuevas habilidades, de postergar deseos y de compartir con los que tenemos al lado, de disfrutar de lo simple o lo que habíamos invisibilizado. De esta manera el cambio nos prepara para nuevas experiencias, nos flexibiliza y nos entrega nuevos aprendizajes.

Algunos niños se han sentido cómodos en casa ya sea porque se han sentido contenidos, escuchados, valorados o porque han descubierto la posibilidad de evitar situaciones de malestar y/o discriminación vividas en su establecimiento educacional. Algunos adultos han podido dar más tiempo a sus hijos² participando de juegos o con un rol activo en la enseñanza, ya sea porque la actividad laboral se los permite o porque han optado por disminuir sus ingresos y se han replanteado sus prioridades respecto del tiempo que comparten con ellos.

Lo que se puede concluir con la información disponible

En la tabla 2 se resumen las principales conclusiones en relación con las distintas realidades presentadas y los diversos factores involucrados.

1. El regreso a clases debe ser una medida que se decida localmente, con la participación conjunta de los distintos estamentos: ministerio de educación, directivos, alumnos, apoderados, docentes y personal administrativo, dada la muy diversa realidad. Sea cual sea la decisión, debe existir flexibilidad para que las familias que opten por la no asistencia presencial puedan tener alternativas online de formación y evaluación.

Tabla 2. Consideraciones para una adecuada decisión

Realidades distintas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entre países 2. Entre regiones dentro de cada país 3. Zonas rurales y urbanas 4. Entre una y otra familia de un mismo establecimiento
Infraestructura adecuada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contar con espacio para un aforo adecuado 2. Instalaciones sanitarias acordes y supervisadas por entidad correspondiente 3. Disponibilidad de agua, jabón y/o alcohol gel 4. Disponibilidad de mascarilla para todos los alumnos y personal. Vigilancia de su correcto uso 5. Considerar horarios diferidos para disminuir aforo en aula escolar
Transmisibilidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. La transmisión de la infección en niños menores de 6 años es menos prevalente y con mayor número de asintomáticos. Podría tener un menor número de contagios 2. Indispensable mantener la trazabilidad de los contactos en los distintos grupos 3. Evitar reuniones en espacios cerrados (de apoderados, salas de profesores)
Actividades priorizadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se aconseja que, en el retorno inicial, priorizar actividades deportivas, artísticas y socioemocionales. Priorizar la participación social sobre la académica. Valorar la educación integral 2. Considerar una mayor ocupación de otros espacios para la formación educacional (ej. plazas) por parte de los mismos establecimientos educacionales
Flexibilidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grupos de Retorno 2. Rendimiento académico 3. Contemplar retroceso y medidas especiales, en caso de aumento de contagios 4. Contemplar educación mixta (presencial-online) organizada
Búsqueda de Información continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. Considerar información recolectada de experiencias en países en que ya existe retorno escolar 2. Mantener actualizada la información epidemiológica y científica sobre la pandemia
Cuidado y formación del grupo docente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brindar formación al profesorado sobre nuevas herramientas de educación <i>online</i> y formato mixto 2. Cuidado emocional del docente. Evitar sobrecarga laboral

2. La reapertura de los colegios requiere que la infraestructura básica asegure la higiene y sana distancia física entre la comunidad escolar, el uso universal de mascarillas adecuadas²², cambios operacionales (como ej. disminuir el número de alumnos por clase, distanciamiento en clase), *screening* en el *staff* y entre el alumnado y excluir del retorno a las personas de riesgo. A nivel de higiene, se recomienda el lavado de manos frecuente y el manejo adecuado de alimentación que se dé en el establecimiento²³⁻²⁹.
3. La decisión en cada establecimiento, puede ser diferente para los distintos grupos etáreos²⁸. Con dos consideraciones especiales: primero, en niños pequeños el contagio es menor y es más factible educar en el autocuidado, sumado a que el exceso de exposición a pantallas puede ser más dañino en ellos. Segundo, en adolescentes mayores puede existir mayor responsabilidad en el uso de medidas de autocuidado y se debe considerar que los últimos dos años de vida escolar cumplen un rol trascendente para el cierre del ciclo escolar.
4. En cada establecimiento educacional se debe priorizar la función de socialización y formación ciudadana, con actividades deportivas, artísticas y socioemocionales y estas deben tener oferta tanto presencial como online. En caso de realizar solo algunas actividades presenciales o con pocos alumnos, la contención emocional y la participación social es prioritaria por sobre la académica.
5. Ante el desafío de nuevos diálogos en torno a educación en cada comunidad o establecimiento educacional, se da una oportunidad para redefinir y rediseñar la forma en que se continuará con el proceso de mejorar la *inclusión*, entendiendo que esta es mucho más que permitir que niños con necesidades distintas se formen juntos, dando fuerza y valor al concepto de que cada estudiante necesita determinados ajustes, según su realidad. Todos somos parte de la *neurodiversidad*, en donde algunos requieren mayor apoyo, acompañamiento y adaptación del currículo y de los métodos de enseñanza-aprendizaje.
6. Se debe ejercer un mayor énfasis en la enseñanza-aprendizaje de las ciencias sociales y humanidades, para favorecer la reflexividad y discernimiento, el sentido crítico y la responsabilidad con el otro y la colaboración por sobre la competencia. Dado que la escucha entre los alumnos y la atención recíproca entre alumnos y adultos es indispensable para abordar apropiadamente nuevas adversidades asociadas a la gran velocidad de cambio del orden *o desorden* actual.

7. Se debe replantear la función y la participación de las familias en la educación psicoemocional y académica, ya sea con o sin actividad online, especialmente en los primeros años de educación. El esfuerzo de los países por aumentar la formación preescolar no significa una búsqueda de adelantar conocimientos ni reemplazar a la familia en los aprendizajes socioemocionales.
8. Debe ponerse atención en el riesgo de la creación de entidades informales para cuidar y educar especialmente a los niños pequeños, creadas principalmente por los mismos padres para poder ir a trabajar, ante la falta de instancias formales, ya que en ellas no estaría certificada ni la educación, ni el cuidado ni la trazabilidad de posibles contagios.
9. Ante la situación de que una familia o algunos de sus integrantes opten por una mayor permanencia en casa y mayores actividades *online* es responsabilidad tanto del Estado –en ofrecer las alternativas y condiciones necesarias–, como de cada familia, para disminuir los riesgos. Es responsabilidad de todos los actores velar por el adecuado seguimiento de rutinas, el no abuso de pantallas, propiciar espacios de juego interactivo entre los miembros del hogar y generar espacios de escucha y diálogo. Es fundamental la actividad física dentro de lo posible con rutinas de ejercicios diarios, lectura según las áreas de interés y observación crítica conjunta de películas o series. Además, es importante que la familia no se encierre en sí misma, sino que mantenga una comunicación abierta con la comunidad, generando espacios de colaboración recíproca.

Conclusiones

El análisis de las variables involucradas en el retorno a las actividades escolares no nos debe cerrar la vista y quedarnos solo en ello. La decisión sobre el re-

torno –la forma y el momento–, debe ser una decisión reflexiva como lo muestra el elevado interés mundial que se ha despertado sobre el tema. Nos preguntamos entonces a qué educación queremos retornar, qué le pedimos al sistema educativo y al de salud, qué le pedimos al estado y cuál es la responsabilidad de cada individuo y familia.

Las diferencias en las condiciones de vida y la desigualdad de oportunidades de las personas se han hecho más visibles que antes (otras se mantienen aún ocultas) y nos desafían a cada uno a la toma de conciencia, sobre lo que se debe y puede cambiar. Tenemos la oportunidad de avanzar con hechos concretos hacia la construcción de esa sociedad que queremos, donde la educación cumple un rol básico y fundamental. Una sociedad en que profesor y alumno puedan crecer integralmente, padres e hijos tengan más tiempo para conocerse e interactuar sanamente y que el ambiente en su conjunto genere las condiciones apropiadas para ello, con mayor participación e integración social.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Por la apertura al diálogo sobre el tema se agradece a María Paz Díaz, de Escuela de liderazgo Kuy Kuy y al Equipo de Neurodesarrollo, Unidad de Psiquiatría Infantil y Unidad de Infectología del Depto. de Pediatría de Clínica Alemana de Santiago, especialmente la revisión realizada por: Ps Alejandra Bretón, Dra. Luisa Schonhau, Dra Ximena Carrasco, Dr. Jaime Rodríguez, Dr. Sergio Canals, Ps Francisco Jaume, Dra. Valerie Jeanneret, Dra. Mariana Labbe y Ps. Paula Rothhammer.

Referencias

1. Bonomelli F, Castillo A, Croquevielle, J. Medición de la exclusión escolar en Chile. Centro estudios Mineduc 2020;20:14-92.
2. Yoshikawa H, Wuermli A, Rebello P, et al. Effects of the Global COVID-19 Pandemic on Early Childhood Development: Shortand Long-Term Risks and Mitigating Program and Policy Actions, J Pediatría. 2020;223:188-93.
3. Grech V, Grech E, and Borg J. Holidays over: A review of actual COVID-19 school outbreaks up to September 2020. Early Hum Dev. 2020;105206.
4. Pereyra A. La fragmentación de la oferta educativa en América Latina: la educación pública vs. la educación privada. Perfiles Educativos 2008;30(120):132-46.
5. Subtel: Subsecretaría de Telecomunicaciones de Chile. IX encuesta de acceso y usos de internet 2017 (actualizado jul 2018; citado 5 oct 2020). Disponible en: https://www.subtel.gob.cl/wp-content/uploads/2018/07/Informe_Final_IX_Encuesta_Acceso_y_Usos_Internet_2017.pdf
6. Centers for Disease Control and Prevention Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). United States COVID-19: Cases and Deaths by State (citado 28 jul 2020). Disponible en: https://covid.cdc.gov/covid-data-tra-cker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fcases-in-us.html#cases_casesper100klast7days
7. Betz CL. COVID-19 and school return: The need and necessity. J Pediatría Nursing. 2020;54:A7–A9.
8. Gudbjartsson DF, Helgason UN, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. N Engl J Med. 2020;382:2302-15.
9. Torres JP, Piñera C, De la Maza V, et

- al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Prevalence in Blood in a Large School Community Subject to a Coronavirus Disease 2019 Outbreak: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;10:ciaa955.
10. Larsen B, Luna B. "Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition", *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:179-95.
 11. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet.* 2020;395(10228):945-7.
 12. Arias M, Buendía, L y Fernández F. Grooming, Cyberbullying y Sexting en estudiantes en Chile según sexo y tipo de administración escolar. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(3): 352-60.
 13. Dehaene S, Cohen L, Morais J y Kolinsky R. "Illiterate to literate: behavioral and cerebral change induced by reading acquisition", *Nat Rev Neuroci.* 2015;16:234-44.
 14. Brazendale K, Beets MW, Weaver RG, et al. Understanding differences between summer vs. school obesogenic behaviors of children: the structured days hypothesis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14:100.
 15. Cellini N, Canale N, Mioni G. y Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy, *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13074.
 16. UNESCO. COVID-19, Educational disruption and response (citado 28 jul 2020). Disponible en <https://en.unesco.org/news/covid-19-educational-disruption-and-response>.
 17. The Alliance for Child Protection in Humanitarian Action, Technical Note: Protection of Children during the Coronavirus Pandemic, Version 1, 2019 (actualizado mar 2020; citado 5 oct 2020). Disponible en [https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20\(COVID-19\)%20pandemic.pdf](https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20(COVID-19)%20pandemic.pdf).
 18. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr.* 2020;72(3):226-35.
 19. Abufhele M, Jeanneret V. La otra cara de la pandemia. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(3):319-21.
 20. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):421.
 21. Guessoum S, Lachal J, Radjack R, et al, Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res.* 2020;291:113264.
 22. FAROS Sant Joan de Deu Barcelona. Educación y Coronavirus ¿cómo será la vuelta a las clases? (citado 5 oct 2020). Disponible en <https://faros.hsjdbcn.org/es/articulo/educacion-coronavirus-como-sera-vuelta-clases>
 23. Asociación Española de Pediatría AEP. Propuesta de reapertura de centros de educación infantil (citado 20 sept 2020). Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/20200616np_aep_escuelasinfantiles.pdf
 24. Panovska-Griffiths J, Kerr C, Stuart R, et al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second COVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(11):817-27.
 25. Unicef.org. Framework for reopening schools. (actualizado jun 2020; citado 20 sep 2020). Disponible en: <https://www.unicef.org/sites/default/files/2020-06/Framework-for-reopening-schools-2020.pdf>
 26. Hageman R. Can Student Safely Return to School in the Age of COVID-19. *Pediatric Annals.* 2020;49(9):363-4.
 27. American Academy of Pediatrics. Return to School During COVID-19 (actualizado oct 2020; citado 12 nov 2020). Disponible en: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/COVID-19/Pages/Return-to-School-During-COVID-19.aspx>
 28. American Academy of Pediatrics. COVID-19 Planning Considerations: Guidance for School Re-entry (actualizado ag 2020; citado 5 oct 2020). Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-planning-considerations-return-to-in-person-education-in-schools/>
 29. Wang CJ, Bair H. Operational Considerations on the American Academy of Pediatrics Guidance for K-12 School Reentry. *JAMA Pediatr.* 2020;3871.

Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda

Hypersensitivity reactions associated with the use of asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia

Pilar Ovalle B.^{a,c}, Manuel Azócar M.^{b,d}, Carolina Nicklas D.^c, Milena Villarroel C.^b, Jorge Morales V.^{b,d}

^aComplejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^bHospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^cDivisión de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^dFarmacéutico Clínico.

Recibido: 25 de marzo de 2020; Aceptado: 5 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se sabe que los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa, en distinto grado y con posibles efectos en su pronóstico.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El estudio aporta datos locales de incidencia de reacciones de hipersensibilidad a distintas formulaciones de asparaginasa, objetivando riesgo según protocolo utilizado, manifestaciones clínicas y sobrevida. Se propone un algoritmo de manejo que abarca tanto lo inmediato como el plan con quimioterapias futuras.

Resumen

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) incluye el uso de asparaginasa (ASP), medicamento asociado a reacciones de hipersensibilidad (RHS) que requieren discontinuar su uso. **Objetivo:** Determinar la incidencia de RHS asociadas a ASP que requieran discontinuar su uso y describirlas, y verificar si hay asociación entre incidencia de RHS y protocolos o sobrevida. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo. Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes (1-15 años) diagnosticados de LLA entre enero de 2010 y diciembre de 2015 en el Hospital Luis Calvo Mackenna. Se determinó incidencia de RHS a ASP, se clasificaron según score de gravedad CTCAE v5.0, se analizó riesgo relativo de RHS con test de Fisher y sobrevida con estimador Kaplan-Meier. **Resultados:** Se recopilaron 110 pacientes. Durante el primer tratamiento (ALL-IC-BFM), la incidencia de RHS a L-ASP fue 55%, cambiándose a PEG-ASP como segunda línea. De estos, 44% presentó RHS, debiendo discontinuarse ASP definitivamente en 25% de los pacientes. De todas las RHS, 77% fueron anafilácticas (CTCAE 3-5). Los pacientes en protocolo IB aumentado tuvieron mayor riesgo de no

Palabras clave:

Leucemia Linfoblástica Aguda;
Asparaginasa;
Efectos Secundarios Relacionados con Drogas;
Reacciones de Hipersensibilidad;
Cáncer

completar tratamiento con ASP, RR 3,81 (IC 95%, 1,98-7,31, $p = 0,0001$). Los pacientes sin RHS en ALL-IC-BFM presentaron menor riesgo de recaer, HR 0,29 (IC 95%, 0,14-0,62, $p = 0,0013$). Considerando todos los tratamientos (ALL-IC-BFM y recaídas), los que completaron tratamiento con ASP tuvieron mayor sobrevida global, HR 0,20 (IC 95%, 0,07-0,57, $p = 0,0026$). **Conclusiones:** Las RHS a ASP que requieren suspensión de tratamiento son frecuentes en niños con LLA, siendo mayormente reacciones anafilácticas graves. Este estudio sugiere mejor pronóstico en pacientes sin RHS a ASP.

Abstract

The treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) includes the use of asparaginase (ASP), a drug associated with hypersensitivity reactions (HSR) that requires discontinuing its use. **Objective:** To determine the incidence of HSR associated with ASP that require discontinuation of its use and describe them, and to verify if there is a relationship between HSR incidence and protocols or survival. **Patients and Method:** Retrospective study. Clinical records of all patients (1-15 years) diagnosed with ALL between January 2010 and December 2015 at the Hospital Luis Calvo Mackenna were reviewed. The incidence of HSR to ASP was determined and classified according to the CTCAE v5.0 severity score. We analyzed the relative risk of HSR using Fisher's test and the survival with the Kaplan-Meier estimator. **Results:** 110 patients were collected. During the first treatment (ALL-IC-BFM), the incidence of HSR to L-ASP was 55%, therefore it was changed to PEG-ASP as second-line treatment, and 44% of them had HSR, and ASP should be discontinued in 25% of patients. Of all the HSR to ASP, 77% were anaphylactic (CTCAE 3-5). Patients treated with augmented IB protocol were at higher risk of not completing ASP treatment due to HSR, RR 3.81 (95% CI, 1.98-7.31, $p = 0.0001$). Patients without HSR in ALL-IC-BFM were at lower risk of relapse, HR 0.29 (95% CI, 0.14-0.62, $p = 0.0013$). Considering all treatments (ALL-IC-BFM and relapse), patients who completed the ASP treatment had higher overall survival, HR 0.20 (95% CI, 0.07-0.57, $p = 0.0026$). **Conclusions:** HSR to ASP that require discontinuation of treatment are frequent in children with ALL, most of them were severe anaphylactic reactions. This study suggests a better prognosis in patients without HSR to ASP.

Keywords:

Lymphoblastic
Leukemia
Acute Lymphoblastic
Leukemia;
Asparaginase;
Drug-Related
Related to Drugs;
Hypersensitivity
Reactions;
Cancer

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en niños y corresponde al 25% de los cánceres infantiles¹. En Chile, la tasa anual es 39 por millón de niños menores de 15 años². En su tratamiento farmacológico es fundamental la utilización de asparaginasa (ASP), una enzima de origen bacteriano capaz de degradar la L-asparagina en amonio y aspartato, depletando así el pool extracelular de este aminoácido. Los linfoblastos carecen de ASP y deben ingresar la L-asparagina requerida para su metabolismo desde el extracelular. Al no estar disponible, se produce una inhibición del metabolismo de las células leucémicas, induciendo la apoptosis³. Se ha comprobado que con valores de actividad de ASP $> 0,1$ IU/ml en suero se logra el efecto terapéutico deseado^{3,4}.

En la actualidad existen tres formas de ASP, dos de ellas derivadas de *Escherichia coli* (nativa, L-ASP, y pegilada, PEG-ASP) y otra derivada de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia*-ASP). Estas tres drogas difieren en su dosificación, actividad, vida media, valor comercial, perfil inmunogénico y riesgo de efectos secundarios, como trombosis, hiperglicemia, pancreatitis, hepatotoxicidad, entre otros³⁻⁵. Al ser de origen bacteriano, también puede generar reacciones de

hipersensibilidad (RHS), en un 13%-42% de los pacientes^{3,6-9}. Estas RHS habitualmente están mediadas por anticuerpos neutralizantes que inactivan la ASP, reduciendo su efecto antileucémico. Así mismo, hasta un 30% de los pacientes puede presentar "hipersensibilidad subclínica", con presencia de anticuerpos en ausencia de signos clínicos, fenómeno conocido también como "inactivación silente"^{4,10}. Por último, la elevación del amonio sérico producto de la actividad enzimática de la ASP, puede tener una expresión clínica muy variable, desde asintomática hasta síntomas neurológicos graves^{11,12}. Otra manifestación a considerar es la "reacción tipo alérgica", en la cual ocurren síntomas que impresionan de hipersensibilidad, sin haber presencia de anticuerpos ni disminución de la actividad de ASP.

Todos los pacientes del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM) con LLA sin cromosoma *Philadelphia* (Phi-), de 1 a 15 años de edad al diagnóstico, se tratan de acuerdo al Protocolo ALL-IC BFM 2009 (*Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster*), del que Chile forma parte¹³. Tanto el protocolo utilizado en la LLA recién diagnosticada como en la LLA en recaída (Protocolo de Recaída 04.13)¹⁴, incluyen el uso de ASP, ya que varios grupos colaborativos han demostrado una mayor tasa de res-

puesta al incluirla en sus esquemas¹⁴. Sin embargo, las reacciones adversas asociadas a su administración, obligan a cambiar las formulaciones empleadas e incluso a suspender su uso definitivamente^{9,15}. El pronóstico de sobrevida en los niños que han debido interrumpir el uso de ASP se podría relacionar con la dosis total recibida.

El ALL-IC BFM 2009 incluye L-ASP en las fases de inducción (IA) y reinducción (II); un grupo de pacientes recibe en forma randomizada una intensificación precoz con otras 12 dosis de L-ASP (IB aumentado) y, los de alto riesgo, la reciben también en la consolidación (HR1-HR2-HR3)¹³. Los pacientes que presentan RHS cambian a PEG-ASP como segunda línea. El Protocolo de Recaída 04.13 incluye PEG-ASP en cada bloque de quimioterapia¹⁴.

El objetivo principal de este estudio es determinar la incidencia de RHS asociadas a la administración de ASP en niños con LLA que obliguen a discontinuar su uso. Los objetivos secundarios son describir clínicamente las RHS asociadas a ASP, determinar incidencia y tipo de RHS según formulación de ASP utilizada, determinar el porcentaje de pacientes que requieren un cambio del tipo de ASP o suspensión de la terapia; determinar incidencia de otras complicaciones asociadas a ASP; verificar si hay asociación entre presencia de RHS y el protocolo utilizado, grupo de riesgo, sobrevida libre de eventos (SLE) y sobrevida global (SG) de pacientes.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva, en el que se incluyeron todos los pacientes de 1 a 15 años con diagnóstico de LLA de precursores B o T, diagnosticados entre

enero de 2010 y diciembre de 2015, con tratamiento y seguimiento hasta julio de 2017 en el HLCM. Se excluyeron los niños con translocación (9; 22) o compromiso bilineal.

Datos evaluados

Se revisaron los registros clínicos médicos, de enfermería y farmacia. Se registraron los siguientes datos: demográficos (edad, sexo, patologías concomitantes), tipo de LLA (según inmunofenotipo y grupo de riesgo), administración de ASP (tipo, dosis y esquema utilizado, dosis total recibida, cambio a droga de segunda línea, motivo del cambio, causas de suspensión de ASP), RHS (síntomas clínicos, gravedad de la reacción según score *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0 (tabla 1), tipo de ASP con que se presentó, etapa del protocolo, tiempo hasta la ocurrencia y porcentaje de droga recibido, tratamiento y respuesta a éste), discontinuación del tratamiento con ASP por otros eventos (pancreatitis, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), segunda malignidad u otra razón) y la condición actual del paciente hasta el seguimiento definido (en tratamiento con quimioterapia intensiva o de mantención, seguimiento, TPH o fallecido)¹⁶.

Aspectos éticos

Se obtuvo el Consentimiento informado de los pacientes mayores de 18 años o de sus representantes legales si eran menores de edad y el asentimiento informado de los niños entre 12 y 17 años. El estudio fue autorizado por el Comité de Ética Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas de incidencia, media y mediana, test de Fisher para variables categóricas y t-Student para variables cuantitativas. Para determinar SLE y SG se aplicó el estimador de Kaplan-Meier. Los datos fueron analizados con el software GraphPad Prism 5.0. Se consideró un valor-p < 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Pacientes

Entre enero de 2010 y diciembre de 2015 fueron diagnosticados 118 pacientes de 1 a 15 años con LLA Phi(-) en el HLCM. De ellos, 110 recibieron la fase intensiva del tratamiento en este centro. En la tabla 2 se muestran los datos demográficos de los pacientes.

Incidencia de RHS

De los 110 pacientes incluidos, en el primer tratamiento (ALL-IC BFM 2009), 61 presentaron RHS a

Tabla 1. Evaluación de gravedad de RHS a asparaginasa (adaptación de CTCAE 5.0)

Grado de RHS	Descripción
Grado 1	Rash o eritema transitorio, febrícula < 38 °C.
Grado 2	Rash o eritema, dolor abdominal, prurito faríngeo, tos. Luego responde rápidamente al tratamiento sintomático
Grado 3	Anafilaxia. Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; edema/angioedema
Grado 4	Anafilaxia con riesgo vital, hipotensión; requiere intervención inmediata
Grado 5	Muerte

RHS: reacciones de hipersensibilidad. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabla 2. Características demográficas de los niños con LLA

	Pacientes con LLA (población total) (n = 110)	Pacientes con reacción a L-ASP y/o PEG-ASP (n = 76)	Pacientes sin reacción a L-ASP y/o PEG-ASP (n = 34)
Edad			
- Mediana (años)	5	5	5
- Rango (años)	(1 - 15)	(1 - 15)	(1 - 14)
Sexo			
- Hombres	54	38	16
- Mujeres	56	38	18
Inmunofenotipo de LLA			
- LLA B	106	74	32
- LLA T	4	2	2
Grupo de riesgo			
- Estándar	22	11	11
- Intermedio	72	52	20
- Alto	16	13	3
Recaídas			
- Tardía	12	11	1
- Precoz	11	11	0
- Muy precoz	9	8	1
Status SNC			
- Status 1	82	56	26
- Status 2	25	17	8
- Status 3	3	3	0
Recibieron IB aumentado			
- Sí	29	25	4
- No	81	51	30 ¹
Estado actual (n/%)			
- Mantenimiento (RC1)	8 (7)	4 (5)	4 (12)
- Seguimiento	68 (62)	43 (56)	25 (73)
- TPH	6 (5,5)	5 (7)	1 (3)
- Abandono de tratamiento	1 (1)	1 (1)	0 (0)
- Protocolo de recaída (RC2)	6 (5,5)	5 (7)	1 (3)
- Cuidados paliativos	2 (2)	2 (3)	0 (0)
- Fallecido	19 (17)	16 (21) ²	3 (9) ³

LLA: leucemia linfoblástica aguda, L-ASP: L-asparaginasa, PEG-ASP: asparaginasa pegilada, RC1: primera remisión completa, RC2: segunda remisión completa. TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos: ¹Uno de los pacientes fallece en Protocolo IA. ²14 pacientes fallecen por recaída, 1 por varicela (durante el seguimiento) y 1 por paro cardiorrespiratorio asociado a administración de PEG-ASP. ³2 pacientes fallecen en primer tratamiento por complicaciones infecciosas y 1 paciente por recaída.

L-ASP, con una incidencia de 55%. Todos ellos continuaron la terapia con PEG-ASP como segunda línea y en 27 niños (44%) se presentó una RHS. Por lo tanto, un 25% de los pacientes no logró completar este protocolo por RHS a ambas formulaciones.

Con respecto a los 32 pacientes que recayeron y fueron tratados con el Protocolo 04.13 que incluye PEG-ASP en primera línea, 11 (34%) debieron suspender la droga por RHS durante este tratamiento. De los otros 21 niños en recaída, 10 no pudieron recibir PEG-ASP por historia de RHS durante el primer tratamiento de LLA. Por lo tanto, 66% de los pacientes en recaída no lograron completar el protocolo debido a RHS antes o durante este tratamiento.

Presentación clínica

Se pesquisaron 101 casos de RHS a alguna de las formulaciones de ASP, de las cuales 4 no se pudieron describir y clasificar por falta de información. En la mayoría de los 97 casos restantes, la manifestación de las RHS ocurrió a los 15-20 min de iniciada la infusión, habiéndose administrado un 30%-40% de la dosis programada. Un 77% de las RHS fueron reacciones anafilácticas, clasificadas con CTCAE grado 3-5. Una paciente falleció por un paro cardíaco asociado a uso de PEG-ASP. La tabla 3 muestra los datos de la administración de L-ASP y PEG-ASP en pacientes con RHS.

Con respecto a los signos y síntomas según formulación de ASP (tabla 4) los más frecuentes fueron

Tabla 3. Datos de administración de L-ASP y PEG-ASP en pacientes con RHS

	Pacientes con reacción a L-ASP (n = 63)	Pacientes con reacción a PEG-ASP (n = 38)
Nº de reacciones según protocolo (%)		
- ALL-IC BFM 2009 (n = 110)	61 (56)	27 (44) ²
- Protocolo de Recaída 04,13 (n = 32)	2 (6) ¹	11 (34) ³
Nº de dosis previas		
- Mediana [rango]	8 [0 - 25]	1 [0 - 4]
Tiempo entre inicio de infusión y reacción (minutos)		
- Mediana [Rango]	20 [5 - 150 ⁴]	15 [5 - 170 ⁴]
Tratamiento utilizado en reacción:		
- Detención de la infusión o sin tratamiento	2	0
- Tratamiento primera línea ⁵	47	32
- Tratamiento segunda línea ⁶	10	6
- Adrenalina	1	1
- RCP avanzada	0	1
Respuesta al tratamiento		
- Ceden los síntomas	54	32
- Requiere tratamiento de 2ª línea	3	2
- Hospitalización u observación prolongada	3 ⁷	2
- Fallece	0	1
Gravedad de reacción (n/%)		
- Grado 1	2 (3)	0 (0)
- Grado 2	11 (18)	9 (24)
- Grado 3	46 (77)	24 (65)
- Grado 4	1 (2)	3 (8)
- Grado 5	0 (0)	1 (3)

L-ASP: L-asparaginasa, PEG-ASP: asparaginasa pegilada, RHS: reacción de hipersensibilidad, RCP: reanimación cardiopulmonar. ¹Antes del año 2013 algunos pacientes recibieron L-ASP en el Protocolo de recaída. ²Porcentaje considerando como grupo total sólo los niños que recibieron PEG-ASP. ³Si se considera como grupo total sólo los pacientes que pudieron recibir PEG-ASP (n = 20), el porcentaje aumenta a 55%. ⁴En ambos grupos hubo 1 paciente en que la droga se administró en un tiempo mayor al habitual. ⁵Hidrocortisona, oxígeno, clorfenamina. ⁶Metilprednisolona, broncodilatadores, analgesia, ranitidina. ⁷Uno de los pacientes que se hospitaliza por temperatura de 40 °C (presenta, además, disnea, taquicardia y calofríos) tenía antecedentes de un cuadro respiratorio de una semana de evolución.

Tabla 4. Clínica de las RHS asociadas a L-ASP y PEG-ASP

	Reacción a L-ASP (n = 60) n (%)	Reacción a PEG-ASP (n = 37) n (%)	p
Eritema - rash - urticaria	38 (63)	30 (81)	0,07
Edema facial - angioedema	23 (38)	17 (46)	0,66
Dolor abdominal	21 (35)	13 (35)	> 0,99
Disnea - desaturación	20 (33)	21 (57)	0,03
Tos	19 (32)	2 (16)	0,10
Náuseas - vómitos	15 (25)	12 (32)	0,49
Prurito	10 (17)	9 (24)	0,43
Taquicardia	7 (12)	4 (11)	> 0,99
Fiebre - calofríos	6 (10)	0 (0)	-
Dolor (cervical, precordial lumbar)	6 (10)	0 (0)	-
Agitación - irritabilidad	3 (5)	3 (8)	0,67
Cefalea	3 (5)	0 (0)	-
Parestesias - mareos	3 (5)	0 (0)	-
Hipotensión	2 (3)	1 (3)	> 0,99
Asistolía	0 (0)	1 (3)	> 0,99
Otros ¹	4 (1,7)	1 (3)	-

RHS: reacción de hipersensibilidad, L-ASP: L-asparaginasa, PEG-ASP: asparaginasa pegilada. ¹Otros: ojo rojo-epifora (1), sudoración (1), hipertensión arterial (1), relajación de esfínteres (1).

manifestaciones cutáneas, respiratorias, angioedema y dolor abdominal. Al comparar ambos grupos, el único síntoma/signo clínico observado en el que hubo una diferencia estadísticamente significativa fue la disnea y disminución de la saturación de oxígeno ($p = 0,03$). En relación a esta variable, no sólo fue mayor el porcentaje de pacientes en el grupo con reacción a PEG-ASP, sino que éstos, además, tendieron a manifestar mayor sintología bronquial obstructiva y requerir mayor aporte de oxígeno. El antecedente de reacción a L-ASP previa no determinó diferencias en la gravedad de la RHS a PEG-ASP. De hecho, la paciente que falleció y uno de los niños con obstrucción bronquial más severa no tuvieron RHS a L-ASP y el motivo del cambio fue el inicio del Protocolo de recaída.

Otras complicaciones

Otras complicaciones asociadas al uso de L-ASP fueron: pancreatitis ($n = 4$), hiperglicemia ($n = 2$) y trombosis ($n = 4$; 2 de ellas en los senos venosos del sistema nervioso central). En relación a PEG-ASP se observó: pancreatitis ($n = 3$), trombosis ($n = 1$) y hematoma ($n = 1$). Todos los pacientes con pancreatitis discontinuaron el uso de ASP y 2 de ellos no pudieron recibir PEG-ASP en el Protocolo de recaída por esta causa.

Relación con protocolo y grupo de riesgo

El mayor número de RHS a L-ASP ocurrió en la primera dosis del Protocolo II, representando un 32% de los casos, seguido por el Protocolo IB aumentado con un 27%. Las mayores frecuencias de RHS a PEG-ASP se dieron en el Protocolo IB aumentado (27%), Protocolo II (22%) y F2 de recaída (19%).

Los 11 pacientes con reacción durante la primera administración de PEG-ASP tenían antecedentes previos de hipersensibilidad a L-ASP y en 8 de ellos el in-

tervalo entre ambos medicamentos fue mayor a 14 días (mediana: 2 meses).

Al comparar la incidencia de RHS en los pacientes expuestos al Protocolo IB aumentado (25/29) versus los expuestos al Protocolo IB (51/81), se encuentra un riesgo relativo (RR) de RHS de 1,37 (IC 95%, 1,10-1,71, $p = 0,0208$), mientras que el RR de no lograr completar tratamiento con ASP si el paciente se trata con el Protocolo IB aumentado en comparación con el Protocolo IB, es de 3,81 (IC 95%, 1,98-7,31, $p = 0,0001$) como muestra la figura 1.

Considerando el grupo de riesgo de LLA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre riesgo estándar, intermedio o alto y aparición de RHS.

Relación con SLE y SG

Al realizar análisis de sobrevida, se encontró que los pacientes sin RHS presentan un 71% menos de riesgo de recaer que los que presentan RHS durante el primer tratamiento, HR 0,29 (IC 95%, 0,14-0,62, $p = 0,0013$), como muestra la figura 2, sin haber diferencias en SG.

En pacientes que cursaron el primer tratamiento con protocolo ALL-IC BFM, se encontró una tendencia de mayor SLE en pacientes que completan el tratamiento de ASP con respecto a los que no lo completan, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,0714$). Por otro lado, al analizar la SG entre estos grupos, incluyendo el primer tratamiento y el de recaída, se evidenció que los pacientes que completaron el tratamiento con ASP, presentan mayor SG que los que no lo completaron, HR 0,20 (IC 95%, 0,07-0,57, $p = 0,0026$) (figura 2).

No se encontraron diferencias en SLE ni SG entre pacientes que recibieron más del 50% de la dosis total de ASP con respecto a los que recibieron menos del 50%.

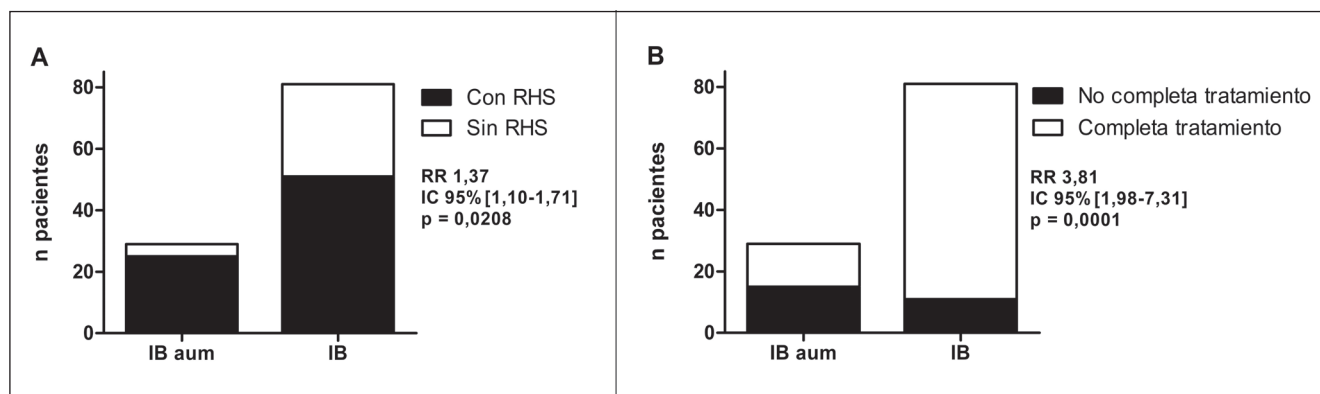


Figura 1. Comparación de pacientes que ingresaron a protocolo IB versus IB aumentado y el riesgo de presentar RHS (A) y de no completar tratamiento con alguna formulación de ASP (B). RR: Riesgo relativo, IB aum: IB aumentado, RHS: Reacción de hipersensibilidad.

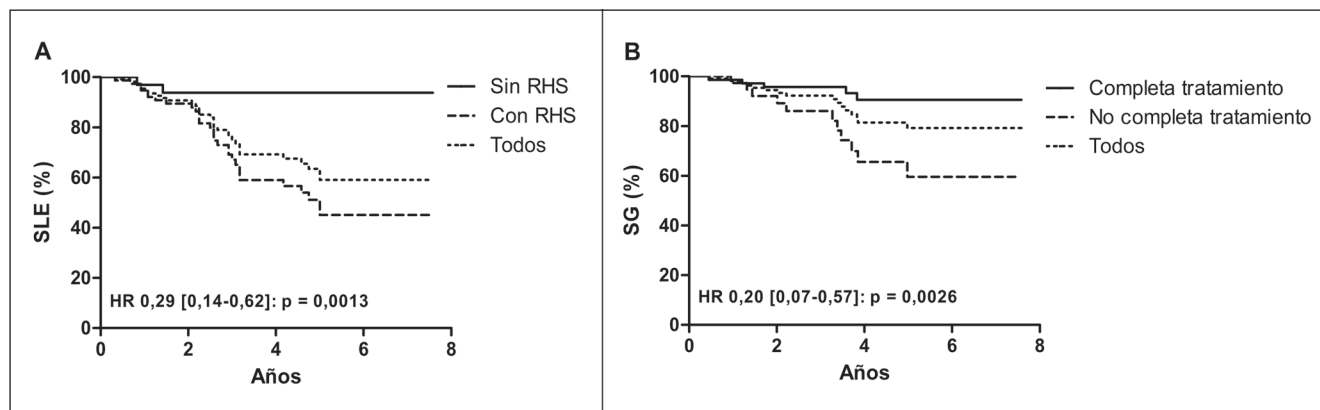


Figura 2. Comparación de SLE entre pacientes que presentan RHS versus los que no presentan RHS (A). Comparación de SG entre pacientes que completan tratamiento con ASP versus los que no completan tratamiento con ASP (B). HR: Hazard ratio, SLE: Sobrevida libre de enfermedad, SG: Sobrevida global, ASP: Asparaginasa, RHS: Reacción de hipersensibilidad.

Discusión

El porcentaje de niños que debió discontinuar el tratamiento con ASP por RHS a ambas formulaciones durante el Protocolo de LLA recién diagnosticada fue 25% y aumenta a 38% al considerar el tratamiento global, incluyendo recaídas. La incidencia de RHS a L-ASP y PEG-ASP observada en nuestro estudio está dentro la reportada en Chile (40%) y otros grupos (10%-40% aproximado)^{8-10,17-23}. Existen varios factores que podrían explicar la amplitud del rango. Por un lado, estudios del *St. Jude Children's Research Hospital* (SJCRH) y del *Children's Oncology Group* (COG) han encontrado polimorfismos genéticos asociados a una mayor probabilidad de hipersensibilidad a ASP, dentro de la población caucásica, latina u otras^{18,24-26}. Por otro, no está totalmente esclarecido si la vía de administración endovenosa (EV), si bien tiene la ventaja de evitar el dolor y la ansiedad que produce la administración intramuscular (IM) en los niños, favorece la aparición de RHS. Hasan H, *et al.* realizaron un metaanálisis (n = 752) que demostró un riesgo de hipersensibilidad de 23,5% para la vía EV (IC 95%: 14,7-33,7) y de 8,7% para la vía IM (IC 95%: 5,4-12,8), con un OR ajustado de 2,49 (IC 95%: 1,62-3,83)²⁷. En Chile y otros países, los protocolos de administración de ASP utilizan la vía EV, por lo que una estrategia para disminuir los casos de RHS podría ser cambiar la vía de administración a IM, utilizando métodos de anestesia local, ya que la inyección de ASP es especialmente dolorosa.

La incidencia obtenida en nuestro estudio se establece con la información y elementos de diagnóstico disponibles en Chile, dejando fuera de evaluación los posibles casos de reacciones silentes y reacciones tipo alérgicas, debido a la ausencia de implementación de estos métodos en el país. Esto cobra importancia en la

toma de decisiones de cambiar o suspender esta línea de tratamiento, considerando que se podrían catalogar pacientes como alérgicos a la ASP, sin presentar RHS que requieran este manejo, o que podríamos mantener el tratamiento con una formulación de ASP que no está siendo efectiva. Se ha visto que no siempre existe relación entre la concentración de anticuerpos y la actividad de ASP, por lo que sería de suma importancia instaurar la evaluación de esta última, analizada en varios estudios²⁸⁻³². En Europa, los grupos *Dutch Children's Oncology Group*, AIEOP (*Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica*), BFM y otros recomiendan la medición periódica de la actividad de ASP y el nivel de anticuerpos anti-ASP para adecuar la terapia según los resultados ya que existe evidencia que muestra una mayor SLE a 5 años (90 vs 82%, $p < 0,04$) si se cambia el tipo de ASP cuando se detecta inactivación silente, a pesar de no haberse observado diferencias estadísticamente significativas en la SG^{1,3,30,33}. En consecuencia con lo anterior, si bien el 100% de los pacientes fueron catalogados por el algoritmo de Naranjo como "RAM probable", este porcentaje podría variar a "RAM definitiva" si se objetivara la presencia de anticuerpos y la actividad anti-ASP³⁴.

En nuestro grupo, se observó una tendencia ($p > 0,05$) a mayor SLE en los pacientes que reciben el tratamiento completo de ASP en el ALL-IC BFM 2009, mientras que, si se considera el seguimiento total, incluyendo recaídas, se observa una SG con reducción del riesgo de fallecer del 80% en pacientes que completan todo el tratamiento con ASP comparado con quienes no lo completan, HR 0,20 ($p = 0,0026$) (figura 2). Lo anterior orienta al beneficio que se puede obtener al mantener esta línea terapéutica hasta el final de los protocolos intensivos. No obstante, se debe considerar que en el grupo de pacientes que completan trata-

miento existe una mayor proporción de niños con RS que en el grupo que no lo completa (26% vs 8%, $p = 0,0242$), lo que podría favorecer la tendencia a una mayor sobrevida. Existen recomendaciones de expertos que proponen utilizar *Erwinia*-ASP, lo que permitiría contar con una tercera línea de tratamiento en los pacientes con RHS^{33,35}. Sin embargo, aún no se ha determinado cuál es la dosis mínima necesaria de ASP para que su discontinuación no incida sobre la SLE y SG, de manera de definir la necesidad de contar con esta alternativa terapéutica. Otro factor a considerar es que el precio de la PEG-ASP en Chile es 5-7 veces el de la L-ASP, por tanto, una mayor incidencia de RHS a L-ASP que obligue a cambiar a PEG-ASP como segunda línea, conlleva un aumento del costo total del tratamiento, enfatizando la importancia de realizar protocolos con baja incidencia y eficiente detección de RHS.

El número de reacciones varió en las distintas fases de los protocolos. Se ha visto que la concentración de anticuerpos anti-ASP fluctúa a lo largo de la terapia, pero al no contar con su medición en nuestros pacientes, no podemos saber si hubo correlación entre la incidencia de reacciones y la concentración de anticuerpos anti-ASP²⁹. En nuestro grupo se observó una mayor incidencia de RHS (figura 1) en los pacientes que recibieron el protocolo IB aumentado ($p = 0,0208$), además de mayor riesgo de no completar tratamiento con ASP en los pacientes que recibieron el protocolo IB aumentado ($p = 0,0001$). Esta asociación probablemente se explica por la mayor dosis y frecuencia de ASP a la que se ven expuestos estos niños en comparación con los del protocolo IB, lo que podría haber favorecido su sensibilización, haciendo menos factible completar el tratamiento, independiente de la formulación de ASP. Esto sugiere la relevancia de avanzar hacia protocolos que disminuyan el riesgo de RHS para no tener que discontinuar esta terapia precozmente.

Dentro del total de reacciones, en nuestro grupo se observó un porcentaje alto de anafilaxia grados 3 y 4 según CTCAE 5, para L-ASP 77% y 2%, y para PEG-ASP 65% y 11%, respectivamente ($p = 0,0615$). Aunque no pudimos medir anticuerpos anti-ASP, pensamos que corresponden a verdaderas RHS ya que todos los pacientes incluidos en estas categorías desarrollaron angioedema, disnea, desaturación y/o broncoespasmo. Browne E, *et al.*, en 492 pacientes del SJCRH encontraron 13% de RHS a PEG-ASP EV, de las cuales 71% fueron grado 3 por CTCAE, teniendo solo 1 paciente con RHS grado 4²¹. MacDonald T, *et al.*, en 128 niños observaron 14% de RHS a PEG-ASP EV usada en primera línea, de las cuales 28,6% fueron anafilaxias²². Un estudio del COG ($n = 84$) encontró 18% anafilaxias y otro estudio pequeño, 19%^{9,23}. En las series anteriores no se reportaron pacientes fallecidos. En nuestro grupo impresiona una tendencia a RHS clí-

nicamente más severas con el uso de PEG-ASP, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, salvo en disnea/desaturación.

Es posible que existan casos reportados como RHS grado 1-2 que pudieran ser reacciones tipo alérgicas relacionadas a la infusión o al ascenso del amonio plasmático, que puede generar síntomas como cefalea, náuseas, vómitos y letargia^{36,37}. El no disponer de medición de actividad de ASP podría llevarnos a obtener falsos positivos dentro de la detección de RHS. Kloos *et al.* en una serie pequeña no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas de las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos y otras, en un grupo de pacientes con reacciones grado 1-2 por CTCAE³⁸. Diferenciar las RHS verdaderas dentro de este grupo brindaría la oportunidad de tener menos casos de discontinuación de ASP y cambios innecesarios a terapia de segunda línea, considerando que representaron un 22% de los casos de nuestro grupo de pacientes. Un primer acercamiento podría ser medición de amonio plasmático en niños con este tipo de RHS.

La mayoría de las RHS fueron manejadas con antihistamínicos y corticoides, adicionando oxígeno en caso de dificultad respiratoria y desaturación. Aunque otros grupos también usan estos fármacos en el manejo, las guías clínicas recomiendan el uso de adrenalina IM como primera línea en las reacciones anafilácticas, que fue el caso del 77% de los niños^{9,39,40}. En nuestra serie sólo se usó adrenalina en 2 pacientes (tabla 3), con rápida respuesta clínica. Hubo pacientes con RHS prolongadas que pudieran haber disminuido su sintomatología más precozmente con el uso de adrenalina IM. En la figura 3 proponemos un algoritmo de manejo según gravedad de las RHS.

Al igual que lo reportado en otros estudios, la mayoría de las RHS a ASP se desarrollaron durante la infusión, lo que sugiere que son reacciones tipo 1 mediadas por IgE, teniendo en cuenta que también se han detectado anticuerpos IgM e IgG^{7,9,21}. Independiente del tiempo de administración, la mitad de las reacciones se presentaron en los primeros 15 a 20 minutos desde el inicio de la infusión, lo que coincide con lo observado por otros grupos y apoya la importancia de la monitorización clínica frecuente de los pacientes en este período y luego en forma seriada durante toda la infusión^{12,21}. Kloos *et al.*, demostraron que las reacciones no mediadas por anticuerpos se presentaban en forma más tardía³⁸.

Este estudio tiene limitaciones ya que incluye solo un hospital, que, si bien es centro nacional de referencia y derivación en oncología pediátrica, puede no ser completamente representativo. Por otro lado, es un estudio retrospectivo, por lo que el registro de datos podría ser incompleto. Para minimizar este punto, se

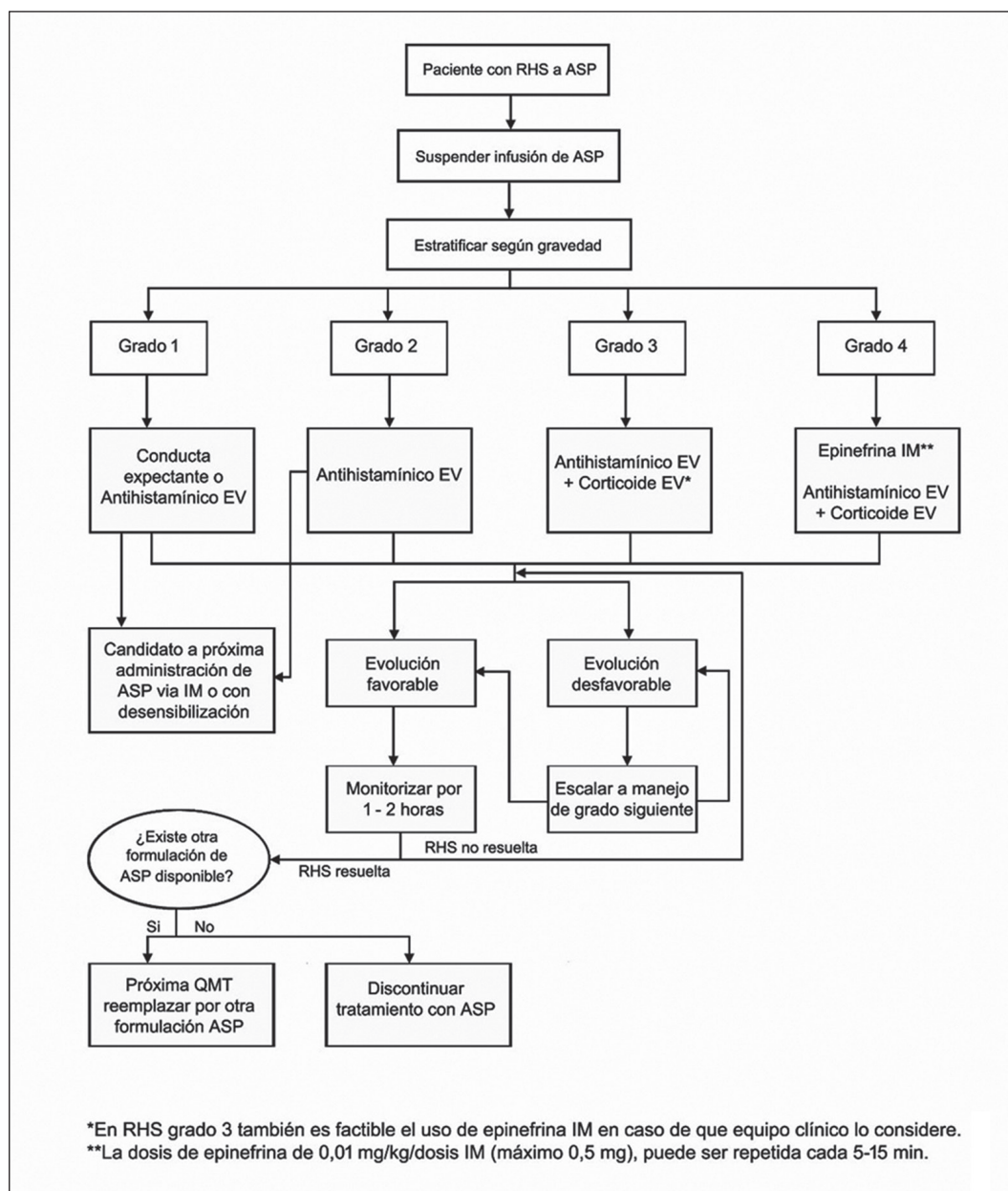


Figura 3. Algoritmo de manejo de RHS a ASP según gravedad de acuerdo a CTCAE v5.0 modificado. RHS: reacción de hipersensibilidad, ASP: asparaginsasa, EV: endovenoso, IM: intramuscular.

revisaron y compararon los registros médicos, de enfermería y de farmacia, con el fin de obtener datos lo más fidedignos posibles. Por último, no se midió la presencia de anticuerpos anti-ASP ni la actividad de ASP, ya que ambas evaluaciones aún no están disponibles en nuestro país.

Podría resultar atractivo realizar un estudio prospectivo multicéntrico en el que se realice medición de la actividad de ASP y determinación de títulos de anticuerpos anti-ASP, que permitiera diagnosticar inactivaciones silentes y detectar reacciones no mediadas por anticuerpos, aportando elementos objetivos para la toma de decisiones de cambio a terapias de segunda

o tercera línea o definitivamente suspensión de tratamientos.

En conclusión, con este estudio se logró determinar la incidencia de RHS a ASP que llevan a discontinuar el tratamiento, tanto para la LLA recién diagnosticada como para la LLA recaída. Es fundamental la detección y el manejo activo de las RHS dada la alta proporción de anafilaxias encontradas. La mantención del tratamiento con ASP durante la quimioterapia intensiva sugiere un mejor pronóstico en los pacientes con LLA, mostrando la importancia de un adecuado paso de una formulación a otra. Son necesarios más estudios para determinar las dosis y esquema óptimos que permitan

elaborar protocolos con la menor incidencia de RHS y la mayor efectividad terapéutica posible.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al equipo de oncología, enfermería y farmacia del HLCM, por su constante dedicación y trabajo.

Referencias

- Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(2):62-71.
- Vigilancia Epidemiológica de Cáncer: Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (RENCI) Quinquenio 2007-2011. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud. Disponible en: <http://www.fnh.cl/wp-content/uploads/2017/06/resultados-renci-2007-2011-finales-depto-epidemiologia-minsal-2016.pdf>, última visita 4-08-2019.
- Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2273-80.
- Moscardó C, Fernández R, Sevilla J, et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(5): 329.e1-329.e11.
- Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748-57.
- Andrade AF, Borges KS, Silveira VS. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:95-100.
- Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, et al. PEG-Asparaginase Allergy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in the NOPHO ALL2008 Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):427-33.
- Liu C, Kawedia JD, Cheng C, et al. Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26(11):2303-9.
- Alrazzak M, Beupin LK, Kinyoun P, Barth M. The Incidence of Hypersensitivity Reactions to Pegylated Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A City-wide Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(1):e16-e20.
- Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG- 1961. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(4):217-26.
- Nussbaum V, Lubcke N, Findlay R. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *J Oncol Pharm Practice* 2016; 22(1):161-4.
- Woods D, Winchester K, Towerman A, et al. From the Children's Oncology Group: Evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(6):387-96.
- Campbell M, Castillo L, Riccheri C, et al. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. LLA IC-BFM 2009: Un estudio randomizado del Grupo de Estudio Internacional BFM para el manejo de la Leucemia Aguda Linfoblástica, no B, del niño. Versión PINDA Ministerio de Salud de Chile.
- Tordecilla J, Becker A, Kaban P, Campbell M, Salgado C, Palma J. Protocolo Recaída Leucemia Linfoblástica Aguda 04.13. PINDA. Ministerio de Salud de Chile.
- Cabral A, Poirot MG, Peroni N, Oliveira K, Da Costa E. Reactions related to asparaginase infusion in a 10-year retrospective cohort. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39(4):337-42.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. NIH National Cancer Institute. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf Última visita 5-02-2020.
- Kyonen M, Folate I, Zolezzi P, Badilla V, Marín F. Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Chile* 2006;134(12):1530-4.
- Chen SH, Pei D, Yang W, et al. Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(2):191-96.
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002;99(6):1986-94.
- Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to *E. coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(2):199-205.
- Browne EK, Moore C, Sykes A, Lu Z, Jeha S, Mandrell BN. Clinical Characteristics of Intravenous PEG-Asparaginase Hypersensitivity Reactions in Patients Undergoing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs* 2018;35(2):103-9.
- MacDonald T, Kulkarni K, Bernstein M, Fernández CV. Allergic Reactions With Intravenous Compared With Intramuscular Pegaspargase in Children

- With High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-based Study From the Maritimes, Canada. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(5):341-4.
23. Rodríguez V, Kairalla J, Salzer WL, et al. A Pilot Study of Intensified PEG-Asparaginase in High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL08P1. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(6):409-17.
 24. Fernandez CA, Smith C, Yang W, et al. HLA-DRB1*07:01 is associated with a higher risk of asparaginase allergies. *Blood* 2014;124(8):1266-76.
 25. Ben Tanfous M, Sharif-Askari B, Ceppi F, et al. Polymorphisms of Asparaginase Pathway and Asparaginase-Related Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):329-34.
 26. Fernández CA, Smith C, Yang W, et al. Genome-wide analysis links NFATC2 with asparaginase hypersensitivity. *Blood* 2015;126(1):69-75.
 27. Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):81-8.
 28. Willer A, Gerss J, König T, et al. Anti-*Escherichia coli* asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated *E. coli* asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood*. 2011;118(22):5774-82.
 29. Henriksen LT, Gottschalk S, Schmiegelow K, et al. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol-Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26686.
 30. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of *Escherichia coli* L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study-Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00 - 01. *J Clin Oncol* 2013 31(9):1202-10.
 31. Tong WH, Pieters R, Kaspers G, et al. A prospective study on drug monitoring of PEG asparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(13):2026-33.
 32. Strullu M, Corradini N, Audrain M, et al. Silent hypersensitivity to *Escherichia coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2010;51(8):1464-72.
 33. Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016;101(3):279-85.
 34. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
 35. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117(2):238-49.
 36. Heitink-Pollé KM, Prinsen BH, de Koening TJ, van Hasselt PM, Bierings MB. High Incidence of Symptomatic Hyperammonemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Pegylated Asparaginase. *JIMD Rep* 2013;7:103-8.
 37. Jörck C, Kiess W, Weigel JF, Mütze U, Bierbach U, Beblo S. Transient Hyperammonemia Due to L-Asparaginase Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(1):3-9.
 38. Kloos R, Pieters R, Escherich G, van der Sluis IM. Allergic-like reactions to asparaginase: Atypical allergies without asparaginase inactivation. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(11):1928-34.
 39. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37(4):629-41.
 40. Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics* 2017;139(3):e20164006.

Nivel de adiposidad y fuerza muscular en pre-escolares según nivel educativo y características socio-demográficas de sus padres

Adiposity and muscle strength level in pre-scholars according to the educational level and socio-demographic characteristics of their parents

Lorena Paredes^a, Isabel Obando^a, Marlys Leal^a, Cristian Alvarez^{bc}

^aDepartamento de Salud, Universidad de Los Lagos. Osorno, Chile

^bDepartamento de Ciencias de La Actividad Física, Universidad de Los Lagos. Osorno, Chile

^cGrupo de investigación ELHOC (Epidemiology of Lifestyle and Health Outcomes in Chile)

Recibido: 21 de noviembre de 2019; Aceptado: 8 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En Latinoamérica, la prevalencia de sobrepeso/obesidad en pre-escolares supera el 30%, existiendo hoy nuevos factores de riesgo, como el tiempo de sueño, exposición a pantallas y luz artificial, pero poco se ha explorado en el nivel educativo de padres.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Existen también factores socio-demográficos como el nivel educativo de padres, y el tiempo de comer en los niños, que se relacionan a la obesidad en pre-escolares. Los profesionales de la salud podrían considerar estos factores en las educaciones para padres.

Resumen

El nivel educativo de la población adulta está relacionado a obesidad, pero existe escaso conocimiento respecto a la relación del nivel educativo de padres con la obesidad y fuerza muscular de niños pre-escolares chilenos. **Objetivo:** Describir los niveles de adiposidad y fuerza muscular de pre-escolares, de acuerdo al nivel educativo y características sociodemográficas de los padres. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo, de corte transversal, con participación de pre-escolares de jardines infantiles y sus padres (n = 99). Se estudiaron variables a) socio-demográficas (encuesta con 4 ítems), b) antropométricas (peso, talla, razón peso/talla, peso/talla-z, e índice de masa corporal, c) composición corporal (masa grasa en kg y %, masa muscular), y d) fuerza muscular (fuerza prensil). Se analizó la asociación entre las variables mencionadas y el nivel educativo de los padres [madre o padre] de “bajo” [Bajo-NE] o “alto” nivel educativo [Alto-NE]”. **Resultados:** Existieron diferencias significativas entre el peso/talla según nivel educativo de padres (padre Bajo-NE; $0,088 \pm 0,170$ vs Alto-NE $-0,060 \pm 0,163$, $P = 0,024$), y en el porcentaje de masa grasa (padre Bajo-NE; $30,8 \pm 0,8$ vs Alto-NE; $28,7 \pm 0,9\%$, $P = 0,040$). En el resto de marcadores de obesidad, no existieron diferencias significativas de acuerdo al nivel educativo de los padres. No se registraron diferencias significativas en la fuerza y masa muscular. **Conclusiones:** Pre-escolares hijos de padres con bajo nivel educativo presentan valores significativamente más altos de peso/talla y porcentaje de masa grasa en relación a aquellos pares con padres de alto nivel educativo. Estos hallazgos requieren una mayor y más compleja investigación para corroborarse.

Palabras clave:

Nivel Educativo;
Antropometría;
Composición Corporal;
Pre-escolares;
Marcadores de
Obesidad

Correspondencia:
Lorena Paredes A.
lorena.paredes@ulagos.cl

Abstract

The educational level of the adult population is related to obesity, but there is little knowledge regarding the relationship of parents' educational level with the obesity and muscle strength of Chilean pre-school children. **Objective:** To describe the levels of adiposity and muscular strength of pre-schoolers, according to the educational level and socio-demographic characteristics of their parents. **Patients and Method:** Descriptive, cross-sectional study with participation of pre-schoolers from kindergartens and their parents (n = 99). Variables studied were a) socio-demographic (survey with 4 items), b) anthropometry (weight, height, weight/height ratio, weight/height-z, and body mass index), c) body composition (fat mass in kg and %, muscle mass), and d) muscle strength (hand-grip muscle strength). The association between the above factors and the educational level of the parents [mother or father] of "low" [Low-EL] or "high" educational level [High-EL] were analyzed. **Results:** There were significant differences between the weight/height according to the parents' educational level (father Low-EL; 0.088 ± 0.170 vs High-EL -0.060 ± 0.163 , $P = 0.024$), and in the percentage of fat mass (father Low-EL; 30.8 ± 0.8 vs High-EL; $28.7 \pm 0.9\%$, $P = 0.040$). In the rest of the obesity markers, there were no significant differences according to the parents' educational level nor in strength and muscle mass. **Conclusions:** Pre-school children of parents with low educational level show significantly higher values of weight/height and percentage of fat mass than those peers with parents with high educational level. These findings require further and more complex research to be corroborated.

Keywords:

Educational Level; Anthropometry; Body Composition; Pre-schoolers; Obesity Markers

Introducción

La obesidad es considerada probablemente como una de las primeras pandemias post periodo de industrialización, con importantes desmedros en la salud de la población y enormes consecuencias para los sistemas públicos tanto de salud¹, como de educación². En países Latinoamericanos, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en pre-escolares supera el 30%. En particular, el número de casos de obesidad infantil se ha triplicado en los últimos 40 años³, lo que se ha traducido en una elevada morbilidad y mortalidad en edades más avanzadas⁴.

Aunque la etiología de la obesidad es multifactorial, incluyendo aspectos de tipo genético⁴, existe evidencia que destaca mayormente la importancia de los factores asociados al ambiente como la inactividad/actividad física⁵, el tiempo de sedentarismo⁶, fitness cardiorespiratorio⁷ y los estilos de alimentación a nivel escolar (i.e. niños 6-17 años)⁸. Desafortunadamente, han surgido otros *factores de riesgo* para el desarrollo de obesidad, como la menor cantidad y calidad de sueño⁹, el uso prolongado de pantallas¹¹ (juegos de videos¹⁰, internet¹²) y la exposición prolongada a luz artificial¹³. También se ha reportado recientemente, que vecindarios con una menor cantidad de áreas verdes pueden jugar un rol en el desarrollo de la obesidad en la población³.

Por otra parte, considerando la crítica problemática de obesidad infantil en Latinoamérica, poco se ha estudiado del potencial rol que puedan ejercer variables socio-demográficas y/o familiares como por ejemplo el *nivel educacional* de padres de pre-escolares¹⁴.

Por ejemplo, existe una marcada asociación entre altos niveles de obesidad en relación a un bajo nivel educacional de la población adulta¹⁴. Considerando el rol demostrado que juegan algunos parámetros socio-demográficos en su relación con la prevalencia de obesidad en la población adulta¹⁵, la escasa evidencia acerca de otros factores socio-demográficos como por ejemplo el *nivel educacional* de padres que potencialmente puedan incidir en la obesidad infantil, el objetivo del presente estudio fue describir los niveles de adiposidad y fuerza muscular de pre-escolares. Un segundo objetivo fue describir características socio-demográficas de los padres y pre-escolares de acuerdo al nivel educacional de los padres.

Pacientes y Método

Estudio de corte transversal, con la participación de 141 padres/apoderados de estudiantes pre-escolares pertenecientes a dos jardines infantiles asociados a la Junta Nacional de Jardines Infantiles de Chile (*Bosque de Colores y Semillas de Amor*) de la ciudad de Osorno, región de Los Lagos, Chile, quienes fueron invitados a participar del estudio. El estudio se desarrolló bajo las recomendaciones de investigaciones con humanos de Helsinki, y fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Valdivia.

La población estuvo compuesta por (n = 141) pre-escolares, de los cuales fueron excluidos (n = 42), debido a; i) no asistencia del participante (n = 29), ii) participantes en los cuales se registraron sólo parcialmente las mediciones (n = 6) y iii) participantes cuyos padres no contestaron el documento de consentimiento

informado ($n = 7$). La muestra final fue de ($n = 99$) pre-escolares participantes junto a sus padres (madres/padres) que completaron la encuesta.

Encuesta para medir variables socio-demográficas y nivel educacional de los padres

El instrumento de investigación (i.e. encuesta) fue elaborada por los autores, y fue validada por diferentes pares expertos. La encuesta incluyó los siguientes ítems; Ítem 1; información socio-demográfica de los padres (madre y padre) del pre-escolar, Ítem 2; información del pre-escolar, Ítem 3; tiempo de comunicación con su hijo, e Ítem 4; actividades que realiza con su hijo(a) en el tiempo libre. La variable *nivel educacional* de los padres, se categorizó como bajo nivel educacional (Bajo-NE) cuando los padres habían reportado haber cursado educación básica y media, y de alto nivel educacional (Alto-NE), cuando los padres habían reportado haber cursado estudios superiores como educación técnica, educación universitaria y/o estudios de post grado, similar a estudios previos¹⁶. La variable *salario* se categorizó en diferentes puntos de corte de salario similar a estudios previos en Chile¹⁷. El *tiempo de sueño* se capturó en las horas/día que los padres declararon en el ítem 3 de la encuesta, y el *tiempo de comer* en minutos/día, lo que correspondió, a la duración promedio diaria de la actividad de alimentación (i.e. comidas importantes) del pre-escolar. La aplicación del instrumento se hizo en ambos jardines infantiles JUN-JI, coordinándose las acciones de la investigación, con cada administración respectiva. La encuesta fue aplicada en cada establecimiento educacional entre las 6 y 7 de la tarde (de lunes a viernes). Previo a la aplicación del instrumento recolector de datos, los participantes del estudio (padres/madres) recibieron instrucciones verbales y aclaratorias para completar la encuesta. El tiempo considerado para completar la encuesta fue de aproximadamente entre 15 a 30 minutos, tiempo en el cual el equipo de investigación retroalimentó con información a los padres participantes. Mediante la aplicación del estadístico para fiabilidad alfa de Cronbach, la encuesta reportó un valor de 0.894 de puntuación, muy cerca de 1, indicando una alta reproductibilidad del instrumento.

Antropometría

Con la previa aplicación de la encuesta, y posterior a la firma de consentimiento informado de padres y asentimiento del pre-escolar participante, se procedió secundariamente a realizar la evaluación antropométrica a los pre-escolares dentro del establecimiento educacional en una sala especialmente adaptada para la oportunidad, y fue desarrollada entre 9 am y 12 pm. La talla se midió con un tallímetro estándar de precisión 0.1 cm Marca SECA Modelo 700, 0.1 cm marca

Charder^{MR} (Profesional, SECA 213i). Además se midió peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC). El profesional nutricionista calculó el estado nutricional utilizando la guía estándar de clasificación nutricional “patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños” del Ministerio de Salud de Chile (MIN-SAL)¹⁸, siendo estimados el zpeso/talla y el zIMC.

Composición corporal

Para calcular la composición corporal, se midió estatura en los niños previamente con un tallímetro estándar de precisión 0.1 cm (Marca SECA Modelo 700). Posteriormente, para el análisis de la composición corporal se utilizó un bio-impedanciómetro digital tipo balanza marca InBody120^{MR} tetrapolar con sistema de 8-puntos de electrodos táctiles (modelo BPM040S12F07, Biospace, Inc., Seoul, Korea), como se ha reportado en otros estudios similares¹⁹. Así, en cada pre-escolar se midieron las variables de composición corporal tales como la masa grasa en kg y %, así como la masa muscular en kg y %. El procedimiento de medición se realizó en la habitación adaptada del establecimiento, en presencia del equipo investigador y con personal de la institución. Cada pre-escolar participante, luego de la ingesta del desayuno habitual del establecimiento educacional (jardín infantil), se subió a la balanza durante 30 segundos, descalzo, facilitándosele un aparato electrónico digital (Tablet marca Samsung^{MR} Galaxy (A 2017, modelo SKU 535983999) con un juego digital que contenía imágenes y estímulos auditivos para favorecer la evaluación de manera lúdica, y así mantener su atención y en posición de pie durante este tiempo.

Medición de la fuerza muscular

La fuerza muscular, fue medida mediante la fuerza máxima de agarre del brazo derecho (Der) y brazo izquierdo (Izq) en cada pre-escolar participante. Posteriormente se calculó el promedio de ambas y se reportó como variable continua. Para ello, cada participante fue medido a través de un dinamómetro de fuerza prensil Jamar, PLUS+^{MR} (modelo Sammons Preston, Patterson Medical, Bolingbrook, IL, USA), utilizado en estudios previos²⁰. Previo a la medición, los participantes recibieron por parte de los investigadores una explicación de cómo ejecutar la acción, haciendo énfasis en la mantención de presión en el instrumento por 3 a 5 segundos en cada mano (repetido 3 veces), con una pausa de 1 minuto entre cada mano. Registrándose posteriormente el valor de la medición promedio en cada mano (en kg) en una planilla Excel^{MR}.

Análisis estadísticos

En las tablas los datos son presentados en media (\pm) error estándar, mientras que en los gráficos/figuras son

presentados en media (\pm) error estándar. Las variables categóricas *salario*, *estado civil* de los padres, y el *estado nutricional* de los participantes son presentados como ($n =$) y porcentaje (%). Usando las variables peso y talla, se calculó y obtuvo la variable razón peso/talla, la cual fue calculada y expresada posteriormente en z score (z peso/talla). Para analizar las diferencias entre las variables independientes continuas de los grupos de madres y padres con bajo (Bajo-NE) o alto nivel educacional (Alto-NE), se aplicó un análisis Univariante usando como co-variable al índice de masa corporal, la talla, y el tiempo de comer. Para testear las diferencias entre variables categóricas (*salario*, *estado civil* de padres, *estado nutricional* de participantes) entre los grupos (Bajo-NE vs Alto-NE) se aplicó el test Chi-cuadrado. Toda la estadística se realizó en el software SPSS versión 23 software (SPSS Inc., Chicago, IL), asumiendo un error alfa de $P < 0,05$.

Resultados

La tabla 1 muestra la información socio-demográfica de padres y sus hijos pre-escolares participantes de acuerdo al nivel educacional de los padres (madre/padre). Existieron diferencias significativas en el salario de madres de acuerdo al nivel educacional, donde una mayor proporción de madres reporta percibir el mínimo ingreso salarial vs madres de alto nivel educacional (Madre Bajo-NE 15 (68,2 vs Madre Alto-NE 6 (27,3%, $P < 0,0001$, tabla 1). Adicionalmente, existieron diferencias significativas en el tiempo de comer de los pre-escolares de acuerdo al nivel educacional del padre (Padre Bajo-NE $21,0 \pm 7,0$ vs Padre Alto-NE $30,0 \pm 13,0$ min). En tanto, no existieron diferencias significativas en las otras variables incluidas en la (tabla 1).

Existieron diferencias significativas en los marcadores de obesidad z peso/talla de acuerdo al nivel edu-

Tabla 1. Características de los padres y sus hijos pre-escolares participantes

	Nivel Educacional Madre		P value	Nivel Educacional Padre		P value
	Bajo-NE	Alto-NE		Bajo-NE	Alto-NE	
<i>n =</i>						
<i>Información Padres</i>						
Edad (años)	30,0 \pm 8,0	34,0 \pm 6,0	$P = 0,632$	32,0 \pm 9	37,0 \pm 7,0	$P = 0,721$
Salario (miles pesos) [¶]			$P < 0,0001$			$P = 0,321$
< 350.000, n= / (%)	15 (68,2%)	6 (27,3%)		11 (50,0%)	5 (22,7%)	
350.000-500.000, n= / (%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)		11 (61,1%)	6 (33,3%)	
500.000-1.000.000, n= / (%)	6 (26,1%)	17 (73,9%)		7 (30,4%)	16 (69,6%)	
> 1.000.000, n= / (%)	0 (0%)	20 (100%)		2 (10,0%)	17 (85,0%)	
Estado civil [¶]			$P = 0,813$			$P = 0,237$
Soltero(a), n= / (%)	20 (43,0%)	24 (52,2%)		23(50,%)	19 (41,3%)	
Casado(a), n= / (%)	9 (27,3%)	23 (69,7%)		9 (27,3)	22 (66,7%)	
Viudo(a), n= / (%)	1 (100%)	0 (0%)		1 (100%)	0 (0%)	
Separado, n= / (%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)		0 (0%)	2 (66,7%)	
Divorciado, n= / (%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50,%)	1 (50,0%)		
<i>Información pre-escolares</i>						
Tiempo de comer (min)	21,0 \pm 5,0	28,0 \pm 13,0	$P = 0,079$	21,0 \pm 7,0	30,0 \pm 13,0	$P = 0,031$
<i>Antropometría</i>						
Edad (años, meses)	3,1 \pm 0,6	3,3 \pm 0,6	$P = 0,767$	3,2 \pm 0,6	3,1 \pm 0,6	$P = 0,833$
Talla (cm)	94,9 \pm 6,4	94,8 \pm 5,5	$P = 0,921$	95,2 \pm 6,7	95,1 \pm 5,3	$P = 0,955$
<i>Estado nutricional[¶]</i>						
Normal, n= / (%)	13 (35,1%)	19 (51,4%)	$P = 0,070$	13 (35,1%)	20 (54,1%)	$P = 0,064$
Sobrepeso, n= / (%)	9 (25,0%)	21 (58,3%)		11 (30,6%)	14 (38,9%)	
Obesidad, n= / (%)	10 (38,5%)	21 (58,3%)		10 (38,5%)	11 (42,3%)	
<i>Composición corporal</i>						
Grasa corporal total (kg)	5,0 \pm 1,4	4,8 \pm 1,6	$P = 0,631$	5,1 \pm 1,4	4,7 \pm 1,6	$P = 0,161$
<i>Fuerza muscular</i>						
Fuerza agarre Der (kg)	2,8 \pm 1,5	2,8 \pm 1,5	$P = 0,977$	2,9 \pm 1,5	2,9 \pm 1,7	$P = 0,912$
Fuerza agarre Izq (kg)	2,6 \pm 1,4	2,7 \pm 1,2	$P = 0,799$	2,7 \pm 1,5	2,6 \pm 1,2	$P = 0,813$

Datos son mostrados como media y \pm Desviación estándar. Grupos son descritos como; (Bajo-NE) Bajo nivel educacional (Alto-NE) Alto nivel educacional de madres/padres. (Der) Fuerza de agarre de brazo derecho. (Izq) Fuerza de agarre del brazo izquierdo. (Variables continuas entre grupos de Bajo-NE vs Alto-NE son comparadas con análisis Univariante usando el IMC, talla, y tiempo de comer como co-variable. [¶]Variables categóricas son analizadas con test Chi-cuadrado. Valores en negrita indican diferencias estadísticamente significativas a nivel $P < 0,05$ entre padres/madres de grupos Bajo-NE vs Alto-NE.

cacional de padres (padre Bajo-NE; $0,088 \pm 0,170$ vs Alto-NE $-0,060 \pm 0,163$, $P = 0,024$) (figura 1). No se registraron diferencias significativas en las variables peso, razón peso/talla, razón zpeso/talla, e IMC de las

madres de diferente nivel educacional (figura 1). Similarmenete, no se registraron diferencias significativas en las variables peso, razón peso/talla, e IMC de los padres de diferente nivel educacional (figura 1).

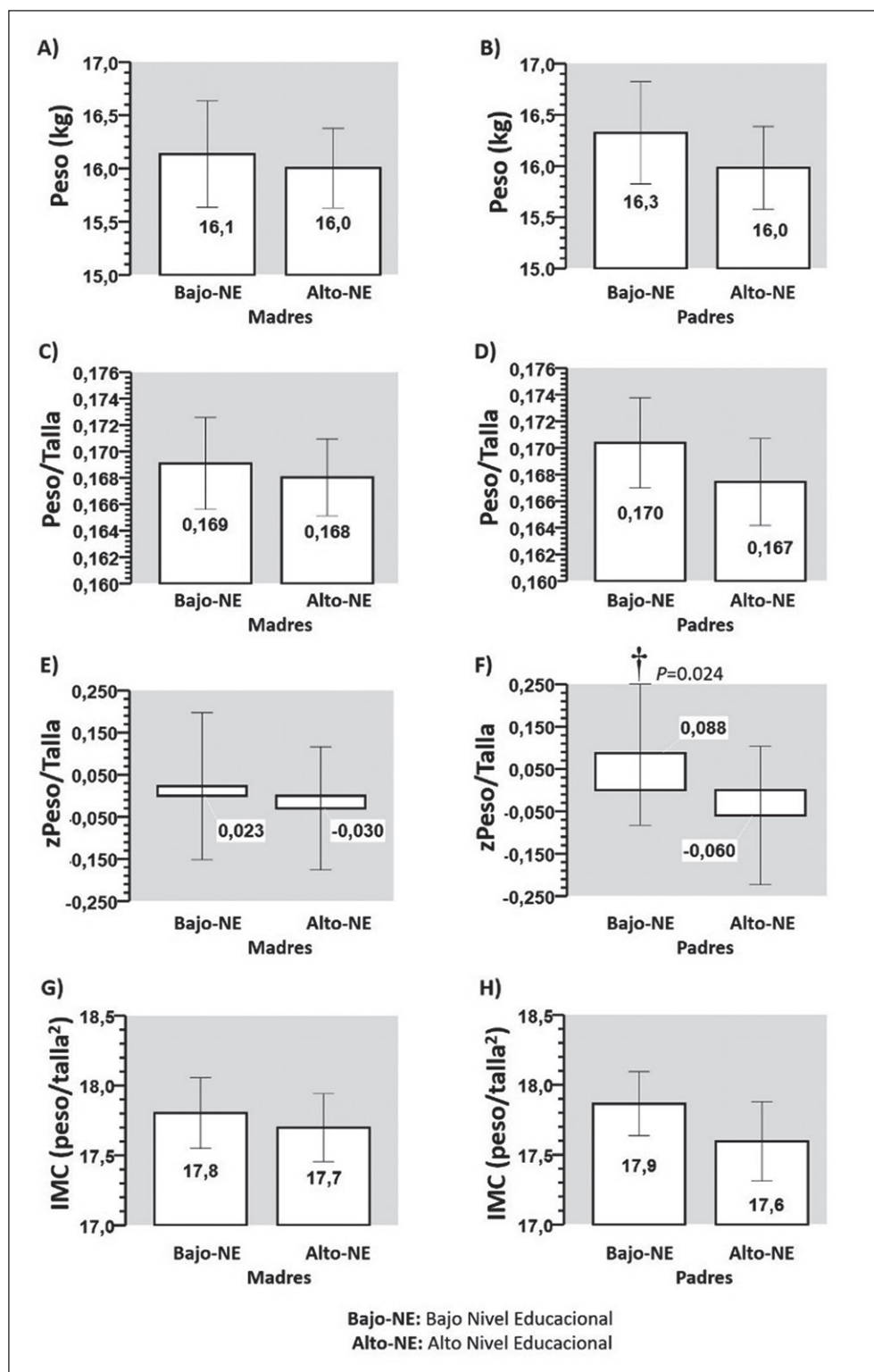


Figura 1. Características antropométricas de los pre-escolares participantes. (IMC) Índice de masa corporal. (†) Denota diferencias significativas entre grupo Bajo-NE vs. Alto-NE a nivel $P < 0.05$ mediante análisis Univariante. NE: Nivel Educativo

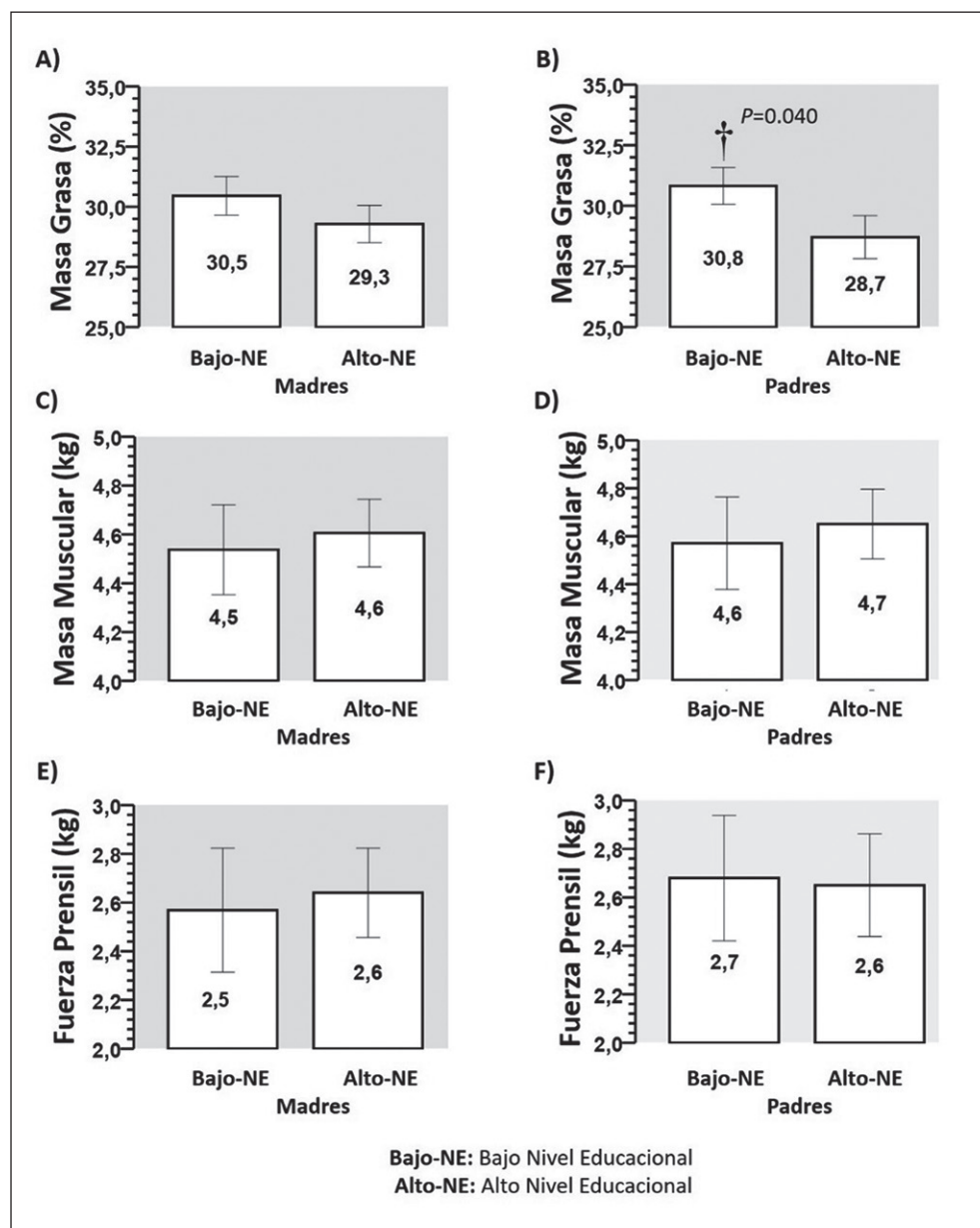


Figura 2. Características de composición corporal y de la fuerza prensil (promedio de ambos brazos) en los pre-escolares participantes. (†) Denota diferencias significativas entre grupo Bajo-NE vs. Alto-NE a nivel $P < 0.05$ mediante análisis Univariante. NE: Nivel Educativo.

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de masa grasa de pre-escolares (padre Bajo-NE; $30,8 \pm 0,8$ vs Alto-NE; $28,7 \pm 0,9\%$, $P = 0,040$) (figura 2B). En tanto, en el restante de marcadores de obesidad peso, talla, razón peso/talla, zpeso/talla, índice de masa corporal [IMC]), masa grasa en kg y % no existieron diferencias significativas de acuerdo al nivel de educacional de los padres (figura 2). En tanto, no se presentaron diferencias significativas en la masa muscular de los pre-escolares de acuerdo al nivel educacional de madres/padres (figura 2C-D), así como en la fuerza muscular de los pre-escolares (figura 2E-F).

Discusión

Considerando los objetivos del presente estudio de determinar la asociación entre el nivel educacional de padres (madre/padre) de pre-escolares con marcadores de adiposidad y de relacionar otras variables socio-demográficas con la antropometría, composición corporal y fuerza prensil de los pre-escolares, los principales hallazgos del presente estudio indican que niños pre-escolares hijos de “padres” con bajo nivel educacional presentan una elevada relación zpeso/talla y porcentaje de grasa corporal (marcadores antropométricos y composición corporal) versus pares hijos

de padres con alto nivel educacional. Otros resultados incluyen que existen diferencias en el *tiempo de comer* de los pre-escolares entre hijos de padres con un bajo nivel educacional *versus* hijos de padres con un alto nivel educacional, no registrándose diferencias entre pre-escolares de acuerdo a los niveles de fuerza prensil.

Se ha reportado que el menor nivel educacional de los padres se ha relacionado a un escaso conocimiento en la selección del tipo de alimento, afectando así el balance energético de sus hijos y como consecuencia, el estado nutricional y de salud de los mismos²¹. Por otra parte, en una investigación que integró datos de (n = 14.426) niños de edad entre 2 y 9 años procedentes de ocho países de Europa, reportó que el bajo nivel educacional de los padres se asoció significativamente con una mayor ingesta de alimentos ricos en azúcar y grasa. Por el contrario, se asoció a un alto nivel educacional de sus padres, a aquellos niños participantes quienes reportaron una mayor frecuencia de ingesta de alimentos bajos en azúcar y grasa²². De este modo el nivel educacional ha demostrado previamente jugar un rol (indirecto), en el tipo de alimentos que hijos pre-escolares/escolares consumen, y que en el presente estudio se ratifica mediante la asociación de este factor (nivel educacional particularmente de padres) con los marcadores gold estándar de obesidad *z*peso/talla, y mediante el porcentaje de masa grasa.

Estudios previos han reportado la asociación del bajo nivel educacional de “padres” (pero no de “madres”), podría influenciar marcadores de obesidad. Así, por ejemplo, un estudio con (n = 4135) adolescentes de escuelas de España, mostró que los hijos de padres quienes presentaban formación académica (i.e. nivel educacional) en porcentajes ligeramente inferiores que las madres, este factor demostró ser un indicador de una mayor prevalencia respecto a la mayor adiposidad en sus hijos, en tanto que, al aumentar la formación académica, disminuían los porcentajes de obesidad de los mismos²³. Asimismo, en nuestro estudio la variable razón *z*peso/talla, y el porcentaje de masa grasa, podrían estar relacionados a diferentes variables tradicionalmente estudiadas, como los a) bajos patrones de actividad física (espacios para la recreación y juegos de manera activa, y menor tiempo sedente del preescolar); b) la alimentación (adquisición de alimentos ricos en azúcares, sodio y grasa, o un reducido tiempo de comer (tabla 1), pero también se especula que parte importante de las conductas ambientales de alimentación, actividad física, tiempo libre y vida familiar podrían estar mayormente ligadas a decisiones normadas/influenciadas mayormente por padres, en relación a las madres²⁴. Sin embargo por ejemplo, se ha reportado previamente que la población con bajo nivel educacional, usualmente consume más alimentos de tipo grasos²³.

Otros estudios muestran que las tasas de obesidad son mayores en niños cuyas madres no han completado la educación media, siendo la educación universitaria de los padres considerada como un factor protector para la obesidad de sus hijos. En Chile el bajo nivel de educación de la madre también constituye un riesgo para el óptimo crecimiento y desarrollo infantil según se ha reportado previamente¹⁸, evidenciado por ejemplo en la mayor prevalencia de sufrir obesidad aquellos pre-escolares hijos de madres con bajo nivel educacional. Interesantemente, resultados similares se obtuvieron en nuestro estudio, en el cual el bajo nivel educacional de los padres, que consideraba educación básica y media, se asoció a malnutrición, y donde paralelamente el alto nivel educacional de los padres que incluía la educación superior, mostró asociación con parámetros de peso más cercanos a puntos de corte de salud normal. Asimismo, un estudio de 11 países europeos reportó que el riesgo de sufrir de elevada adiposidad es superior en niños cuyas madres presentan un bajo nivel educacional²⁵.

Coincidentemente, un estudio iberoamericano de importante muestra (n = 322) desarrollado en adolescentes, mostró que la obesidad está muy estrechamente vinculada a un nivel educacional familiar bajo, y por ende este factor (i.e. nivel educacional) había previamente sido considerado como un marcador de inequidad en salud²⁶. Lo anterior resulta en un mayor riesgo de desarrollar obesidad en los niños procedentes de estratos socioculturales y económicos menos favorecidos, aumentando su posibilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares como hipertensión y diabetes en la edad adulta. La variable *tiempo de comer* en otras investigaciones sudamericanas mostró ser una de las variables predictoras del aumento del IMC en pre-escolares, coincidente con la presente investigación en la cual además también fue asociada a un bajo nivel educacional de los padres, confirmándose también como variable secundaria del presente estudio, que los niños requieren un tiempo mínimo y apropiado para ingerir sus comidas principales²⁷.

El nivel educacional de los padres puede afectar la salud de sus hijos pre-escolares, a través de decisiones de estos relacionadas con la dieta elegida, o también incluso, cuando los mismos pre-escolares influyen a sus padres en la elección de compra de alimentos²⁸, por lo tanto el nivel educacional de los padres puede ejercer un impacto significativo también en la prevención de estados de malnutrición de sus hijos, debiendo focalizarse los esfuerzos de atención y prevención justamente en los grupos de padres/madres más vulnerables y con un bajo nivel educacional, pues ello tiene alta correlación con el ingreso salarial percibido²⁹. En este sentido el programa nacional de salud de la infancia de nuestro país tiene como propósito contribuir al

desarrollo integral de los niños y niñas, en su contexto familiar y comunitario³⁰. Así, los profesionales de salud podrían considerar también el factor del nivel educacional de los padres y las variables secundarias incluidas en el presente estudio, a modo de incrementar las posibilidades de prevención de la malnutrición del niño de edad pre-escolar, entregando información preventiva a padres en temas de salud y estilo de vida.

De las limitaciones de este estudio: desafortunadamente, en este estudio no se incluyeron mediciones de variables antropométricas/composición corporal en los mismos padres quienes respondieron el instrumento (padres/madres) y, de las fortalezas: la población de pre-escolares en este ámbito de investigación ha sido poco explorada en Latinoamérica y más aún en Chile donde existe un incremento de la obesidad desde la etapa pre-escolar a la educación primaria, y donde esta meta sanitaria ha sido poco explorada desde el punto de vista familiar, y en particular del nivel educacional de los padres.

Conclusión

Pre-escolares hijos de padres con bajo nivel educacional presentan elevados marcadores antropométricos y de composición corporal relacionados a obesidad, comparados con pares hijos de padres con alto nivel educacional. Dichos hallazgos requieren una mayor y más compleja investigación.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos a la Directora del Departamento de Salud, Susane Díaz Apablaza, Directora JUNJI Sra. Jessica Bustos Fuentes, Directoras de ambos Jardines Bosque de colores Claudia Hornig Acuña y Semillas de amor Karen Muñoz Mancilla y la importante colaboración de la Nutricionista Yennifer Avila Pizarro.

Financiamiento

Este estudio fue financiado con fondos del Área Prioritaria de Investigación API4 Calidad de Vida y Bienestar Humano, de la Universidad de Los Lagos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Sánchez-Muniz FJ. La obesidad un grave problema de salud pública. In: Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia. Real Academia Nacional de Farmacia; 2016:6-26.
- Bustamante A, Seabra AF, Garganta RM, Maia JA. Efectos de la actividad física y del nivel socioeconómico en el sobrepeso y obesidad de escolares, Lima Este 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2007;24(2):121-8.
- Ximena RT, Francisco VM. Actividad física en la prevención y tratamiento de la obesidad infantil. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(3):218-25.
- Michelena Q, Isabel M. Obesidad y genética. *An Fac Med*. 2017;78(2):192-5.
- Díaz-Martínez X, Garrido A, Martínez MA, et al. Factores asociados a inactividad física en Chile: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Revista Médica Chile*. 2017;145(10):1259-67.
- Díaz-Martínez X, Petermann F, Leiva AM, et al. No cumplir con las recomendaciones de actividad física se asocia a mayores niveles de obesidad, diabetes, hipertensión y síndrome metabólico en población chilena. *Rev Med Chile*. 2018;146(5):585-95.
- Urra PS, Cueto NF, Nanjari R, et al. A mejor condición física mejores resultados de una ley contra la obesidad (Better fitness, better results of a law against obesity). *Retos Nuevas Tend En Educ Física Deporte Recreación*. 2019;(36):17-21.
- Navarro-Ferrando M del P. Cómo fomentar hábitos saludables en niños de 5-6 años. Published online 2018.
- Chamorro RA, Durán SA, Reyes SC, Ponce R, Algarín CR, Peirano PD. La reducción del sueño como factor de riesgo para obesidad. *Rev Médica Chile*. 2011;139(7):932-940.
- González Valero G, Zurita Ortega F, Puertas Molero P, Espejo Garcés T, Chacón Cuberos R, Castro Sánchez M. Influencia de los factores sedentarios (dieta y videojuegos) sobre la obesidad en escolares de Educación Primaria. Published online 2017.
- Duque IL, Parra JH. Exposición a pantallas, sobrepeso y desajuste físico en niños y niñas. *Rev Latinoam Cienc Soc Niñez Juv*. 2012;10(2):971-81.
- Pérez PC, Bustos LC, Piña AG, Cañas DV, David MA. Incidencia del uso de

- la tecnología y la actividad física en estudiantes de 7 a 17 año. *Ing Desarro E Innov.* 2018;1(2):12-20.
13. Vieira E. La importancia del reloj biológico en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes. *Av En Diabetol.* 2015;31(2):60-3.
 14. León MP, Infantes-Paniagua Á, González-Martí I, Contreras O. Prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil y su relación con factores sociodemográficos. *J Sport Health Res.* 2018;10(Suppl 1):163-72.
 15. de Salas MM, Martín-Ramiro JJ, Soto JJJ. Características sociodemográficas como factores de riesgo para la obesidad y el sobrepeso en la población adulta española. *Med Clínica.* 2016;146(11):471-7.
 16. Cristi-Montero C, Ramírez-Campillo R, Alvarez C, et al. Fitness cardiorrespiratorio se asocia a una mejora en marcadores metabólicos en adultos chilenos. *Revista Médica Chile.* 2016;144(8):980-9.
 17. Cristi-Montero C, Steell L, Petermann F, et al. Joint effect of physical activity and sedentary behaviour on cardiovascular risk factors in Chilean adults. *J Public Health.* 2018;40(3):485-92.
 18. Henkes, S. H. Norma técnica para la supervisión de niños y niñas de 0 a 9 años en la Atención Primaria de Salud. Programa Nacional de Salud de la Infancia. Santiago: Ministerio de Salud; 2014. [Accessed on: March 2015]. - Buscar con Google. Accessed July 13, 2020.
 19. Jebb SA, Cole TJ, Doman D, Murgatroyd PR, Prentice AM. Evaluation of the novel Tanita body-fat analyser to measure body composition by comparison with a four-compartment model. *Br J Nutr.* 2000;83(2):115-122.
 20. García-Hermoso A, Cofre-Bolados C, Andrade-Schnettler R, et al. Normative Reference Values for Handgrip Strength in Chilean Children at 8-12 Years Old Using the Empirical Distribution and the Lambda, Mu, and Sigma Statistical Methods. *J Strength Cond Res.* Published online 2018.
 21. Madden D. Childhood obesity and maternal education in Ireland. *Econ Hum Biol.* 2017;27:114-25.
 22. Fernández-Alvira JM, Mouratidou T, Bammann K, et al. Parental education and frequency of food consumption in European children: the IDEFICS study. *Public Health Nutr.* 2013;16(3):487-98.
 23. Cantallops R, Ponseti V, Vidal C, Borràs R, Palou S. Adolescence, physical inactivity and overweight: analysis based on socio-personal variables of the parents and the type of sport practiced by the children. *RETOS-Neuvas Tend En Educ Fis Deporte Recreacion.* 2012;(21):5-8.
 24. Vereecken CA, Maes L, De Bacquer D. The influence of parental occupation and the pupils' educational level on lifestyle behaviors among adolescents in Belgium. *J Adolesc Health.* 2004;34(4):330-8.
 25. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. Impact of Low Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(3):274-84. doi:10.1111/ppe.12285
 26. Garcinuño AC, López SA, Alonso IC, García IP. Desigualdades sociales en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes. In: *Anales de Pediatría.* Vol 73. Elsevier; 2010:241-8.
 27. Prada GE, Gutierrez MP, Sánchez XL, Rueda LP, Angarita A. Asociación entre factores ambientales y pautas de crianza con el Índice de Masa Corporal de preescolares de hogares infantiles de Floridablanca, Colombia. *Rev Chil Nutr.* 2014;41(3):284-91.
 28. Lara M, Marcela D. ¿La televisión es el factor determinante para la decisión de compra de los niños entre los 5 y 8 años en los estratos 2 y 3 de la ciudad de Bogotá? Published online April 29, 2013. Accessed July 14, 2020. <http://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/7098>
 29. Mainert J, Niepel C, Murphy KR, Greiff S. The Incremental Contribution of Complex Problem-Solving Skills to the Prediction of Job Level, Job Complexity, and Salary. *J Bus Psychol.* 2019;34(6):825-45.
 30. Bedregal P, Torres A, Carvalho C. Chile Crece Contigo: el Desafío de la Protección Social a la Infancia. Documento de Trabajo. Santiago: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2014. Accessed July 14, 2020.

Reemergencia de la Tuberculosis Pediátrica y aspectos asociados: Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018

Reemergence of Pediatric Tuberculosis and associated aspects: Metropolitan Region of Chile, 2005 to 2018

Olmos Claudio^{a,b,c}, Stuardo Valeria^d, Urrutia Cristian^e, Ramonda Paulina^f, Peña Carlos^g

^aPrograma de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública, Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

^bEscuela de Medicina, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^cClínica Indisa, Santiago, Chile.

^dPrograma de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago Chile.

^eEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^fPrograma de Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Sur, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

^gPrograma de Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Central, Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

Recibido: 19 de marzo de 2020; Aceptado: 15 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Debido a la heterogeneidad clínica y epidemiológica, a menudo resulta difícil diagnosticar la TBC en población pediátrica, lo cual supone un desafío adicional a la prevención y el tratamiento de la enfermedad en este grupo etario.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Los resultados de este estudio dan cuenta de una grave reemergencia epidemiológica de TBC. Lo anterior debe alertar a los clínicos, sobre la obligación de considerar la TBC como un posible diagnóstico, al momento de evaluar un paciente pediátrico con sintomatología respiratoria.

Resumen

Objetivos: Describir las características socio-epidemiológicas de los casos de Tuberculosis (TBC) Pediátrica, y aspectos asociados a su incidencia, del 2005 al 2018, en Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur de Chile. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo con componente ecológico de tipo serie temporal. Se estudió la incidencia de TBC anuales globales y según edad, sexo, localización de la TBC, confirmación bacteriológica, co-infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), país de procedencia y efectividad de la terapia anti-tuberculosis. Se realizó un análisis de correlación entre la tasa de incidencia y la proporción de casos extranjeros. **Resultados:** Entre el 2005 y 2018 se notificaron 160 casos de TBC en menores de 15 años. Mediana de edad de 8 años, 55% de sexo masculino. La TBC Pulmonar afectó a 56,2%, donde hubo confirmación bacterioló-

Palabras clave:

Tuberculosis;
Pediatría;
Epidemiología;
Migrantes

Correspondencia:
Valeria Stuardo Á.
valeria.stuardo@uchile.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediatr. 2021;92(2):202-209. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.2141

gica en un 65,6%. La tasa de incidencia aumentó de 0,5 a 4,9 casos x 100.000 habitantes, de 2010 a 2018. Ese último año, concentra un 20,6% de los casos ocurridos en 14 años de observación. La proporción de casos en menores extranjeros es inferior a los casos de niños(as) chilenos. Además, se observó un 91,3% de éxito en el tratamiento, un 6,5% de casos trasladados de Servicio y 2 fallecidos. **Conclusión:** Los resultados de este estudio dan cuenta de una grave reemergencia epidemiológica de TBC. Se recomienda que las políticas de control y eliminación consideren estrategias focalizadas en pacientes pediátricos, orientándose a pesquisar activamente los casos nuevos y hacer más eficiente el estudio de contacto.

Abstract

Objective: To describe the socio-epidemiological characteristics of Pediatric Tuberculosis (TB) cases, and aspects associated with its incidence, from 2005 to 2018, in North, Central, and South Metropolitan Health Services of Chile. **Patients and Method:** Descriptive study with an ecological time series. We studied the incidence of annual global TB and according to age, sex, location of tuberculosis, bacteriological confirmation, human immunodeficiency virus (HIV) co-infection, country of origin, and effectiveness of anti-tuberculosis therapy. In addition, a correlation analysis was made between the incidence rate and the proportion of foreign cases. **Results:** Between 2005 and 2018, 160 cases of TB were reported in children under 15, with a median age of 8 years, and 55% male. 56.2% corresponded to Pulmonary TB, of which 65.6% were bacteriologically confirmed. The incidence rate increased from 0.5 cases x 100,000 inhabitants in 2010, to 4.9 cases x 100,000 inhabitants in 2018. This last year concentrated 20.6% of the cases that occurred in 14 years of observation. The proportion of cases in foreign minors is still lower compared with the cases in Chilean children. A 91.3% success rate, 6.5% of cases transferred to other Services, and 2 deaths were also observed. **Conclusion:** The results of this study show a serious epidemiological reemergence of TB. We recommend that control and eradication policies consider strategies focused on pediatric patients, aiming at actively screening for new cases and more efficient contact tracing.

Keywords:
Tuberculosis;
Pediatrics;
Epidemiology;
Immigrants

Introducción

Se estima que en el mundo habría un millón de casos de Tuberculosis (TBC) pediátrica, constituyendo aproximadamente un 15% de la incidencia global y que, durante el año 2018, 233.000 niños fallecieron por una causa asociada a la TBC¹⁻³.

Clínicamente, la TBC activa en niños, se presenta con mayor frecuencia como diseminada o extrapulmonar, e inicialmente puede tener solo manifestaciones leves como fiebre⁴. En efecto, la TBC puede presentar los signos y síntomas de muchas enfermedades infantiles comunes, como neumonía, dificultando el diagnóstico, sin embargo, el principal obstáculo para el diagnóstico exacto de la TBC activa es otra de las particularidades del niño con TBC: la infección con bajo nivel de bacilos en la expectoración^{2,5}.

Debido a esta heterogeneidad clínica y epidemiológica, a menudo, resulta difícil de diagnosticar la TBC en población pediátrica, lo cual supone un desafío adicional a la prevención y el tratamiento de la enfermedad en este grupo etario^{1,6}.

En países con baja prevalencia de enfermedad, la TBC infantil se presenta como casos esporádicos, tal como ocurría en Chile en las últimas décadas. Sin

embargo, luego de décadas de resultados exitosos del Programa de Control y Eliminación de Tuberculosis (PROCET), el país ha experimentado una importante reemergencia epidemiológica, llegando en el año 2018 a 14,9 x 100.000, lo que es una de las tasas más altas de los últimos 14 años^{7,8}. Esto es concomitante con un aumento de los casos nuevos de TBC infantil, los cuales llegaron a 76 en este mismo año. Esto significó un aumento del 90% respecto del año anterior⁷⁻⁹.

Reconocer y detectar los casos de TBC en población infantil es de suma importancia para las pretensiones de poner fin a la TBC, puesto que por un lado, un caso nuevo de TBC pediátrica, puede servir como un indicador de que hubo una transmisión reciente en la comunidad y por otra parte, un caso no tratado de infección tuberculosa latente en niños, representa un reservorio del que pueden emerger futuros casos activos y contagiosos^{1,10}.

Para abordar este problema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una hoja de ruta con una serie de recomendaciones para alcanzar el objetivo de reducir a cero, las muertes por TBC en niños y adolescentes, dentro de las cuales está el incentivo a realizar más estudios sobre este tema^{11,12}.

En Chile, informes preliminares muestran que los

Servicios de Salud Metropolitanos Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS), tienen altas tasas de TBC. En estas zonas también se observa alto porcentaje de residentes provenientes de otros países, concentrando un 68% de los migrantes de la Región Metropolitana (RM), lo cual representa un 9,8% del total de la población que se atienden en estos tres Servicios de Salud¹³. Esto supone un antecedente relevante de considerar, toda vez que la literatura científica sugiere cierta asociación entre altas tasas de TBC y alta concentración de inmigrantes^{14,15}.

En ese contexto, resulta relevante conocer cuál ha sido la evolución epidemiológica de la TBC Pediátrica en los últimos años. El objetivo de este trabajo es describir las características socio-epidemiológicas de los casos de TBC pediátrica, y aspectos asociados a su incidencia, entre 2005 y 2018, en Servicios de Salud Metropolitanos Norte, Central y Sur de Chile.

Pacientes y Método

Se trata de un estudio descriptivo con componente ecológico de tipo serie temporal, en el cual se analizaron los casos de tuberculosis pediátrica registrados por el PROCET en el SSMC, SSMN y SSMS de Chile, entre los años 2005 a 2018. Fueron incluidos todos los casos registrados en menores de 15 años.

Para el SSMC y SSMS, se contó con la totalidad de los registros desde Enero de 2005 a Diciembre de 2018, mientras que para el SSMN, sólo se dispuso de los registros a partir del 2012.

Se revisaron los casos diagnosticados y se recogieron los siguientes antecedentes provenientes del formulario de notificación obligatoria: sexo, edad, localización de la tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), confirmación bacteriológica (frotis, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y mediante otros hallazgos), co-infección con VIH, comuna de residencia, país de procedencia y efectividad de la terapia anti-tuberculosis.

La información recolectada hizo posible la construcción de tasas de incidencia, para lo cual se utilizó como denominador, la población menor de 15 años registrada en las comunas que abarcan los SSMN SSMC y SSMS, de acuerdo a las proyecciones de población provistas por el Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE).

Para la variable efectividad de la terapia anti-tu-

llos "Servicios de Salud" en Chile son organismos estatales funcionalmente descentralizados responsables de la articulación, gestión y desarrollo de la red asistencial correspondiente, para la ejecución de las acciones integradas de fomento, protección y recuperación de la salud, como también la rehabilitación y cuidados paliativos de las personas enfermas

berculosis se definieron 4 atributos de acuerdo a los criterios que describe la OMS: "éxito global" del tratamiento si es que el paciente culmina su terapia; "abandono o pérdida de seguimiento" si registra inasistencia continua a la terapia por más de 30 días; "fracaso", cuando la baciloscopia persiste positiva hasta el cuarto mes de tratamiento, o si luego de hacerse negativa reaparece positiva durante la terapia y "muerte", si es que esta ocurre durante el tratamiento, independiente de la causa.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico STATA 13.0 y el software Microsoft Excel 2016. Se usó la mediana y rango intercuartílico para caracterizar la edad de los sujetos. Se sometieron las variables de TBC Pediátrica y proporción de casos extranjeros a prueba de normalidad de Shapiro-Wilk con lo cual se determinó que la tasa de incidencia es una variable numérica no paramétrica. Por lo anterior, se usó el coeficiente de Spearman para el análisis de correlación entre la tasa de incidencia y los casos extranjeros. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de p menor a 0.05.

Este estudio contó con la autorización del PROCET de todos los Servicios de Salud participantes y con la aprobación del Comité Ético Científico del SSMC.

Resultados

Durante el periodo estudiado se registraron 160 casos de TBC en menores de 15 años. El 55,0% correspondió a hombres. Si bien, la mediana de edad fue de 8 años para hombres y mujeres (Rango Intercuartílico = 12-2), esta variable presenta un comportamiento bimodal: el 45,1% de los casos se distribuyen entre niños de 1 y 2 años (38 casos) y niños de 14 años (34 casos), tal como se observa en la figura 1. En ambos grupos etarios, la presentación más frecuente fue la TBC pulmonar.

Del total de casos, el 56,2% correspondió a TBC pulmonar, pero solo en el 65,6% de ellos se obtuvo confirmación bacteriológica mediante cultivo, frotis, PCR o mediante otros hallazgos.

Entre el total de casos de TBC Extra-pulmonar (70/160), el método de confirmación más frecuente fue la biopsia y se destacaron las formas ganglionar (24/160) y pleural (18/160).

Del total de casos, se registraron 4 menores con co-infección TB/VIH, en los años 2006, 2008, 2012 y 2018. En cuanto a los antecedentes de TBC, la gran mayoría se trató de casos nuevos, presentándose solo 2 casos notificados como recaída.

De los 160 casos registrados en la totalidad del periodo, 33 fueron notificados durante el 2018. Asimismo, la tasa de incidencia de TBC para la población de

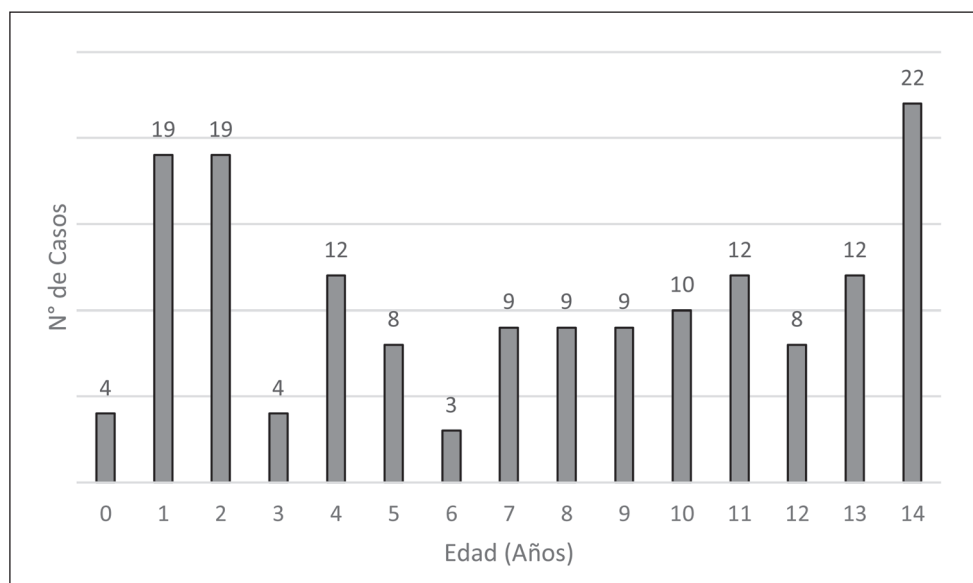


Figura 1. Casos de TBC Pediátrica en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana, según edad. Chile 2005 a 2018. Fuente: Creación propia de los autores. TBC: tuberculosis.

estudio, aumentó de 0,9 a 4,9 x 100 mil habitantes, entre 2005 y 2018, respectivamente. Es importante destacar que al inicio del periodo, la tendencia iba a la baja, alcanzando un mínimo de 0,5 x 100 mil en el año 2010. Luego, se observó un claro aumento anual (figura 2).

Entre el 2012 y 2018, periodo del cual se cuentan registros de los tres Servicios de Salud, ocurrieron 107 casos, de los que un 43,9% (47/107) correspondió al

SSMS, un 30,9% (33/107) al SSMC y por último, un 25,2% (27/107) perteneciente al SSMN. Las características socio-demográficas y clínicas por Servicio de Salud para todo el periodo se describen en la tabla 1.

De los 160 casos observados, el 25% perteneció a menores no nacidos en Chile. La proporción de casos extranjeros se mantuvo presente, aunque de forma irregular durante los 14 años de observación, exhibien-

Tabla 1. Características Socio-demográficas y clínicas de casos de TBC en población menor de 15 años, para el periodo 2005-2018, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile

Característica Socio-Demográfica y Clínica	Casos de Tuberculosis (n = 160)		
	SSMN*	SSMC	SSMS
Total de Casos: n (%)	27 (100%)	68 (100%)	65 (100%)
Sexo: n (%)			
Femenino	11 (40,7%)	33 (48,5%)	28 (43,1%)
Masculino	16 (59,3%)	35 (51,5%)	37 (56,9%)
Edad en años: Mediana (p75-p25)			
Femenino	2 (10-2)	7 (11-2)	5 (9-2)
Masculino	8 (14-3)	9 (13-4)	9 (12-5)
Total	7 (13-2)	8 (12-3)	8 (11-3)
Localización: n (%)			
TBC Pulmonar	20 (74,1%)	37 (54,4%)	42 (64,6%)
TBC Pulmonar BD**	16 (59,3%)	30 (44,1%)	13 (30,9%)
TBC Extrapulmonar	7 (25,9%)	31 (45,6%)	23 (35,4%)
Condición asociada n (%)			
Co-infección TB/VIH	2 (7,4%)	2 (2,94%)	0 (0,0%)

n = 160 casos, comprendidos entre 2005 y 2018. (p75 – p25) = Rango intercuartílico. TBC: tuberculosis; SS: Servicio de Salud; MN: Metropolitano Norte; MC: Metropolitano Central; MS: Metropolitano Sur. VIH: Virus Inmunodeficiencia Humano. *Los datos correspondiente al SSMN abarcan solo el periodo entre el 2012 y el 2018. **TBC Pulmonar BD: Tuberculosis pulmonar bacteriológicamente demostrada. Fuente: Elaboración propia de los autores.

do un claro aumento en el último año. Entre el periodo 2005 a 2017, en promedio se presentaron anualmente 8 casos de niños nacidos en Chile y 2 casos de niños extranjeros, sin embargo en el 2018, hubo 21 casos en niños chilenos y 12 en menores provenientes del extranjero. Esos 12 niños, constituyen el 30% de todos los casos extranjeros del periodo estudiado. De los 21 niños con nacionalidad chilena, 9 habían sido contacto de familiares extranjeros con TBC.

El análisis de correlación de Spearman que evaluó si existía asociación entre la tasa de incidencia y la proporción de casos extranjeros, no arrojó significancia estadística que relacionara ambas variables ($p = 0,3936$). La distribución de casos de TBC pediátrica según país

de origen, durante el periodo 2005-2018, se observa en la figura 3.

Las comunas que presentaron mayor cantidad de casos de TBC en menores de 15 años, son Santiago, San Bernardo, Recoleta, Maipú y Estación Central, concentrando el 61,7% de todos los casos en la población de estudio durante el periodo de 2005 a 2018.

La distribución de tasa de incidencia de TBC en menores de 15 años, por comuna, durante el 2018, se observa en la figura 4. Entre todas, destaca la comuna de Recoleta, que exhibe una tasa de 23,4 x 100.000 habitantes, mientras que el SSMS tiene 3 comunas con tasas cercanas a 10 casos por cada cien mil (San Joaquín, San Bernardo y Pedro Aguirre Cerda).

Figura 2. Tasa de incidencia de TBC Pediátrica en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, y su relación con la incidencia nacional de TBC Pediátrica, durante el periodo 2005-2018. Fuente: Creación propia de los autores. TBC: tuberculosis.

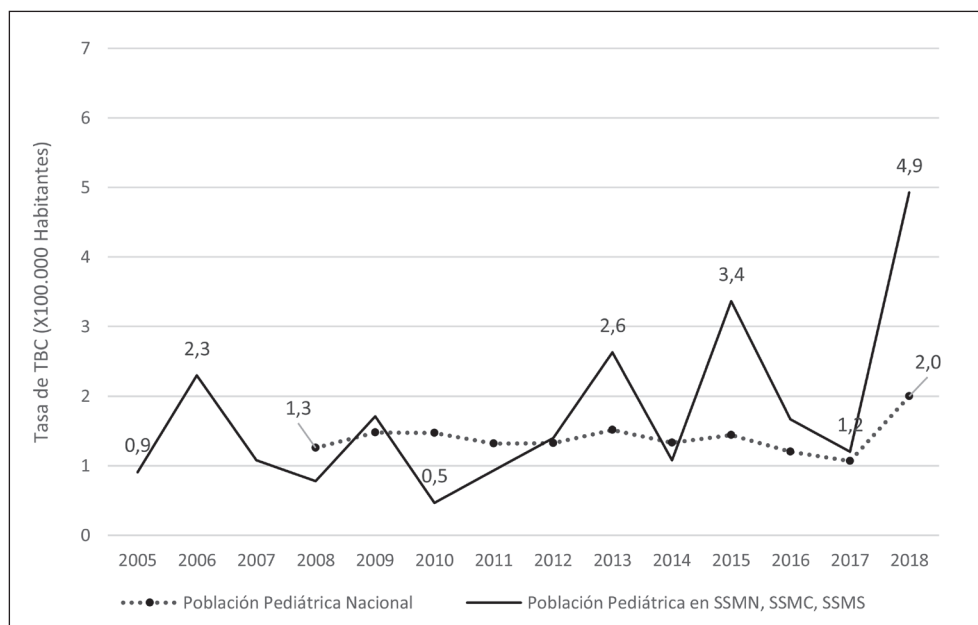
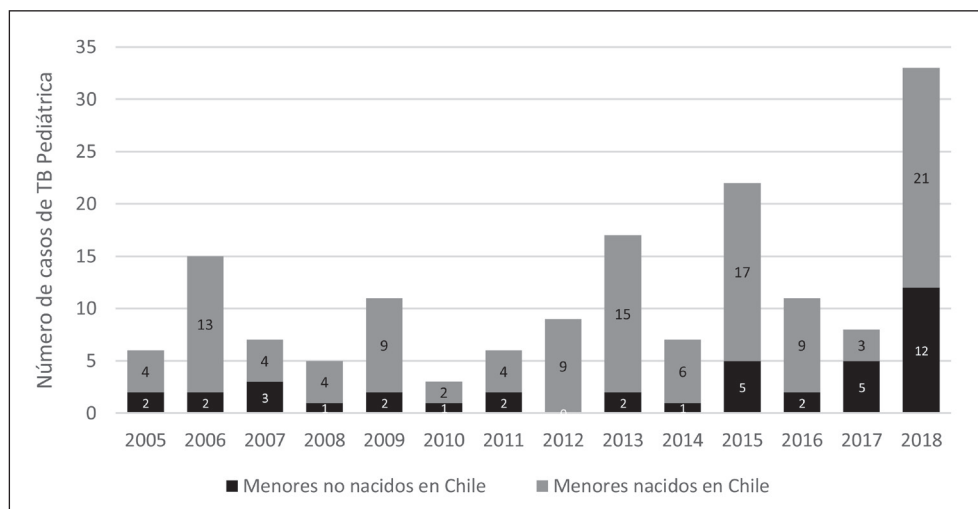


Figura 3. Distribución de casos diagnosticados con TBC en menores chilenos y no nacidos en Chile, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile y, durante el periodo 2005-2018. TBC: tuberculosis.



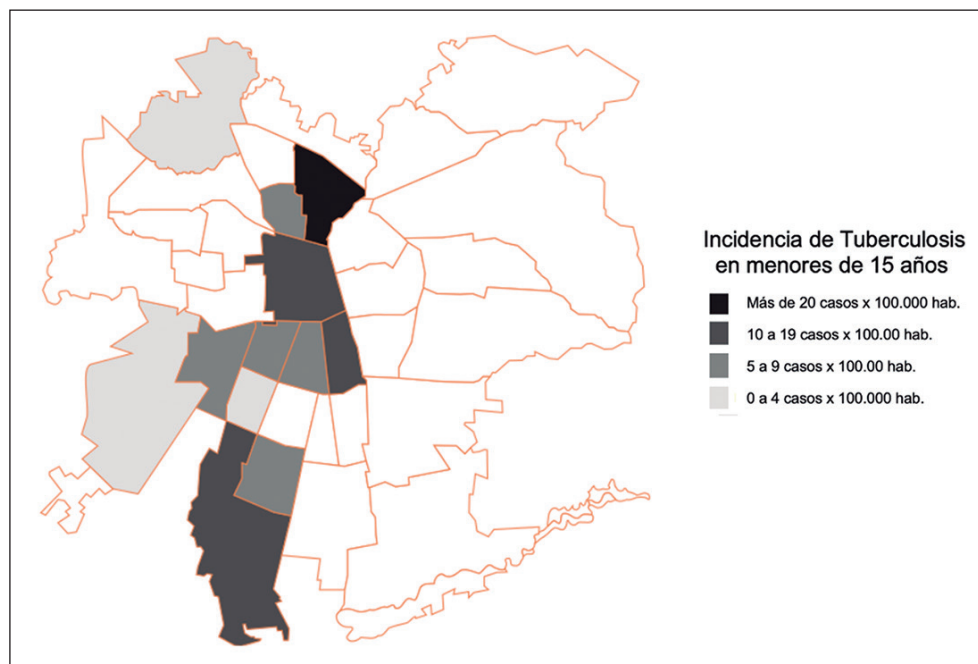


Figura 4. Distribución de tasa de incidencia de TBC en menores de 15 años, por comuna, durante el 2018 en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile. Fuente: Creación propia de los autores.

En relación a los resultados de la terapia, solo fueron considerados 92 casos del total, excluyendo aquellos casos con registros incompletos, así como los casos ocurridos durante el 2018, muchos de los cuales aún no completaban su tratamiento al iniciar esta investigación. Del total de casos evaluados, se observó un 91,3% de éxito global. Un 6,5% de casos fueron trasladados de Servicio, por lo que entrarían en la categoría de “pérdida de seguimiento”. En ninguno de los casos registrados se consignó el fracaso del tratamiento. De los 92 casos, 2 niños de fallecieron. El primero de ellos, con 12 años y antecedentes de Síndrome de Down, fallece el 2013 por causa cardíaca. El segundo, con 7 años de edad, fallece en el 2015 sin otros antecedentes consignados. Ambos pertenecientes al SSMC.

Discusión

La población que este estudio abarca, representa un 17,8% de la población pediátrica nacional, y concentra el 30,6% de todos los casos notificados de TBC Pediátrica en el país durante los últimos 5 años. Más aún, los casos registrados en estos tres Servicios, dan cuenta del 43,4% del total de casos notificados durante el 2018⁹. Por ello, es posible afirmar que el comportamiento que tienen los casos en los SSMN, SSMC y SSMS, puede ser un buen indicador de lo que ocurre a nivel nacional.

La incidencia de TBC infantil continúa siendo en Chile, un porcentaje pequeño entre los casos totales de TBC (2,6%), estando por debajo de las cifras de Amé-

rica Latina (12%), sin embargo, la incidencia de TBC pediátrica de 2018 en este estudio (4,9 x 100.000 habitantes), se cuatuplicó respecto al 2017 y, se exhibe claramente más alta que la tasa nacional como se observa en la figura 2^{7,8}.

Clasificados por edad, los casos se presentan en forma bimodal, es decir, la mayor parte se concentra en los lactantes y en niños en edad escolar, tal como la evidencia lo describe⁴. Asimismo, se observa un alto porcentaje de casos de TBC extrapulmonar, comparado con las formas de TBC del adulto descritas en la literatura, sin diferencias significativas entre los Servicios^{3,9}. Los menores infectados con TBC/VIH se presentan de forma aislada durante el periodo.

Uno de los aspectos relevantes que arrojan los resultados es que la tasa de incidencia de TBC en menores de 15 años, del 2010 al 2018 experimentó un preocupante aumento de 0,5 casos x 100.000 habitantes a 4,9 casos x 100.000 habitantes. Este progresivo aumento, alcanza su máximo en el último año; el 20,6% de los casos ocurridos en 14 años de observación, corresponden al 2018, lo que evidencia la reemergencia epidemiológica de la TBC en la región.

Respecto a los casos en niños nacidos fuera de Chile, se observa que aquella característica está presente en un porcentaje de los casos notificados, desde el inicio del periodo estudiado, sin embargo, aquella condición, no parece suponer una situación de vulnerabilidad mayor a la que comparten con niños chilenos, igualmente expuestos a condiciones de vida deficitarias. El análisis de correlación aplicado establece que el aumento en la

tasa de incidencia de TBC Pediátrica no puede ser atribuida al aumento de casos extranjeros.

Aún así, un aspecto a considerar, es que la evidencia establece que los niños nacidos en un país de baja incidencia, cuyos padres nacieron en países de mayor tasa de TBC, presentan mayor riesgo de enfermar de TBC^{16,17}. Aquello podría explicar los resultados del análisis estadístico realizado. En efecto, este estudio muestra que de los 33 casos notificados el 2018, 21 niños tienen nacionalidad chilena, pero 9 habían sido contacto de familiares extranjeros con TBC.

La situación epidemiológica evidenciada por el SSMS merece especial atención. Los 16 casos reportados por este Servicio durante el 2018, dan cuenta del 21,1% de los casos ocurridos el 2018 a nivel nacional, doblando la cantidad de casos ocurridos en el Central y Norte. 7 de esos 16 casos, correspondió a niños extranjeros (6 de nacionalidad haitiana y 1, peruana)

Si bien, la proporción de casos de TBC en niños nacidos en el extranjero parece cada vez mayor, el 56% de los casos del SSMS del 2018, nacieron en Chile y, por lo tanto, es importante identificar factores distintos al país de nacimiento. Probablemente, los causantes detrás de esta reemergencia epidemiológica, sean aquellos determinantes sociales implicados históricamente en la propagación de enfermedades como son la pobreza y la vulnerabilidad social.

A diferencia de los otros Servicios estudiados, en el SSMS no hay una sola comuna con incidencia de TBC particularmente alta, sino que se presenta como una zona entera de creciente incidencia. Entre ellas destacan las comunas de Pedro Aguirre Cerda, San Bernardo, San Joaquín con tasas cercanas a 10 x 100.000 habitantes. Considerando el contexto socioeconómico que comparten las comunas del sur de la región, podría hallarse aquí otro indicio de que el aumento de la TBC pediátrica se exhibe con mayor intensidad en comunas con mayor vulnerabilidad social, mayores índices de hacinamiento, y menores niveles educacionales y económicos.

Al respecto se debe hacer notar que el 60% de las comunas a las que brinda cobertura el SSMS, exhiben cifras por sobre el índice de pobreza de la Región Metropolitana (5,4%), y en base a un indicador que contempla la dimensión de ingresos, educación y salud, el 70% de las comunas se definen como de "prioridad social alta o media alta"^{18,19}. De esta manera, la pobreza sigue siendo factor determinante para la aparición de la enfermedad, y su posterior transmisión. Las condiciones de vida, la precariedad de la vivienda, el hacinamiento, comorbilidades, abuso de drogas y el desconocimiento, convierten a las personas, en población altamente vulnerable, sean estas extranjeras o chilenas^{14,15}.

Respecto a los resultados de la terapia, se evidencia un alto grado de éxito (91,3%), por sobre lo observado

en la región de las Américas (79%), confirmando que los niños con tuberculosis suelen tener un excelente resultado clínico si se diagnostica de manera oportuna y se trata adecuadamente^{7,20}. Sin embargo, la evidencia advierte sobre las dificultades diagnósticas de la TBC infantil, tanto en la pesquisa clínica como la capacidad de detección del bacilo en niños, sobre el uso de drogas difíciles de digerir para los niños y la marcada inclinación a estrategias de prevención dirigidas a los adultos; todos factores que podrían tener como resultado un subdiagnóstico de la patología, una escasa adherencia al tratamiento o un desenlace deficiente^{2,5,21,22}.

Así, no solo existe un imperativo clínico para identificar, diagnosticar y tratar a los niños por una enfermedad que es curable, sino que al ignorar la TBC infantil, los esfuerzos para controlar la epidemia de TBC finalmente fracasarán, pues, como ya se ha dicho, los niños proporcionan el reservorio del cual se desarrollarán casos futuros^{23,24}.

En esa línea, una de las medidas de control que Chile ha adoptado, es la obligatoriedad de la vacuna BCG de acuerdo a las normas del Ministerio de Salud de Chile, sin embargo, ante el creciente movimiento antivacunas, resulta pertinente reafirmar la eficacia y seguridad de la vacuna, habiéndose demostrado que su aplicación reduce el riesgo de tuberculosis miliar y meningea en niños, y su aplicación temprana, con amplia cobertura, reduce sustancialmente la mortalidad por tuberculosis pediátrica^{25,26}.

Por otra parte, en general, los esfuerzos actuales de control de la tuberculosis parecen orientarse principalmente a la reducción de la transmisión mediante el tratamiento de adultos con baciloscopia positiva, mientras que se hace poco hincapié en reducir la vulnerabilidad de las comunidades²³. Por ello, a nivel programático, es importante que los encargados de formular políticas y los trabajadores de salud pública diseñen servicios y asignen recursos, considerando la población pediátrica²⁷.

En suma a lo anterior, el manejo adecuado y oportuno de los contactos, es crítico para la prevención de TBC, y para lograr aquello, el paso de un modelo pasivo de pesquisa a uno activo, considerando las peculiaridades de la población vulnerable, resulta fundamental.

Conclusiones

Los resultados de este estudio dan cuenta de una grave reemergencia epidemiológica de TBC en la región, alejando a Chile, del umbral de eliminación.

La tasa de TBC en población pediátrica ha experimentado un aumento desde el año 2010. Niños de 1 a 2 años y preadolescentes, concentraron la mayor parte

de los casos, siendo la TBC Pulmonar la presentación más frecuente.

Lo anterior, permite alertar a los clínicos, sobre la obligación de considerar la TBC como un posible diagnóstico, al momento de evaluar un paciente pediátrico con sintomatología respiratoria.

Ante la reemergencia de casos pediátricos, se recomienda que las políticas de control y eliminación consideren estrategias focalizadas en este grupo, orientándose a pesquisar activamente los casos nuevos y hacer más eficiente el estudio de contacto

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(1):4-11.
2. Mirutse G, Fang M, Kahsay AB, Ma X. Epidemiology of childhood tuberculosis and factors associated with unsuccessful treatment outcomes in Tigray, Ethiopia: A ten-year retrospective cross sectional study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1-7.
3. World Health Organization. Global 2018 TBC report. Vol. 69, WHO report. 2018. 683-90.
4. Marais BJ, Schaaf S. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(4):1-21.
5. Amal D, Malika F. The Difficulties of Childhood Tuberculosis Diagnosis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2017;1(1):55-8.
6. Cowger T, Wortham J, Burton D. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007-17: an analysis of national surveillance data. *Lancet Public Heal.* 2019;4(10): e506-16.
7. Fica A, Herrera T, Aguilera X. El deterioro de la tuberculosis en Chile. *Rev Med Chile.* 2019;147(8):1042-52.
8. Ministerio de Salud de Chile. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. 2018.
9. Organización Panamericana de la Salud. Situación de control de la tuberculosis en las Américas. 2018.
10. Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Marais BJ, Anne K. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet.* 2017;383(9928): 1605-7.
11. World Health Organization. Roadmap towards ending TBC in children and adolescents. WHO. 2019.
12. Seddon J, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: A global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014;7:153-65.
13. Estadísticas Migratorias 2019. [Internet]. Chile: Departamento de Extranjería y Migración del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. c2019 [citado el 9 de marzo de 2020]. Disponible en <https://www.extranjeria.gob.cl/estadisticas-migratorias/>
14. Hayward S, Harding R, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000 Research.* 2018;7(0):461.
15. Pareek M, Greenaway C, Noori T, et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med.* 2016;14(1):48.
16. Winston C, Menzies H. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics.* 2012;130(6):1425-1432.
17. Pang J, Teeter L, Katz D, et al. Epidemiology of Tuberculosis in Young Children in the United States. *Pediatrics.* 2016;133(3):494-504.
18. Encuesta CASEN 2017. [Internet]. Chile: Ministerio de Desarrollo Social. c2018 [citado el 9 de marzo de 2020]. Disponible en: http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen-multidimensional/casen/casen_2017.php
19. Índice de prioridad social de comunas 2019. 2019. [Internet]. Chile: Seremi de Desarrollo Social y Familia Metropolitana. c2019 [citado el 9 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.desarrollsocialyfamilia.gob.cl/storage/docs/INDICE_DE_PRIORIDAD_SOCIAL_2019.pdf
20. Teo S, Tay E, Douglas P, Krause V, Graham S. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, 2003e2012. *Med J Aust.* 2015;203(11):11-8.
21. Tilahun G, Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: A five-year retrospective analysis. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1-10.
22. Elettra Berti L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in Childhood: a Systematic Review of National and International Guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14(53): 1-10.
23. Kumar K, Kon OM. Recent advances in the diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *Ann Res Hosp* 2017;1-37.
24. Herrera Martínez T. La tuberculosis infantil en Chile. *Rev Chil pediatría.* 2017;88(4):449-50.
25. Macías M. Pediatric tuberculosis. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(1):1-2.
26. Roy P, Vekemans J, Clark A, Sanderson C, Harris RC, White RG. Potential effect of age of BCG vaccination on global pediatric tuberculosis mortality: a modelling study. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(12):e1655-63.
27. Farga V, Herrera M. T. La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *Rev Chil enfermedades Respir.* 2018;33(4):320-4.

Síndrome febril en niños menores de 29 días

Febrile syndrome in children younger than 29 days

Benigno M. Méndez Espinola^a, Patricio Herrera Labarca^{a,b†}

^aHospital Roberto del Río. Santiago, Chile

^bUniversidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 20 de julio de 2020; Aceptado: 26 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La fiebre en menores de 29 días es un signo de alarma, que exige investigar la presencia de una infección bacteriana grave, incluso en los que aparentan buen estado general y gravedad leve. Existe consenso en estudiarlos como sepsis y hospitalizarlos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Difunde una experiencia local y entrega bibliografía e información actualizada sobre el tema. Destaca explícitamente la importancia de la observación clínica y las eventuales causas influyentes para que el BEG y gravedad leve, no sean buenas predictoras de IBG.

Resumen

La fiebre aguda sin foco (SFASF) en menores de 29 días es preocupante por el riesgo de una infección bacteriana grave (IBG). **Objetivo:** Caracterizar las principales variables clínicas y de laboratorio de un grupo de lactantes hospitalizados con diagnóstico de SFASF. **Pacientes y Método:** Se revisaron las fichas clínicas de pacientes menores de 29 días hospitalizados por SFASF, registrándose edad, sexo, días de fiebre antes de la consulta, temperatura de ingreso, gravedad estimada al ingreso y egreso, diagnósticos de egreso, exámenes de laboratorio y tratamientos indicados. Se clasificaron los pacientes según gravedad del diagnóstico de egreso, en graves (G) y no graves (NG). Los criterios de incorporación fueron: RN de término, edad inferior a 29 días; fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ registrada en la casa o unidad de emergencia, < 4 días de evolución. **Resultados:** Ingresaron 468 niños con SFASF. La concordancia entre gravedad al ingreso y egreso fue baja ($\text{Kappa} = 0,125$; $p = 0,0007$). El 26,1% de los niños fueron G y el 73,9% NG. En el grupo G predominó la infección del tracto urinario (70,5%) y en el NG el SFASF (67,6%). Los niveles de corte para leucocitos/ mm^3 , proteína C reactiva y neutrófilos/ mm^3 mostraron valores predictivos negativos para descartar infección bacteriana grave. **Conclusiones:** La mayoría de los RN tenían gravedad leve, pero el 24% de estos tenían IBG, por lo que la hospitalización y observación clínica cercana son siempre necesarias. La PCR, recuento de leucocitos y neutrófilos no son buenos predictores de IBG. El tratamiento precoz con antibióticos a los que cumplen con los criterios de bajo riesgo es discutible.

Palabras clave:

Fiebre;
Infección Bacteriana Grave;
Recién Nacido Febril;
Síndrome Febril Agudo Sin Foco (SFASF)

Correspondencia:
Benigno M. Méndez Espinola
benignomiguel@gmail.com

Abstract

Acute fever of unknown origin (FUO) in children under 29 days is a worrying situation because of the risk of serious bacterial infection (SBI). **Objective:** to study the main clinical and laboratory characteristics of a group of hospitalized children under 29 days with diagnosis of FUO. **Patients and Method:** Retrospective study of children under 29 days hospitalized due to FUO. The clinical records of the patients were reviewed, recording age, sex, history of fever before consultation, temperature at admission, estimated severity at admission and discharge, discharge diagnoses, laboratory tests, and indicated treatments. Patients were classified according to the severity of the discharge diagnosis, as severe (S) and non-severe (NS). The inclusion criteria were term newborn, age less than 29 days, fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ registered at home or admission, and history of < 4 days. **Results:** 468 children with FUO were admitted. Concordance between severity at admission and discharge was low (Kappa = 0.125; $p = 0.0007$). 26.1% of children were S and 73.9% NS. In the S group, urinary tract infection dominated (70.5%) and in the NS, FUO (67.6%). The cut-off levels for leukocytes/ mm^3 , C-reactive protein, and neutrophils/ mm^3 showed negative predictive values to rule out severe bacterial infection. **Conclusions:** Most of the newborns presented mild severity at admission, but 24% of them had SBI, thus hospitalization and close clinical observation are always necessary. Laboratory tests, such as CRP, white blood cell and neutrophils count are not good predictors of SBI. Early treatment with antibiotics for patients who meet the low-risk criteria is debatable.

Keywords:

Fever;
Severe Bacterial Infection;
Febrile Newborn;
Acute Fever of Unknown Origin (FUO) Syndrome

Introducción

Desde centurias, la fiebre es reconocida por la población como un síntoma importante de enfermedad, contribuyendo para que los niños febriles, en especial los recién nacidos (RN) reciban precozmente atención médica en consultas externas o unidades de Emergencia pediátricas (UEP), donde la fiebre es una de las principales causas de consulta¹⁻⁴.

En estudios efectuados en el UEP del Hospital infantil Roberto del Río, el 45% de 75.000 consultas pediátricas que incluyó RN, fueron por fiebre¹. En los otros constatamos que, los menores de 29 días constituyeron el 4,7% de 1.030 niños menores de 36 meses evaluados por fiebre aguda de causa desconocida (SFASF)⁵ y el 48% de 550 menores de 3 meses hospitalizados por la misma causa⁶.

Es conocido que los de este grupo etario son inmunológicamente inmaduros y más susceptibles a sufrir infecciones por microorganismos adquiridos durante el parto o posterior a este, en la maternidad o la comunidad.^{4,6-9} Además, como con frecuencia son oligosintomáticos, en el examen físico pueden mostrar escasas pistas evidentes, si es que hay, de la enfermedad subyacente. No extraña entonces que, en casos de infección, la fiebre pueda ser el único signo inicial, dificultando la identificación precoz de una infección bacteriana grave (IBG) y su diferenciación de las no graves^{3-4,10-12}.

Aunque la literatura destaca que, la mayoría de los RN con SFASF y buen estado general (BEG) tienen infecciones leves y autolimitadas^{3-4,7-11}, por el difundido concepto de que en ellos la semiología tiene escasa sensibilidad y especificidad^{2,8-12}, el BEG o la presencia de una infección viral evidente¹³⁻¹⁵ no son suficientes

para descartar una IBG como meningitis bacteriana (MBA), Infección urinaria (ITU), Neumonía (N), sepsis (S) gastroenteritis aguda (GA), bacteriemia oculta (BO) u osteoartritis aguda (OA), que tienen prevalencia del 5% al 28%^{12,16-24}. Estos antecedentes, justifican conductas médicas muy activas como, exámenes de laboratorio, hospitalización e inicio empírico y precoz de tratamiento con antibióticos, suponiendo que, en caso contrario las consecuencias para el niño pueden ser graves.

En las últimas décadas del siglo XX, se han publicado guías o protocolos fundados en antecedentes epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, destinados a identificar pacientes con bajo riesgo de IBG⁹, que luego de ser probados en menores de 29 días, han generado incertidumbres sobre su utilidad. Algunos los consideran poco confiables y no los recomiendan²⁵⁻³⁰, a diferencia de otros³⁰⁻³⁷ que, los utilizan como un apoyo para decidir no tratar con antibióticos a los que tienen BEG y cumplen con los criterios de bajo riesgo.

Aún en el presente, la mayoría respeta el consenso de estudiar a los RN febriles según el protocolo de sepsis que, incluye hospitalización y tratamiento con antibióticos hasta tener el informe de los cultivos^{9,22}. Sobre el tratamiento precoz con antibióticos no existe unanimidad, para algunos, los que tienen BEG y cumplen los criterios de bajo riesgo no requieren de antibióticos, les bastaría un riguroso control de la evolución clínica y de los cultivos, hospitalizados³⁰⁻³⁷ o excepcionalmente en el hogar, si los padres lo solicitan^{33,35} y se declaran capacitados para asumir esa responsabilidad, a condición de mantener contacto telefónico con el tratante y de regresar al hospital para control médico en las si-

guientes 24 h o antes, en caso de cultivos (+) o agravamiento clínico.

Este trabajo tiene como objetivo estudiar las características clínicas y de laboratorio de niños menores de 29 días, internados con el diagnóstico de SFASF en un Servicio de Pediatría.

Pacientes y Método

Con fines primariamente descriptivos, en forma arbitraria se eligió una cohorte de niños menores de 29 días internados sucesivamente con el diagnóstico de "SFASF" (CIE 10 R50.9), en el periodo comprendido entre el 1/01/2007 y el 31/12/2015, en el Servicio de Pediatría del Hospital clínico Roberto del Río, Santiago de Chile.

La identificación de los pacientes se realizó a partir del informe diario de hospitalizaciones en pediatría y los criterios de incorporación fueron: RN de término, edad inferior a 29 días; fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ registrada en la casa o UEP, de < 4 días de evolución. Se excluyeron: pacientes con compromiso del estado general, enfermedades crónicas, hospitalizaciones y/o tratamientos recientes (< 7 días) con antibióticos.

El diseño fue retrospectivo, sin hipótesis previa, con el fin de explorar esta población en búsqueda de eventuales asociaciones. Se aplicó una dicotomización arbitraria de los niños basada en su gravedad de acuerdo con el diagnóstico al egreso y según este diagnóstico, para el análisis los separamos en "graves" (grupo G) y "no graves" (grupo NG). Como en un estudio anterior,⁶ los pacientes considerados graves (G), fueron los que egresaron con diagnósticos de: Meningitis bacteriana aguda (MBA); Neumonía (N); Bacteriemia oculta (BO), Pielonefritis aguda (ITU), Osteoartritis (OA), Gastroenteritis aguda bacteriana (GA) y Sepsis (S); entre los no graves (NG) se incluyó al resto.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes, registrándose la edad, sexo, días de fiebre antes de la consulta, temperatura de ingreso a la UEP, gravedad estimada al ingreso y egreso, diagnósticos de egreso, exámenes de laboratorio, tratamientos indicados y días de hospitalización.

Aceptamos como "gravedad al ingreso", a la estimada y registrada en el UEP y en la historia clínica de ingreso al hospital. Al egreso y para todos los efectos de comparación, asignamos al grupo "G" las estimaciones "gravedad moderada a grave" y "Leve o sin gravedad" al grupo "NG".

Definimos punción lumbar (PL) traumática (PLT), a aquella en que se contabilizaron 400 o más eritrocitos por mm^3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y PL frustra (PLF) cuando no se extrajo LCR. Planteamos "SFASF", cuando la anamnesis y el examen físico no permiten identificar la causa de la fiebre. Al igual

que en la mayoría de los estudios, consideramos fiebre, cuando la temperatura rectal (Gold estándar) o axilar son $\geq 38^{\circ}\text{C}$.^{9,23}. Para el diagnóstico de infección urinaria, se exigió un recuento de ≥ 10.000 unidades formadoras de colonias por mm^3 , en orina obtenida con sonda vesical. Consideramos piuria cuando en la orina se encontraron ≥ 10 leucocitos, con alto poder. Pleocitosis cuando en el LCR se identificaron ≥ 25 leucocitos. IBG cuando se aisló un microorganismo patógeno en la sangre, orina, LCR, líquido articular, deposiciones o hueso.

Métodos estadísticos

La descripción se hizo utilizando medias y proporciones como estadísticas descriptivas, con sus correspondientes medidas de dispersión, error estándar e intervalos de confianza del 95% (ES y CI 95%). Para estudiar la posible asociación resultante de la comparación de grupos ya dicotomizados inicialmente y luego, controlando los resultados por variables con sentido clínico, se usó la razón de riesgos (OR) como medida de asociación, con su respectivo IC 95%. Para analizar el efecto de confundentes en los resultados del estudio, se usó el análisis estratificado de Mantel-Haenszel. Para las pruebas de significación estadística, se usó la de U-Mann Whitney para comparar las medianas de las variables continuas y Chi cuadrado para proporciones. Para el análisis de significación de posibles confundentes se usó la prueba de Chi cuadrado Mantel-Haenszel. Para estudiar la concordancia entre la asignación de "gravedad" al ingreso y la resultante del diagnóstico de egreso, se usaron la estadística Kappa, utilizando el porcentaje de concordancia observada, su corrección determinada por la concordancia esperada por azar y cálculo del error estándar para el examen de la hipótesis nula $\text{kappa} = 0$. Para variables categóricas la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación estadística se estableció arbitrariamente en $p < 0,05$. El estudio del comportamiento de los exámenes de laboratorio se hizo construyendo curvas ROC, luego de usar los puntos de corte propuestos localmente.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e investigación del Servicio de salud Metropolitano Norte.

Resultados

Al estudio ingresaron 468 recién nacidos de término, 122 (26,1%) se incorporaron al grupo "G" y 346 (73,9%) al "NG". El 86 % de los "G" y el 86,5% de los "NG" nacieron por vía vaginal ($p > 0,05$), todos sin patologías perinatal. Síntomas como irritabilidad, inapetencia y decaimiento, estuvieron presentes en el 51% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los

grupos. A todos se les estudió con Hemograma, Hemocultivo, Orina completa y Urocultivo con muestras obtenidas con sonda vesical. Con menos frecuencia, radiografía de tórax (Rx.t) al 90%, Proteína C reactiva (PCR) al 87,2%, PL al 70,1%, Inmufluorescencia viral indirecta (IFI) al 80%, y Coprocultivo + Rota-test al 12%. En el sector de observación (SO) de la UEP permanecieron en promedio 5 h, antes de ingresar a una cuna del servicio de pediatría.

La frecuencia de administración temprana de antibióticos, fue significativamente mayor en casos de: PL traumáticas o frustras (OR:1,6, IC95%:1-2,5; $p < 0,03$) y cuando en sangre tenían PCR ≥ 80 mg/L (OR:8,8, IC95%:1,2-66; $p < 0,03$); Recuento de Leucocitos $\geq a 20.000/mm^3$ (OR = 10,8, IC95%:1,5-80; $p < 0,02$) o Neutrófilos totales $\geq a 9500/mm^3$ (OR:4,8, IC95%: 1,9-12, $p < 0,001$).

En la tabla 1, al comparar las variables generales de los grupos "G" y "NG", observamos que los G tenían mayor edad ($p < 0,05$) y que el riesgo de gravedad fue mayor en: 2,7 veces para el sexo masculino; 80% cuando la temperatura de ingreso fue $\geq a 38,5^\circ C$; 90%

cuando le fiebre se inició ≥ 24 h antes a la consulta; 2,7 veces cuando al ingresar fueron clasificados con gravedad moderada a grave; 5 veces cuando continuaron febriles después de las primeras 24 horas del ingreso al hospital y 27 veces en los hospitalizados por 4 o más días. El 62,7% de los NG estuvieron hospitalizados por 48 a 72 h y el 37,3% por 4 días.

En la tabla 2, para los efectos de comparación, gravedad moderada a grave es G y gravedad leve es NG. Del total de 468 pacientes, al ingreso, 422 (90,2%) fueron categorizados como NG y 46 (9,8%) como G. Al egreso, 346 (73,9%) fueron categorizados como NG y 122 (26,1%) como G. Al considerar la categorización de gravedad al egreso como el "Gold estándar", observamos que, la Sensibilidad = 17,2 (IC95%: 10,9-25,1); la Especificidad = 92,78 (IC95%: 89,5-95,3); el Valor predictivo (+) = 45,65 (IC95%: 32,8-59,1) y el Valor predictivo (-) = 76,07 (IC95%: 74,4-77,6). Con la prueba exacta de Fisher constatamos que la distribución de los pacientes según gravedad, entre el ingreso y egreso, mostraron diferencias significativas ($p = 0,002$) y con el coeficiente Kappa, la concordancia entre la

Tabla 1. Características generales de 468 niños menores de 29 días, hospitalizados por "Síndrome febril agudo sin foco"

Variables	Grupo G n = 122	grupo NG n = 346	OR (IC 95%)
Edad en días			
Media (d.e.)	16,7 (6,7)	14,2 (7,6)	$p = 0,001$
Sexo			
Hombres	93 (76,2%)	189 (54,6%)	OR: 2,7 (1,7 - 4,3)
Mujeres	29 (23,8%)	157 (45,4%)	$P < 0,0001$
T° al Ingreso			
$\geq 38,5$	59 (48,4%)	117 (33,8%)	1,8 (1,2 - 2,8)
$< 38,5$	63 (51,6%)	229 (66,2%)	$p = 0,005$
Horas de fiebre al consultar			
≥ 24	63 (51,6%)	123 (35,5%)	OR: 1,9 (1,3 - 2,9)
< 24	59 (48,4%)	223 (64,5%)	$p: 0,002$
Gravedad al ingreso			
Moderada a grave	21 (17,2%)	25 (7,2%)	OR: 2,7 (1,4 - 5)
Leve	101 (82,8%)	321 (92,8%)	$p < 0,002$
Días de fiebre hospitalizado			
> 1	42 (34,4%)	33 (9,5%)	OR: 5,0 (3 - 8,4)
≤ 1	80 (65,6%)	313 (90,5%)	$p < 0,0001$
Días hospitalizados			
≥ 4	115 (94,3%)	129 (37,3%)	OR: 27,6 (12,5 - 61,1)
< 4	7 (5,7%)	217 (62,7%)	$p < 0,0001$

IC95%: intervalo de confianza 95%. OR: Odds ratio. G = gravedad moderada a severa; NG = gravedad leve.

Tabla 2. Distribución según categoría de gravedad al ingreso-egreso, de 468 niños menores de 29 días internados por "Síndrome febril agudo sin foco"

Ingreso	N°	%	Egreso	N°	%
NG	422	90,17	NG	321	76,07
			G	101	23,93
G	46	9,83	NG	25	54,35
			G	21	45,65

G = gravedad moderada a severa; NG = gravedad leve.

Tabla 3. Diagnósticos de egreso de 468 niños menores de 29 días, hospitalizados por "Síndrome febril agudo sin foco"

Diagnósticos de egreso	Total		"Grupo G"		Grupo NG	
	N°	%	N°	%	N°	%
síndrome Febril Agudo	234	50	0	0	234	67,6
Infección Urinaria	86	18,4	86	70,5	0	0
Rinofaringitis aguda	52	11,1	0	0	52	15
Neumonía	17	3,6	6	4,9	11	3,2
fiebre de sed	15	3,2	0	0	15	4,3
Exantema viral	18	3,8	0	0	18	5,2
Meningitis Viral	10	2,1	0	0	10	2,9
Sepsis	9	1,9	9	7,4	0	0
Meningitis Bacteriana	8	1,7	8	6,6	0	0
Bacteriemia oculta	5	1,1	5	4,1	0	0
osteoartritis	4	0,9	4	3,3	0	0
Gastroenteritis aguda	4	0,9	1	0,8	3	0,9
Influenza A	2	0,4	0	0	2	0,6
ITU + meningitis bacteriana	2	0,4	2	1,6	0	0
Encefalitis herpética	1	0,2	1	0,8	0	0
onfalitis	1	0,2	0	0	1	0,3
Total	468	100	122	100	346	100

G = gravedad moderada a severa; NG = gravedad leve. ITU: infección tracto urinario.

categorización de gravedad al ingreso y al egreso fue leve (Kappa = 0,125, IC95%: 0,036-0,0214, p = 0,0007, Z = 3,19).

En la tabla 3 se describen los diagnósticos de egreso. En el total de pacientes destacan el SFASF (50%), ITU (18,4%), IRA alta (11,1%), sepsis (1,9%), MBA (1,7%), MBA+ ITU (0,4%) y BO (1,1%). En el grupo G, predomina la ITU (70,5%), el 14,8% de estas fueron bacteriémicas, Sepsis 7,4%, 2 niños (1,6%) tuvieron simultáneamente ITU + MBA. En NG el 67,6% egreso como SFASF. Con el objetivo de comparar la frecuencia de diagnósticos de egreso según edad, dividimos a los niños en 2 grupos, los con \leq de 15 días y los $>$ de 15. Con la prueba exacta de Fisher, comparamos la distribución de esos diagnósticos y observamos que, en el grupo G, la prevalencia de los diagnósticos de egreso no mostraron diferencias significativas (p = 0,92), pero fueron significativas en el NG (p < 0,001).

La tabla 4 muestra los valores de corte para PCR (mg/L), leucocitos y neutrófilos por mm³, utilizados para calcular los índices fijos y variables, tomando como positivos a los pacientes con diagnóstico de egreso G. Observamos que, con la prevalencia de "IBG" (0,26 o 26%), sólo la especificidad y el VP (-), parecen "de alguna utilidad" para descartar IBG. Las curvas ROC construidas con el recuento de leucocitos, neutrófilos y PCR, no mostraron un punto de corte que determine índices fijos de utilidad clínica.

La tabla 5 muestra el resultado de los hemocultivos efectuados a los 468 pacientes. En el grupo G, 27/122 (22,1%) fueron positivos y 12/346 (3,5%) en el NG. En este grupo: los 11 *Staphylococcus coagulase* negativo y un *Streptococcus viridans*, fueron interpretados como contaminantes. En el grupo G: destacamos que el 14,8% de las ITU cursaron con bacteriemia. Se estudió con Inmufluorescencia viral indirecta al 91% de los G y al 97% de los NG, resultandos positivos el 9% y el 3%, respectivamente. En dos pacientes se identificó Meningococo B, uno (sepsis) falleció en las primeras 12 h de iniciada la fiebre.

Tabla 4. Utilidad de leucocitos, neutrófilos totales y PCR para reconocer IBG en 468 niños menores de 29 días, hospitalizados por «síndrome febril agudo sin foco»

Examen	Sensibilidad	Especificidad	VP(+)	VP (-)	Prevalencia
Leucocitos \geq 20.000	0,16	0,98	0,71	0,77	0,26
IC95%	(10,3 - 24,2)	(95,5 - 99)	(53 - 84,7)	(75,4 - 78,2)	(22,2 - 30,3)
Neutrófilos \geq 9.500	0,28	0,92	0,56	0,78	0,26
IC95%	(20,1 - 36,7)	(88,9 - 95)	(44,3 - 66,6)	(76,4 - 80,3)	(22,2 - 30,3)
PCR \geq 80	0,18	0,98	0,78	0,74	0,29
IC95%	(11,5 - 26,1)	(95,3 - 99,2)	(59,2 - 89,4)	(71,9 - 75,3)	(25,4 - 34,7)

IBG= Infección bacteriana grave; VP = valor predictivo; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; PCR = proteína C reactiva.

Tabla 5. Microorganismos aislados en hemocultivos de 27 niños menores de 29 días hospitalizados por "síndrome febril agudo sin foco», pertenecientes al grupo G y según diagnósticos de egreso

Patógenos	ITU	Sepsis	Meningitis	Bacteriemia	Neumonía	Osteoartritis	Total
<i>Escherichia coli</i>	13			1			14
<i>Staphylococcus aureus</i>						4	4
<i>Streptococcus agalactia</i>		2	1	1	1		5
<i>Enterococcus faecalis</i>				1			1
<i>Pasteurella multocida</i>			1				1
<i>Neisseria meningitidis</i> B		1	1				2
Total	13	3	3	3	1	4	27

ITU: infección del tracto urinario. G= gravedad moderada a severa.

Discusión

Existen evidencias que, apoyan la recomendación de estudiar según el protocolo de Sepsis a todos los niños febriles menores de 29 días, porque a esta edad, la fiebre debe interpretarse como un signo que, "alerta" sobre el riesgo de IBG, incluso cuando impresionan con BEG y gravedad leve^{2,4,6-7,10,24,26-27}.

De acuerdo con lo anterior y con fines diagnóstico, nuestros pacientes, inicialmente ingresaron y permanecieron durante algunas horas en el sector de observación (SO) de la UEP, con los principales objetivos de, controlar cuidadosa y cercanamente la evolución clínica, obtener muestras para los exámenes de laboratorio y administrar oportunamente la primera dosis de antibióticos a los de mayor gravedad o con sospecha de IBG por exámenes de laboratorio alterados³⁸⁻⁴⁵, y más ocasionalmente, por tratarse de un RN febril.

Aunque está muy difundido que los RN son poco sintomáticos, en este estudio retrospectivo no pudimos precisar esa característica, pero síntomas inespecíficos como inapetencia, irritabilidad o decaimiento, fueron referidos en el 51% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los G y NG. Investigamos la utilidad de la fiebre y de la catalogación de gravedad al ingreso, como predictoras de IBG y constatamos que, la probabilidad de este tipo de infección fue mayor, cuando la fiebre se había iniciado ≥ 24 h antes de consultar (OR: 1,9) y su cuantía fue $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (OR: 1,8). En relación a la gravedad al ingreso, al compararla con la gravedad real según el diagnóstico de egreso (Gold estándar) observamos una asociación significativa entre ambas gravedades, indicando que, los porcentajes de pacientes NG y G al egreso son significativamente diferentes entre pacientes clasificados como G y NG al ingreso, de los clasificados NG al ingreso, el 76% egreso como NG y de los clasificados G al ingreso, el

54% egreso como NG. La baja concordancia entre estas clasificaciones de gravedad afectó principalmente a los graves, ya que el 24% de estos, al ingreso fueron categorizados como NG. Los índices fijos también evidenciaron que, la clasificación de gravedad al ingreso no es buena predictora de infecciones graves, pero sí para predecir las leves. Surge entonces la pregunta ¿porque los clínicos no se "creen" la catalogación de no gravedad al ingreso? la respuesta se puede inferir de lo observado en este y en otros estudios publicados previamente^{2-3,6,9,10,21,24}, los que coinciden en señalar que, el BEG y la gravedad leve al momento de la consulta, no permiten descartar IBG en los menores de 29 días. Entre las causas que explican lo anterior, citaremos la limitada capacidad de los RN para reaccionar con signos y síntomas específicos; la falta de interacción social que, por inmadurez general y neurológica del neonato, dificultan la aplicación de los criterios de gravedad utilizados en niño mayores; la corta evolución de la enfermedad al momento de la consulta, de nuestros pacientes, el 61 % consultó en las primeras 24 h de fiebre y de estos, el 80% en las primeras 12 h y muy importante, la experiencia del examinador que actúa en el "triage", respecto a las características generales y comportamiento normal de los neonatos.

Los estudios de laboratorio, al igual que lo descrito en la literatura³⁸⁻⁴³, revelaron que, el número de leucocitos por mm^3 , neutrófilos totales por mm^3 y PCR mg/L, con nuestros niveles de corte, tuvieron baja sensibilidad para detectar IBG, aunque por su mejor especificidad y VP (-) -con la prevalencia encontrada de IBG-las hacen menos probables. En este trabajo observamos que, a los niños con recuento de leucocitos $\geq 20.000 \times \text{mm}^3$, neutrófilos $\geq 9.500 \times \text{mm}^3$ o PCR $\geq 80 \text{ mg/L}$, se les trató precozmente con antibióticos, conducta que nos parece correcta, porque en estas circunstancias, la probabilidad de IBG es significativamente mayor. Algunos autores describieron

que, el rendimiento de esos exámenes como predictores de IBG, es significativamente mejor, cuando se realizan después de las primeras 12 h de fiebre, por lo que recomiendan repetirlos pasado ese tiempo, a los que no están recibiendo antibióticos⁴¹. Los citoquímicos de orina y LCR son necesarios y sus resultados se obtienen con rapidez, a diferencia de los cultivos que son más demorosos⁴⁴. No utilizamos procalcitonina, pero sobre su utilidad, existen informes en la literatura⁴⁵.

Durante la hospitalización al 50% de los pacientes se les identificó la causa de la fiebre y egresaron con diagnósticos específicos, el resto como SFASF, no obstante que, por su buena evolución clínica, impresionaron tener infecciones leves, probablemente causadas por virus no identificados, como también ocurrió en los casos de Meningitis viral y Encefalitis herpética, motivo por el que se incorporaron al grupo NG que, al igual que en experiencias previas^{3,6,8}, incluyó a la mayoría -73,9%- de los niños estudiados. Esperamos que, con las nuevas técnicas para la identificación rápida de mayor variedad de virus y bacterias⁴⁶, una cantidad importante de estos pacientes se puedan controlar en forma ambulatoria, como ocurre con relativa frecuencia en la medicina privada. Esto, evitaría los riesgos y costos de la hospitalización y de los innecesarios tratamientos con antibióticos⁶, administrados al 63% de los niños del grupo NG, que al igual que el 37% de los no tratados, evolucionaron satisfactoriamente. Es oportuno recordar que, si a las 48 h de hospitalizados, los pacientes conservan el BEG y los cultivos siguen (-), se les debe suspender los antibióticos e indicar el alta, con controles en la consulta externa.

La prevalencia de IBG fue del 26,1%, semejante a lo descrito en la literatura^{9,11}, pero tal vez sean menos, porque incluimos algunos niños con sospecha no confirmada de IBG (cultivos negativos). A semejanza de un estudio previo⁶, encontramos alta frecuencia de ITU (72%), de estos, el 14,8% cursó con bacteriemia y 2 con MBA. Esto último, ya descrito previamente por otros¹⁷⁻¹⁹, justifica el estudio del LCR a todos los RN febriles, incluso cuando existen fundadas sospechas de ITU. La sepsis, bacteriemia oculta y MBA tuvieron baja frecuencia. Estos pacientes del grupo G, tuvieron hospitalización más prolongada, principalmente por el tratamiento antibiótico parenteral, pero evolucionaron bien y sin complicaciones IH. Al comparar la distribución por diagnósticos de egreso en niños \leq de 15 días de vida y $>$ de 15^{7,27}, observamos que, en el grupo G, la frecuencia de sepsis fue mayor en los \leq de 15 días y la neumonía en $>$ de 15, pero las diferencias no fueron significativas, en el grupo NG si encontramos diferencias significativas.

Como estudio retrospectivo tuvimos limitaciones, en especial en la descripción de signos clínicos, sin em-

bargo, nos permitió conocer aspectos interesantes, que pueden ser aportes para futuras investigaciones prospectivas.

En conclusión, constatamos que los RN con SFASF son poco sintomáticos y que la mayoría sufre infecciones leves, sin embargo, deben ser hospitalizados, estudiados con el protocolo de sepsis y según muchos, tratados con antibióticos. Si los NG, a las 48 h de hospitalizados conservan el BEG y sus cultivos continúan (-), se les debe suspender los antibióticos e indicar el alta del hospital, con control ambulatorio. La ITU es la IBG más frecuente, puede acompañarse de Bacteriemia y también de MBA.¹⁷⁻¹⁸ La gravedad leve y el BEG al ingreso, al igual que la PCR, Leucocitos y Neutrófilos por mm^3 en sangre, fueron poco predictores de IBG. Apoyamos la estrategia de observar cuidadosamente a los que cumplen criterios de bajo riesgo, reservando los antibióticos para los que presentan deterioro clínico o positividad de los cultivos^{33,36}. Aunque la frecuencia de MBA es baja, es importante el estudio del LCR y mejorar la técnica de PL, para así disminuir la alta frecuencia -39,6%- de PL traumáticas o frustras.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Con admiración y gratitud, un recuerdo póstumo al coautor de este trabajo, Profesor Dr. Patricio Herrera Labarca (QEPD). A la Sra. Andrea Canales Cifuentes, Bioestadística, Universidad de Chile y clínica Santa María, por su valiosa ayuda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Méndez Espinola B, Herrera P, Guerra H, Dattas JP, Muñoz B, Velasco J. Estructura de la consulta pediátrica en el Servicio de Urgencia. Hospital Infantil Roberto del Río. Rev. Chil. Pediatr 2005; 76(3):259-65.
- Goldman R, MD, MHRM, FRGPC; Scolnik D, MD; Chauvin-Kimoff, MD, et al. Practice variations in the Treatment of Febrile Infants Among Pediatric Emergency Physicians. Pediatrics 2009; 124(2):439-45.
- Jain S, MD, MPH; Cheng J, MD; Alpern E, MD, MSCE; et al. Management of Febrile NEONATES in US Pediatric Emergency Departments. Pediatr.2014;133:187-95.
- Eric Bruno, MD; David Pillus, MD; David Cheng, MD; Gary Vilke, MD; Nicholas Pokrajac, MD. During the Emergency Department Evaluation of a Well-Appearing Neonate With Fever, Should Empiric Aciclovir Be Initiated? The Journal of Emergency Medicine 2018;54(2):261-5.
- Méndez-Espinola M, Duffau G, Herrera O, Velasco J, Muñoz B. Síndrome febril Agudo sin causa aparente, en niños menores de 36 meses. Utilidad del recuento de leucocitos para la orientación etiológica en el servicio de Urgencia. Rev. Chil Pediatr 2007;78(6):623-84.
- Méndez Espinola B; Herrera Labarca P. lactantes menores de 3 meses hospitalizados por síndrome febril. Rev. Chil. Pediatr 2015;76(3):259-65.
- García S, Mintegi S, Gómez B, et al. Is 15 Days an Appropriate Cut- off Age for Considering Serious Bacterial Infection in the Management of Febrile Infants? Pediatr Infect Dis J 2012;31:455-8.
- Bonadio W. Incidence of serious infections in afebrile neonates with a history of fever. Pediatr Infect Dis J 1987; 6(10):911-3.
- Hernández D. Fever in Infants < 3 Months old: ¿What is the Current Standard? Pediatr Emerg Med Report 2011;16(1):1-15.
- Bonadio W, MB. The history and physical assessments of the febrile infant. Pediatr Clin North Am. 1998;45(1):65-77.
- Smitherman H, Macias C. Evaluation and management of fever in the neonates and young infant younger than three months of age. www.uptodate 2014.
- Weber M, Carlin J, Gatchalian S, et al. Predictors of neonatal sepsis en developing countries. Pediatr Infect Dis 2003;22: 711-16.
- Bonadio W, Huang F, Nateson S, et al. Meta-analysis to Determine Risk for Serious Bacterial Infection in Febrile Outpatient Neonates With RSV Infection. Pediatr Emerg care 2016;32(5): 286-9.
- Byington Carrie, Enriquez F, Hoff C, et al. Serious-Bacterial Infection in Febrile Infants 1-90 Days Old With and Without Viral Infections. Pediatrics, 2004; 113:1662-6.
- Oray-Schrom P, Phoenix C, Martin D, Amoateng-Adjepong Y. Sepsis Workup in Febrile Infants 0-90 Days of Age With Respiratory Syncytial Virus Infection Pediatr Emerg care 2003;19(5):314-9.
- Edward M, Backer C. Bacterial meningitis in the neonate Clinical features and diagnosis. www.uptodate 2015.
- Wallace S, Brown D, Cruz A. Prevalence of Concomitant Acute Bacterial Meningitis in Neonates with Febrile Urinary Tract Infection: A Retrospective Cross-Sectional Study. J Pediatr 2017;184:199-203.
- O'Donovan D. Urinary tract infections in neonates. www.uptodate 2015.
- Bonadio W, Maida G. Urinary Tract Infection in Outpatient Febrile Infants younger than 30 Days of Age: A 10-year Evaluation. Pediatr Infect Dis J 2014;33:342-4.
- Speer M. Neonatal pneumoniae. www.uptodate 20.
- Edward M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. www.uptodate15.
- Backer D, Avner J. Management of fever in young infants. Evidence versus common Practice. Pediatrics 2016;138(6): e 201620.
- Greenhow T, Hung Y, Herz A. Changing Epidemiology of Bacteremia in Infants Aged 1 Week to 3 Months. Pediatrics 2012;129:e590-6.
- Bonsu B, Harper M. Identifying Febrile Young s with Bacteriemia: ¿Is the Peripheral White Blood Cell Count an Accurate Screen? Ann Emerg. Med. 2003; 42:216-225.
- Schwartz S, Raveh D, Toker O, Segal G, Godovitch N, Schlesinger Y. A Weeks-by- Weeks análisis of the low-risk criteria for serious bacterial Infection in febrile neonates. Arch. Dis. Child 2009;94(4): 287.
- Bilavsky E, Ashkenazi-Hoffnung L, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Livni G. A search for the "Holy grail" in the evaluation of febrile neonates aged 28 days or less: a prospective study. Scand J Infect Dis.2011;43(4):264.
- Esposito S, Rinaldi VE, Argentiero A, et al. Approach to Neonates and Young Infants With fever Without a Source. Who Are at Risk for Severe Bacterial Infection. Mediators Inflamm 2018, V2018, ID 4869329, pages 1-11.
- Baker D, Bell L. Unpredictability of Serious Bacterial Illness in Febrile Infants from Birth to 1 months of Age. Arch. Pediatr Adolesc. Med. 1999; 153: 508-11.
- Kadish H, Loveridge B, Tobey J, Bolte R, Cornell H. Applying Outpatient Pediatric Protocols in febrile Infants 1-28 days of Age: ¿can the Threshold Be Lowered? Clin. Pediatr. 2000;39:81-8.
- Bhattacharjee I. Reliability of low risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. An analysis. Pediatr Infect Dis 2012;4:156-9.
- Chiu CH, Lin T Y. Aplicación de los criterios de Rochester en neonatos febriles. Pediatr Infect Dis J 1998;17:267-9.
- Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Identificación de febrile neonates unlikely to have bacterial infection. Pediatr Infect Dis J 1997;16(1):59-63.
- Baraff L. Management of febrile neonates: ¿What to do with low risk infants? Pediatr. Infect Dis 1994;13:943-5.
- Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Application of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infection. Pediatr Infect Dis J. 1994;13(11):946-9.
- Ferrera P, Bartfield J, Snyder H. Neonatal Fever: Utility of the Rochester Criteria in Determining Low Risk for serious Bacterial Infections. Am J Emerg med 1997;15:299-302.
- Gómez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the management of Young Febrile Infant. Pediatrics 2016; 138(2):1-10.
- Marom R, Sakran W, Antonelli J, et al. Quick identification of febrile neonates With low risk for serious bacterial Infection: an observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(1): F15-8.
- Kupperman N, Walton E. Inmature Neutrophils in the Blood Smears of Young febrile Children. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:261-6.
- Brown L, Shaw T,Wittlake W. ¿Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? Emerg med J 2005;22:256-9.
- Cuello García C, Tamez Gómez I, Valdez Ceballos J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. An Pediatr (Barc) 2008;68(2):103-9.
- Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting Severe Bacterial Infection in Well-Appearing Febrile Neonates: Laboratory Markers Accuracy and Duration of Fever. Pediatr Infect Dis.J 2010;29: 227-32.
- Bonsu B, Harper M. Utility of the Peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. Ann Emerg Med.

- 2003;41(2):206-14.
43. Cruz AT, Mahajan P, Bonsu BK, et al. Accuracy of Complete Blood Cell Counts to Identify febrile Infants 60 Days or Younger With Invasive Bacterial Infections. *Jama Pediatr.* 2017; 171 (11): 1-8
44. García-Prats, Cooper T, Schneider V, Stager Ch, Hansen T. Rapid Detection of Microorganisms in Blood Cultures of newborn Infants Utilizing an Automated Blood Culture System. *Pediatr.* 2000; 105 (3):523-7.
45. Jacquot A, Labaune JM, Baum TP, Putet G, Picaud JC. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch.Dis Child Fetal neonatal.* 2009;94:F345-8.
46. Mahajan P, Kupperman N, Mejias A, et al. Association of RNA Biosignature With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA* 2016;316: 846-57.

Necesidades educativas de padres de niños hemofílicos: Una aproximación hacia el cuidado integral

Educational needs of parents of hemophiliac children: An approach to comprehensive care

Carolina Zapata A.^{1a}, Alejandra-Ximena Araya^{2b}

^aEnfermera. Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile

^bEnfermera Matrona. Facultad de Enfermería, Universidad Andres Bello. Santiago, Chile

Recibido: 6 de febrero de 2019; Aceptado: 29 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La evidencia científica refuerza que en países donde se han implementado intervenciones educativas para padres de niños y adolescente hemofílicos se ha observado una considerable mejoría en la calidad de vida y cuidados de los padres a sus hijos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta a conocer las necesidades educativas de los padres de niños y adolescente hemofílicos, en relación con contenidos, personas, lugar, metodología y momento de la enfermedad.

Resumen

En Chile la hemofilia fue incorporada al Sistema de Garantías Explícitas en Salud, garantizando acceso a tratamiento y protección financiera a estos enfermos. Para apoyar a los pacientes y su núcleo familiar se han propuesto programas educativos que se centran en el manejo de las posibles complicaciones de la patología, primeros auxilios y profilaxis, pero no existen instancias educativas centradas en las necesidades de los pacientes. **Objetivo:** Conocer las necesidades educativas de los padres de niños y adolescente hemofílicos, en relación con contenidos, personas, lugar, metodología y momento de la enfermedad. **Sujetos y Método:** Estudio cualitativo descriptivo a 15 padres de niños hemofílicos en control ambulatorio. Para la recolección de datos se utilizó una entrevista semi-estructurada con cinco preguntas abiertas, orientadas a la búsqueda de las necesidades educativas: qué (contenidos), cómo (metodología), cuándo (momento), quién (persona) y dónde (lugar) es necesario realizar una educación. Para el análisis de los datos se utilizó la técnica de análisis de contenido de Berelson. Para asegurar la validez científica de los resultados cualitativos se utilizaron los criterios de rigor metodológico de Guba y Lincoln. **Resultados:** Las necesidades educativas más frecuentemente expresadas por los padres contemplan contenidos como entrenamiento en venopunción, prevención de lesiones, aspectos fisiopatológicos de la enfermedad, entre otros; con metodología desarrollada en talleres

Palabras clave:

Educación en Salud;
Hemofilia A;
Hemofilia B;
Automanejo

Correspondencia:
Carolina Zapata
carolinazap@gmail.com

grupales y guiados por un par; en un lugar cómodo y familiar; en tres momentos del desarrollo de la enfermedad (diagnóstico, eventos de sangrado, desarrollo de actividades autónomas) y otorgada por profesionales y pares. **Conclusión:** El conocimiento de las necesidades educativas es el punto de partida para la creación de un programa educativo que oriente el cuidado integral niños hemofílicos y sus padres.

Abstract

In Chile, hemophilia was incorporated into the System of Explicit Health Guarantees (GES), which ensures access to treatment and financial protection for these patients. To support patients and their families, educational programs have been proposed that focus on managing possible complications of the pathology, first aid, and prophylaxis, however, there are no educational instances focused on the needs of the patients. **Objective:** To know the educational needs of parents with hemophilic children and adolescents regarding contents, people, place, methodology, and stage of the illness. **Subjects and Method:** Descriptive qualitative study of 15 parents with hemophilic children in outpatient care. For the data collection, we used a semi-structured interview with five open questions, aimed at the search for educational needs such as what (contents), how (methodology), when (moment), who (person), and where (place) is education needed. For data analysis, we used the Berelson's content analysis technique. To guarantee the scientific validity of the qualitative results, the methodological rigor criteria of Guba and Lincoln were used. **Results:** The most frequent educational needs reported by parents include content such as venipuncture training, injury prevention, pathophysiological aspects of the disease, among others; with methodology developed in group workshops and guided by a peer; in a comfortable and familiar place; in three stages of the disease's development (diagnosis, bleeding events, and development of autonomous activities), and provided by professionals and peers. **Conclusion.** Knowledge of educational needs is the basis for the creation of an educational program that guides the comprehensive care of hemophilic children and their parents.

Keywords:

Health Education;
Hemophilia A;
Hemophilia B;
Self-Management

Introducción

En Chile, la hemofilia ha sido reconocida como un problema de salud pública debido al elevado costo de su tratamiento y al impacto que tienen sus complicaciones en la calidad de vida de las personas afectadas. De esta forma, la hemofilia fue incorporada en la primera serie de patologías del sistema Garantías Explícitas en Salud (GES), otorgando las garantías a los pacientes para acceder tanto a un diagnóstico y tratamiento oportuno como a la protección financiera necesaria para sobrellevar la enfermedad¹.

Como toda enfermedad crónica, la hemofilia precisa de entregar contenidos educativos a los pacientes y su grupo familiar con el propósito de fomentar un adecuado afrontamiento de la enfermedad, adaptarse a los cambios en el estilo de vida y finalmente promover la autoconfianza en el grupo familiar que asegure el cuidado integral de los niños con hemofilia². La evidencia científica refuerza la necesidad de educar a los padres de niños con esta condición de salud. En países donde se han implementado intervenciones educativas se ha observado una considerable mejoría en la gestión de los episodios de sangrado por parte de los padres^{3,4}.

En Chile se han propuesto programas educativos que se centran en el manejo de las posibles complica-

ciones de la patología, primeros auxilios frente a traumatismos leves e importancia de la profilaxis⁵, pero no existen instancias educativas centradas en las necesidades educativas de los padres de niños hemofílicos. El objetivo de este estudio fue conocer las necesidades educativas de los padres de niños y adolescentes hemofílicos, en relación con: contenidos, personas, lugar, metodología y momento de la enfermedad.

Sujetos y Método

Estudio cualitativo descriptivo⁶; se realizó un muestreo de 15 padres (padre y/o madre) de niños hemofílicos menores de 18 años que se encontraban en control en un policlínico de especialidad en Santiago de Chile, logrando saturación de los resultados.

Se invitaron a participar a todos los padres y/o madres de niños menores de 18 años con hemofilia severa, moderada o leve que se encontraban en control en el policlínico de hemostasia del Centro de Especialidades de Santiago, excluyendo a aquellos que estuvieran con alguna complicación aguda como hemartrosis, hemorragia intracerebral y hematomas musculares al momento de recolección de los datos, ya que la situación de agudización de la condición de salud puede

producir sesgos en la información obtenida, pues las necesidades percibidas tienden a centrarse en la situación actual.

La recolección de datos se realizó entre diciembre de 2017 y mayo de 2018. Los posibles participantes fueron contactados telefónicamente para invitarlos a participar del estudio por la investigadora del proyecto. Para la recolección de datos se utilizó una entrevista semi-estructurada con cinco preguntas abiertas que constituyeron una guía que permitió profundizar en las necesidades educativas de los padres de niños con hemofilia. Las preguntas realizadas están orientadas a la búsqueda de las necesidades educativas donde se investiga mediante la respuesta a cinco preguntas; qué (contenidos), cómo (metodología), cuándo (momento), quién (persona) y dónde (lugar) es necesario realizar una educación tal como se explicita en la tabla 1. La guía de entrevista fue revisada por una hematóloga, una enfermera clínica, una enfermera-matrona especialista en metodología cualitativa y una madre de hijo con hemofilia de forma de asegurar tanto el entendimiento de la guía de preguntas como que estuvieran todos los aspectos mencionados en la tabla 1. Cada una de las entrevistas con los participantes de este estudio duraron en promedio 30 minutos y fueron grabadas para posteriormente ser transcritas de manera textual.

Para el análisis de los datos se utilizó la técnica de análisis de contenido de Berelson, teniendo como objetivo inicial la interpretación del fenómeno en estudio⁷. Con este objetivo, se eligió la transcripción de la entrevista como unidad de análisis, interpretando los relatos de los padres de niños hemofílicos basado en categorías predefinidas que tenían relación con las necesidades educativas (contenidos, personas, lugar, metodología y en qué momento de la enfermedad) que permitían dar respuesta a las dimensiones generales establecidas en los objetivos de la investigación. Dos investigadores, en forma independiente, realizaron el análisis de cada una de las entrevistas. Primero se hizo una lectura de las entrevistas sin interpretarlas; luego se realizó una segunda lectura identificando dimensiones predefinidas; y finalmente, se realizó una tercera lectura de cada una de las entrevistas para corroborar las dimensiones identificadas. El proceso finalizó cuando ocurrió la saturación de datos, entendiendo ésta como el punto en el cual entrevistas adicionales no dieron cuenta de nuevos elementos para dar respuesta a los objetivos planteados⁷. Luego cada investigador propuso su análisis y en reunión de equipo se llegó a un consenso de los resultados encontrados. Se realizó una devolución de los resultados a los participantes de este estudio para corroborar la veracidad del análisis de los datos obteniendo concordancia en las dimensiones entre lo identificado por el equipo de investigación y los participantes de este estudio.

Tabla 1. Guía de entrevista semi-estructurada

Qué

¿Qué aspectos de la hemofilia considera usted necesario conocer para brindar un cuidado integral a su hijo en el hogar?

Cómo

Si el sistema de salud proporcionara educación específica a los padres sobre el cuidado de un niño hemofílico, ¿Qué metodología es para usted la más apropiada para realizar dicha educación?

Cuándo

De acuerdo a su experiencia, ¿En qué momentos ha sentido necesario recibir educación precisa sobre la condición de salud de su hijo?

Persona

¿Quién es para usted la persona más indicada para dar educación a los padres sobre el cuidado integral de un niño hemofílico?

Lugar

¿En qué lugar le resultaría cómodo asistir para recibir educación relacionada con los cuidados que la condición de salud de su hijo requiere?

Para asegurar la validez científica de los resultados cualitativos se utilizaron los criterios de rigor metodológico de Guba y Lincoln⁸. La credibilidad se logró tras realizar la devolución de las categorías y dimensiones a los participantes, quienes se sintieron reflejados con los hallazgos. La confiabilidad se logró tras la realización de las reuniones de consenso y el uso de narrativas descriptivas de los relatos de los participantes. La confirmabilidad, a través de una descripción detallada de la investigación en un informe y la transferibilidad se obtuvo a través de la validación de los hallazgos por expertos.

Para resguardar el cumplimiento de los aspectos éticos de la presente investigación se utilizaron los siete aspectos de Emmanuel⁹ y se obtuvo la aprobación del Comité de Evaluación Ético-Científico de la Universidad Andrés Bello y de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Cada uno de los participantes firmó el consentimiento informado antes de enrolarse en el estudio.

Resultados

Con relación a la muestra en estudio, se entrevistaron 9 madres y 6 padres de hijos con hemofilia menores de 18 años, todos ellos tenían estudios universitarios y/o técnicos. En relación a las características de la enfermedad de sus hijos, la mayoría tenía hemofilia tipo A/severa (n = 11), seguida por B/severa (n = 2) y B/moderada (n = 2). La mayoría reporta tener bajo nivel de sangrado (n = 9), seguido de moderado (n = 5) y el resto bajo; 9 de ellos están con tratamiento profiláctico, mientras que el resto no o en caso de ser necesario.

Tabla 2. Temáticas identificadas sobre las necesidades educativas de padres de niños con hemofilia

Necesidades Educativas	
Contenidos (qué)	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación y administración del factor deficiente • Acciones de prevención de lesiones o sangrado • Acciones a realizar ante golpes o caídas • Aspectos fisiopatológicos de la enfermedad
Metodología (cómo)	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo didáctico • Talleres grupales
Momentos (cuándo)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico • Comienzo de actividades autónomas
Persona (quién)	<ul style="list-style-type: none"> • Persona con experiencia de vivir con hemofilia • Profesional de salud
Lugar (dónde)	<ul style="list-style-type: none"> • Lugar cómodo y familiar

En la tabla 2 se expone un resumen de las necesidades educativas que los padres de niños con hemofilia manifestaron. A continuación, se presentará el detalle de los contenidos, metodología, momentos, personas y lugar, que los padres refirieron como fundamentales para brindar un cuidado integral a sus hijos en el hogar.

Necesidades educativas en relación con los contenidos

Preparación y administración del factor deficiente

Para los padres de niños hemofílicos es fundamental tener conocimientos sobre la administración endovenosa del factor de la coagulación deficiente, Factor VIII para la hemofilia A y Factor IX para la hemofilia B. Algunos de los relatos que evidencian este contenido se presentan a continuación.

“... todas las mamás deben saber puncionar a los niños, las inyecciones intravenosas son complejas y da susto, pero esto crea también una autonomía de las mamás con los niños, una autonomía del hospital, de la clínica... yo creo que fundamental es que las mamás sepan venopuncionar a sus hijos”. (MAMA01: L150-166).

Acciones de prevención de lesiones o sangrado

Los padres las identifican como las actividades o precauciones que deben aprender a realizar, o que algunos de ellos tomaron, para disminuir el riesgo de producir lesiones que pueden provocar sangrado agudo o espontáneo, especialmente articular y muscular en sus hijos hemofílicos, dentro de las cuales se en-

cuentran proteger las articulaciones, proteger los muebles, utilización de casco, entre otros.

“... me gustaría que alguien me explique las precauciones para que el niño en la casa no tenga algún evento de sangrado, porque por ejemplo le puede ocurrir algo en el dormitorio y no te das cuenta hasta que empieza a... empieza a tener problemas ...” (PAPA04: L64-72).

Acciones a realizar ante golpes o caídas

Actividades inmediatas o mediatas que deben realizar los padres ante un golpe o caída que pueda provocar un evento de sangrado interno o externo en su hijo hemofílico. Como por ejemplo aplicar hielo o administrar el factor lo más precozmente posible.

“... cuáles son las primeras reacciones que uno debe tener [después de una caída], primero el hielo para poder parar el sangrado, después calor se puede decir para dilatar la coagulación...” (PAPA06: L63-65).

Conocimiento de aspectos fisiopatológicos de la enfermedad

Información que los padres de niños hemofílicos necesitan conocer y comprender respecto a qué es la hemofilia y la coagulación, cómo se trata, cuáles son las consecuencias y las lesiones graves que puede sufrir un hijo con esta condición de salud.

“... nosotros necesitábamos saber en qué estábamos... ¿qué era la hemofilia?... necesitábamos saber de qué se trataba la enfermedad, que significaba, como podía afectar en el futuro la hemofilia... qué significaba que los niños sangraran, qué era una profilaxis, que era que tuvieran un evento, como estas grandes cosas eran lo que nosotros necesitábamos saber...” (MAMA07: L176-181, L183-185).

Necesidades educativas en relación a la metodología

Tiene relación con la forma en que los padres de niños hemofílicos consideran sería la óptima para desarrollar los contenidos educativos, el método que les otorgaría mayor utilidad para recibir los contenidos que ellos mencionan como necesarios para brindar un cuidado integral en el hogar.

Desarrollo didáctico

Se refiere a recibir los contenidos a través de ejemplos, del traspaso de experiencias similares, a la realización de sesiones donde los padres ejecuten actividades de prevención de lesiones, preparen el medicamento, practiquen la punción venosa y administración del factor liofilizado.

“... entonces enseñar más en la práctica, más con ejemplos de manera que ellas puedan hacer que

aprendan... enseñar a puncionar, que ellas aprendan a puncionar a los niños... que aprendan a hacerle todo, sus curaciones para que para que ellas mismas puedan ser más independientes del hospital". (MAMA01: L369-373).

Charlas o talleres grupales

Sesiones grupales que permitan compartir la experiencia de vivir con un hijo hemofílico, donde madres, padres o personas que han vivido la hemofilia puedan enseñar y traspasar los conocimientos significativos en cada etapa de los niños.

"me gustaría que hubiese un grupo, que fuéramos un grupo de papás de niños con hemofilia, que nos educáramos juntos... de repente más que alguien te eduque, nos tendríamos que educar entre nosotros" (MAMA03: L82-85).

Necesidades educativas con relación al momento de la enfermedad

Diagnóstico

Corresponde al momento en el cual recibieron el diagnóstico de hemofilia de sus hijos, o en el caso de las madres que conocen su condición de portadora, corresponde al momento del nacimiento de sus hijos.

"cuando recién supe... me hubiese encantado que en ese momento alguien nos recogiera... en vez de nosotros buscar este video, nos recogiera, nos sentara y nos hablara..." (MAMA07: L296-300).

Eventos de sangrado

Instancias en la vida de niños hemofílicos en las que han presentado episodios agudos de sangrado espontáneo como hemartrosis o hematomas musculares, lo cual es frecuente en las condiciones severas, o producidos por algún golpe o caída en condiciones severas, moderadas o leve.

"Cuando ha tenido golpes, cuando le han ocurrido eventos (de sangrado) uno no sabe cómo reaccionar, uno se nubla, es en los momentos en que mi hijo ha tenido eventos que es como que he necesitado..." (PAPA05: L64-69).

Comienzo de las actividades autónomas

Momentos en los cuales los niños comienzan a realizar actividades por sí solos y a interactuar con otras personas y en lugares distintos a su hogar que los hace estar más expuestos a traumatismos de distinta gravedad.

"...una de las etapas más difíciles fue cuando aprendieron a caminar... fue la más compleja, porque es ahí cuando ellos quieren lanzarse a la vida... por-

que tienes que andar agachada con ellos protegiéndolo... a pesar que los muebles eran blanditos, no tenían cosas que se pudieran pegar ... fue la etapa más difícil y cuando los dos han tenido problema de sangrado" (MAMA01: L61-71).

Necesidades educativas en relación a la persona

Persona que tenga la experiencia de vivir con la condición de salud

Los padres destacan la importancia de que sea un par quien participe en la educación, pues consideran que vivir la experiencia de la hemofilia de manera cercana les permite traspasar mejor los conocimientos a otros.

"Los papás... otros papás o adultos hemofílicos y bueno evidentemente guiados por personas profesionales... porque creo que ellos han aprendido sus limitaciones... bueno creo que siempre la experiencia es la más sabia de todas" (MAMA04: L396-404).

Profesional de salud

Los padres destacan el rol que cumple tanto el profesional médico como de enfermería para guiar, entrenar y educar en aspectos teóricos y de habilidades como la venopunción.

"yo creo que los especialistas en la hemofilia, por ejemplo, en el tema propio de vacuna yo creo que la enfermera en este caso que sí tienen la experiencia más en los niños y con respecto a la hemofilia en general, yo creo que deberían ser por ejemplo las mismas doctoras que están con nosotros en todo este tiempo, quienes pueden especializarnos día a día con la hemofilia..." (PAPA05: L86-92).

Necesidades educativas en relación al lugar

Lugar cómodo y familiar

Las características del lugar donde realizar la intervención educativa, los padres destacan como únicos aspectos: que el lugar sea cómodo y familiar. Dentro de la descripción de "cómodo y familiar" señalan que este lugar idealmente cercano al domicilio de los participantes, de acceso fácil y conocido por los padres, que brinde confianza y posibilidad de crear un ambiente de relax a los participantes.

"...ósea la idea es que sea un lugar cómodo donde podamos estar tranquilas, conversar acerca del tema, quizás en una casa sea más fácil por un tema de estar más en confianza que de repente uno se pone como súper sensible con el tema de la enfermedad". (MAMA01: L477-481).

Discusión

Dentro de las características sociodemográficas de los participantes de esta investigación, destaca el elevado nivel educacional de los padres, donde la totalidad tenían estudios de nivel técnico profesional y superior. Este resultado contrasta con lo encontrado en la literatura en la cual las características de ocupación y educacionales son menores a lo reportado en este artículo¹⁰. En cuanto a la condición de salud de los niños, el 75% es portador de hemofilia A y el 25% restante de hemofilia B, mientras que en el grupo total prevalecía la condición severa. Lo anterior se asimila a lo descrito por estudios de prevalencia nacionales e internacionales, en donde la hemofilia A posee una frecuencia considerablemente mayor a la hemofilia B¹¹⁻¹³.

Los participantes describieron las necesidades educativas a través de cinco parámetros; en relación a los contenidos, las temáticas educativas que más destacaron en sus relatos fueron la preparación y administración de los concentrados liofilizados, medidas para prevenir episodios de sangrado, acciones a realizar ante eventos hemorrágicos y aspectos fisiopatológicos de la enfermedad, aspectos que concuerdan con los elementos mencionados en la literatura¹¹⁻¹⁷. Cabe destacar que algunos de estos aspectos señalados anteriormente, como administración de medicamentos, se relacionan a la seguridad que los padres pueden desarrollar en cuanto a cuidar de la mejor forma posible a sus hijos en el hogar, evitando acudir a servicios de salud por prestaciones que ellos pueden aprender y hacer desde sus casas. Este aspecto no solo les da confianza a los padres, sino que también se les transmite seguridad a los niños contribuyendo a su normal desarrollo.

En relación a la metodología, los padres expresan la organización en talleres grupales con un componente didáctico, de manera que puedan compartir experiencias con otras personas y adquirir las habilidades que ellos consideran necesarias para cuidar a sus hijos en el hogar. Este hallazgo coincide con otras investigaciones que muestran que el apoyo social que se logra en la relación con pares es un aspecto importante para los padres^{13,14}. Cabe destacar que la posibilidad de intercambiar experiencia con otros padres de niños con hemofilia se transforma en una de las principales fortalezas de la metodología grupal.

Para los padres resulta ser motivador la percepción de apoyo de otros padres que tengan la experiencia de vivir con la condición de salud. Esta identificación hace este tipo de metodología, educación de pares, pueda tener un efecto motivador a considerar al momento de entregar contenidos educativos a esta población. La literatura señala la motivación de educación de pares puede deberse a que los padres se sienten más libres de compartir su experiencia de vida con otros padres que

han vivido su misma experiencia y así establecer una red apoyo¹⁵.

Con respecto al momento más adecuado para educar, los padres mencionan que el diagnóstico y el inicio de actividades autónomas son los episodios de mayor demanda educativa. No existe mucha evidencia científica en este tipo de enfermedad que permita comparar nuestros resultados; sin embargo, educación de pacientes con otras enfermedades crónicas demuestran que las etapas de mayor necesidad educativa se encuentran alrededor del diagnóstico, en etapas claves del tratamiento o con las necesidades emergentes de los usuarios¹⁸.

En relación con las personas, los padres identifican a otro padre como alguien idóneo para entregar contenidos educativos, desde la perspectiva de la vivencia de la enfermedad, para el cuidado en el hogar y que complementan los contenidos educativos entregados por los profesionales. La necesidad de identificación de los padres con otros padres que han pasado por las etapas que ellos están viviendo les da tranquilidad para afrontar de mejor manera la condición de sus hijos¹⁵. Un hallazgo de este estudio es el reconocimiento de la educación por profesionales de la salud que hacen los padres de este estudio. Una explicación para lo anterior es que los profesionales médicos y de enfermería, hacen una labor educativa ampliamente reconocida por los padres de hijos con hemofilia identificándole como una fuente confiable y cercana de entrega de información sobre el cuidado de sus hijos en el hogar.

Con respecto al lugar, se identificaron características del mismo, donde la comodidad y el sentido de privacidad fueron dos características importantes identificadas por los padres de este estudio. La comodidad y familiaridad son aspectos importantes a considerar al momento de entregar información relativa al cuidado de sus hijos en casa. No existe mucha evidencia científica que permita comparar nuestros resultados; sin embargo, educación de pacientes con otras enfermedades crónicas demuestran que las personas necesitan un espacio de confianza para discutir su experiencia¹⁸.

En conclusión, los resultados de este estudio enfatizan la importancia de incorporar los aspectos anteriormente señalados en la orientación para brindar un cuidado integral a sus hijos en el hogar.

Una de las limitaciones de este estudio es que sus resultados no son representativos del espectro socioeconómico de madres y padres con hijos con hemofilia, por lo que futuros estudios debieran abordar padres y madres en vulnerabilidad social. Sin embargo, es el primer trabajo en Chile que permite describir las necesidades de los padres de niños con hemofilia en un centro de derivación nacional.

Los resultados de este estudio entregan las bases para el desarrollo de un programa educativo dirigido a

padres o cuidadores de niños hemofílicos. Se hace necesario realizar estudios de investigación que puedan desarrollar una intervención educativa ad-hoc a las necesidades detectadas que luego de su implementación, se podrían realizar estudios que permita medir el impacto de este programa educativo, basado en las necesidades descritas por los padres y madres, con el propósito de mejorar la calidad de vida de padres y niños con hemofilia.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- MINSAL. Guía Clínica Hemofilia. 2013. <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/hemofilia.pdf>.
- Furmedge J, Lima S, Monagle P, Barnes C, Newall F. 'I don't want to hurt him.' Parents' experiences of learning to administer clotting factor to their child. *Haemophilia*. 2013; 19: 206-11.
- Perrin J, MacLean W, Janco R, Gortmaker S. Stress and incidence of bleeding in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr* 1996; 128:82-8.
- Kang H, Kim W, Jeong Y, Kim Y, Yoo K. Effect of a self-help program for mothers of hemophilic children in Korea. *Haemophilia*. 2012; 18: 892-7.
- Sociedad Chilena de la Hemofilia. Hemofilia en Chile. 2017. <http://hemofiliaenchile.cl/todo-sobre-la-hemofilia-y-mas/>
- Hernandez R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 6ª ed 2014. Ed. Mc Graw Hill. México pp 366-94.
- Salgado A. Investigación cualitativa: diseños, evaluación del rigor metodológico y retos. *Liberabit* 2007; 13:71-8.
- Guba E, Lincoln Y. Competing paradigm in qualitative research. En: Denzin N, Lincoln Y. *Hand book of qualitative research*. Thousand Oask: Sage Publication; 1994;105-7.
- Emmanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11.
- Ergün S, Sülü E., Basbakkal Z. Supporting the need for home care by mothers of children with hemophilia. *Hom Heal Care Nurse* 2011;29:530-8.
- Cervera A. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. *Pediatr Integral* 2012;16:387-98.
- Bolton-Maggs P, Pasi K. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2013; 361:1801-9.
- Federación Mundial de la Hemofilia. Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 2012. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1514.pdf>
- Phadnis S, Kar A. The impact of a haemophilia education intervention on the knowledge and health related quality of life of parents of Indian children with haemophilia. *Haemophilia* 2016;1-7.
- Schrijvers L, Schuurmans M, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*; 2016;1-8.
- Miller K, Guelcher C, Taylor A. Haemophilia A: patients' knowledge level of treatment and sources of treatment-related information. *Haemophilia* 2009; 15:73-7.
- Dutheil S, Rice J, Merrit D, Kuebler J. Parents empowering parents (PEP) program: understanding its impact on the bleeding disorders community. *Haemophilia* 2011;17:e895-900.
- Araya AX, Carrasco P, Loayza C, Fernández AM, Pérez CM, Lasso M. Necesidades educativas de un grupo de personas viviendo con VIH: diagnóstico basado en la perspectiva de los usuarios y de los profesionales que los atienden. *Rev Med Chile* 2013;5:582-8.

Prevalencia de asma y factores de riesgo asociados en escolares provenientes de una zona de pueblos indígenas

Prevalence of asthma and associated risk factors in schoolchildren from an area of indigenous population

Myriam Betancourt A.^a, Juan Andrés Navarro R.^a, Juan José Orellana C.^b, Sayen Huaiquilaf J.^c,
Mónica Andrea Velásquez Z.^d, Ricardo Sorensen D.^{a,e}, Rossana Acuña G.^a, Jaime Inostroza S.^f

^aDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile

^bDepartamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera Temuco, Chile

^cKinesióloga. Departamento Pediatría y Cirugía Infantil. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile

^dFonoaudióloga. Departamento Especialidades Médicas. Facultad de Medicina Universidad de la Frontera. Temuco, Chile

^eLouisiana State University Health Science Center, New Orleans

^fQuímico Farmacéutico. Centro Jeffrey Modell para diagnóstico e Investigación de Inmunodeficiencias primarias. Centro excelencia en Medicina traslacional, Facultad de Medicina Universidad de la Frontera. Servicio de Laboratorio, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena Temuco, Chile

Recibido: 26 de septiembre de 2020; Aceptado: 9 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Estudios nacionales cifran su prevalencia en un 10,2 a un 14,9%. Estos reportes no incluyen niños de la región de la Araucanía.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Primer estudio de prevalencia de asma realizado en la región de la Araucanía la que cuenta con presencia importante de pertenencia a pueblos originarios así como altos niveles de contaminación debido al uso de leña como principal método de calefacción.

Resumen

La prevalencia de asma en Chile es de un 10,2 a un 14,9%. En estudios previos no se ha incluido la Región de la Araucanía. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de asma en la población escolar de la Región de La Araucanía. **Sujetos y Método:** Se utilizó cuestionario ISAAC para síntomas de asma además de un cuestionario para registro de datos sociodemográficos, pertenencia a etnia mapuche, tipo de calefacción, exposición a contaminantes intradomiciliarios y antecedentes familiares. Se utilizó el Modelo de Regresión Binomial para evaluar el efecto de cada una de las diferentes variables de interés, ajustando por grupos de edad (6-7 y 13-14 años). También el modelo evaluó la interacción aditiva entre dichas variables y la edad. **Resultados:** Se aplicaron 823 encuestas, siendo la prevalencia de asma de un 14,2% en el grupo de 6-7 años y de un 23,2% en el grupo de 13-14 años. El 43,7% se

Palabras clave:
Asma Bronquial;
Escolares;
Contaminación Ambiental;
Araucanía;
Mapuche

Correspondencia:
Juan Andrés Navarro R.
dr.janavarro@gmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediatr. 2021;92(2):226-233. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.1371

declara perteneciente a etnia mapuche, 32,9% vive en zonas rurales y 81,4% utiliza leña como método de calefacción. Se realizó análisis con modelo de regresión binomial donde para el grupo total estudiado, el vivir en comuna costera se asoció de forma significativa a menor prevalencia de asma (-13,2 pp [IC: -17,7 a -8,6]. El antecedente de madre asmática se asoció significativamente a mayor prevalencia de asma (17,9pp [IC: 2,7 a 33,1]. El vivir en zona rural, la pertenencia a etnia mapuche ni el tipo de calefacción utilizado mostraron diferencias estadísticamente significativa (p 0,18, p 0,609 y p 0,480 respectivamente). **Conclusión:** En escolares de 13-14 años de la Araucanía, existe una mayor prevalencia de asma. Se observa una asociación con asma en la madre (y este aumento no está asociado a vivir en zona rural, pertenencia a etnia mapuche ni tipo de calefacción.

Abstract

The prevalence of asthma in Chile ranges from 10.2 to 14.9%. In previous studies, the Araucanía Region has not been included. **Objective:** To determine the prevalence of asthma in the school population of the Araucanía Region. **Subjects and Method:** The ISAAC questionnaires were used for asthma symptoms in addition to a questionnaire for recording sociodemographic data, belonging to the Mapuche ethnicity, type of heating, exposure to indoor air pollution, and family history. The Binomial Regression Model was used to evaluate the effect of each of the different variables of interest, adjusting by age groups (6-7 and 13-14 years). The model also evaluated the additive interaction between these variables and age. **Results:** 823 surveys were applied, where the prevalence of asthma was 14.2% and 23.2% in the 6-7 year old group and the 13-14 year old group, respectively. 43.7% declare to be Mapuche, 32.9% live in rural areas, and 81.4% use firewood as a heating method. Through binomial regression model analysis, where for the study group, living in the coastal commune was significantly associated with a lower prevalence of asthma (-13.2% [CI: -17.7 to -8.6]. The history of an asthmatic mother was significantly associated with a higher prevalence of asthma (17.9% [CI: 2.7 to 33.1]. Living in a rural area, to be Mapuche or the type of heating used, showed differences statistically significant (p 0.18, p 0.609 and p 0.480, respectively) **Conclusion:** 13-14 year-olds school children in the Araucanía Region presented a higher prevalence of asthma. There was an association with asthma in the mother where this increase is not associated with living in a rural area, to be Mapuche or type of heating.

Keywords:

Bronchial asthma;
Araucanía;
Air Pollution;
Schoolers;
Mapuche

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia y es la principal causa de ausentismo escolar. El diagnóstico de asma es clínico y se caracteriza por una obstrucción bronquial variable, reversible total o parcial con el uso del broncodilatador¹. El reconocimiento de fenotipos permitirá establecer características funcionales y pronósticas así como la indicación de terapia personalizada². Existe evidencia que sugiere que las exposiciones encontradas en ambientes interiores son factores importantes en el desarrollo y exacerbación del asma³. Factores ambientales desencadenantes de asma son la precariedad de las viviendas, humedad, mala ventilación y hacinamiento, condiciones que son comunes en las viviendas presentes en zonas de bajo ingreso y en condiciones de vulnerabilidad⁴⁻⁷. La Red Global de Asma (GAN), establecida en 2012, dio continuidad al Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC)⁸, donde reportó que la prevalencia (de los síntomas del) asma estaba aumentando en muchos lugares, especialmen-

te en los países de ingresos bajos y medianos donde la gravedad también era alta⁹. En Bolivia, Solís¹⁰ reporta una prevalencia de asma de 7,3% en los participantes de sectores urbanos y el 3,9% en los rurales, concluyendo la importancia de evaluar el papel de los factores ambientales en el desarrollo de asma y alergias. En Brasil en el año 2010 se realizó un estudio de prevalencia de Asma en una población de 3.216 escolares evidenciando que el asma es una enfermedad de alta prevalencia que debe ser encarada como un problema de Salud Pública¹¹. El estudio de Quadros et al.¹², realizado la ciudad de Minas Gerais en Brasil, reporta distintas prevalencias según el grado de severidad de asma, siendo de 4,8% para aquellos casos donde se informaron más de cuatro episodios de asma al año y de 4,2% para la prevalencia de asma diagnosticada clínicamente. En Perú, Martín M et al.¹³, en el año 2017, se reporta una prevalencia de asma de 16,7%, de los cuales sólo el 52,5% de los niños con asma se encuentran con control médico, demostrando así la limitada disponibilidad de medicamentos y accesos a servicios médicos.

En Chile los resultados del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la niñez (ISAAC) realizado por Mallol en el año 2007¹⁴ muestran una prevalencia entre 15% a 18% de asma en escolares con edades entre los 6 y 7 años. En escolares con edades entre los 13 y 14 años reporta una prevalencia de 9,8% al 15,5%. Estos resultados se desprenden del análisis de datos recolectados en 3 regiones específicas de Chile (sur de Santiago, Valdivia y Punta Arenas) que, si bien cuentan con un tamaño de muestra importante, no permite dimensionar las características particulares de otras poblaciones del país¹⁵. En este estudio no se encuentre incluida la región de La Araucanía ni la etnia mapuche. Así mismo, se demuestra que la prevalencia de asma evaluada mediante el cuestionario, aumentó notoriamente en los adolescentes chilenos en los últimos 8 años y en el caso del grupo de 6-7 años las cifras en la prevalencia permanecieron sin cambios significativos durante este periodo de tiempo¹⁴. Para la región de la Araucanía no existen datos de prevalencia de asma. Sin embargo, en relación a contaminantes intradomiciliarios un estudio realizado en Jardines infantiles y salas cuna de la ciudad de Temuco y Padre Las Casas identificó los principales contaminantes intradomiciliarios como el cigarrillo (74,6%), carbón (65,3%), polvo (62,2%) y parafina (54,2%), así como contaminantes extradomiciliarios como humo, combustión de vehículo, tierra-polvo y combustión de fábrica¹⁶.

La región de La Araucanía se destaca además por sus características sociodemográficas donde un 23,4% de la población declara pertenecer a la etnia mapuche, con un porcentaje de ruralidad de un 34%. El ingreso per cápita promedio es de \$913.065. El 20,6% de su superficie está dedicada al sector silvoagropecuario, principalmente para plantaciones forestales (64,3%), cereales (18,5%) y plantas forrajeras (con un 9,8%). La tasa de desocupación es de 7,6% en el 2019 (INE).

Datos de la Seremi de medio ambiente en Temuco y padre las casas en el año 2010 informan que un 80% de los hogares usa leña para calefaccionar y/o cocinar lo que significa un consumo anual de 654.000 m³ /año lo que se explica por las bajas temperaturas registradas de marzo a septiembre, menor precio de venta en comparación con otros combustibles, disponibilidad local de leña y arraigo cultural. Esto genera un importante aumento en el material particulado fino PM_{2,5} durante los meses de otoño-invierno. Por lo anterior el año 2015 se elaboró un plan de descontaminación para las comunas de Temuco y Padre Las Casas con el objetivo de mejorar la calidad de la leña utilizada, mejorar los calefactores, mejorar la eficiencia térmica de las viviendas, control de fuentes fijas y móviles, así como la gestión de episodios críticos de contaminación, educación y compensación de emisiones.

Las características distintivas de esta región, reflejadas en el alto porcentaje de población rural¹⁷ y el alto porcentaje de uso de calefacción a leña¹⁸ nos permite plantear la hipótesis que factores étnicos y ambientales pueden tener un efecto importante sobre la prevalencia de asma en la población escolar de la región de La Araucanía. Basado en esta hipótesis, el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de asma en escolares de la Región de La Araucanía y además conocer factores de riesgo para asma en escolares que viven en la Región de La Araucanía, como asma en los padres, escolaridad, factores sociodemográficos, pertenencia a etnia mapuche, lugar de residencia urbano o rural, tipo de calefacción y exposición a humo de tabaco.

Sujetos y Método

Estudio analítico de corte transversal con representación estadística de la población escolar en relación a la prevalencia de síntomas de asma y su comparación entre grupos de riesgo. La población la componen escolares de primero y segundo básico (nivel 1) y octavo básico y primero medio (nivel 2) en la región de La Araucanía durante el otoño e invierno de 2017 y 2018. Para determinar la prevalencia de asma se utilizó el cuestionario del International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), Fase I⁸. Además, se le anexó un cuestionario para registro de datos sociodemográficos, lugar de residencia, pertenencia a etnia mapuche, tipo de calefacción, exposición a contaminantes intradomiciliarios y antecedentes familiares de asma. La población se estratificó por la combinación de tres niveles geográficos (costa, centro y cordillera) y dos provincias que componen la región (Cautín y Malleco). De esta manera se cuenta con 5 estratos, dado que la provincia de Malleco no cuenta con comunas en la zona costera. El muestreo fue aleatorio multietápico donde las unidades muestrales corresponden a comunas, establecimientos educacionales y cursos pertenecientes a cada estrato. Se incluyó la totalidad de escolares de los cursos seleccionados.

La distribución de niños por curso, establecimiento educacional y comunas dentro de cada estrato se dispuso a partir de la base de datos de matrículas 2015 reportadas por el Centro de Estudios, División de Planificación y Presupuesto del Ministerio de Educación. De dicha base, se seleccionan 456 establecimientos que ofrecen 1.490 cursos de los niveles 1, 2 y 8 enseñanza básica y una matrícula total de 39.306 niños. Se seleccionan 169 establecimientos que ofrecen 476 cursos de primero medio y una matrícula total de 15.708. Se registró 108 establecimientos que ofrecen los dos niveles de enseñanza.

Para este estudio, la estimación de tamaño de muestra considera el muestreo por conglomerado, con un efecto de diseño de 1,3, valor asignado por criterio empírico dado que se desconoce el valor del coeficiente de correlación intraclase correspondiente. El tamaño de muestra es 770 escolares (Etapa I), considerando una precisión absoluta en la estimación de síntomas de asma de 4 puntos porcentuales, una prevalencia esperada de 50% (que maximiza el tamaño de muestra) y un nivel de confianza de 95%. Posteriormente se utilizó el Modelo de Regresión Binomial para evaluar el efecto de cada una de las diferentes variables de interés, ajustando por grupos de edad (6-7 y 13-14 años). También el modelo evaluó la interacción aditiva entre dichas variables y la edad. Esto permite evaluar la significancia estadística, de la diferencia en prevalencia de las diferentes variables de interés, ajustadas por grupo etario. Debido al tamaño de muestra, no fue posible ajustar por más de una variable a la vez. Cuando se detectaron diferencias significativas en la prevalencia, estas se expresaron en puntos porcentuales, en forma puntual y por intervalos de confianza.

El muestreo considera una distribución proporcional en todos los niveles de muestreo, seleccionando al azar 10 de las 30 comunas de la región, incluyendo en forma intencionadas las comunas de Temuco y Padre Las Casas, por su importancia relativa de población y características de contaminación. Estas 12 comunas representan el 37,5% de las comunas de la región y concentran el 63,5% de las matrículas de los dos niveles. Se acuerda incluir, en cada comuna seleccionada, al menos un establecimiento con enseñanza básica o media, y al menos un curso por nivel educacional. Los establecimientos educacionales y los cursos fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple en cada nivel.

Se contactó al representante legal de cada establecimiento seleccionado, invitándolo a participar del estudio mediante una carta informativa. Posteriormente se solicitó gestionar el contacto con el o los cursos seleccionados. Solo dos establecimientos no aceptaron participar a pesar de haberlos visitados personalmente, y fueron reemplazado por un establecimiento seleccionando al azar, entre aquellos con similares características de tamaño (oferta de cursos y matrícula).

Las encuestas fueron probadas en los primeros establecimientos muestreados, ajustándolas a la realidad de terreno sin grandes cambios del formato original.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Araucanía Sur y la firma de consentimiento informado de todos los apoderados y el asentimiento por parte de los niños de 8vo y 1ro medio.

En esta primera etapa nos concentramos en estimar la prevalencia y ajustar los instrumentos de registro

para la caracterización de las viviendas. En una segunda etapa, con el fin de correlacionar la prevalencia con los factores de riesgo descritos en la literatura y medidos en este estudio, se planifica ampliar la muestra para conseguir una potencia estadística de por lo menos 80%.

Resultados

Se analizaron 823 encuestas en escolares de la Región de La Araucanía, distribuidos en 10 comunas, pertenecientes a las provincias de Malleco (n: 648) y Cautín (n: 175). Del total de escolares 638 (77,5%) pertenece a comunas de centro, 47 (5,7%) a cordillera y 138 (16,8%) a zona costera. Un 32,9% (n: 271) vive en zonas rurales y un 43,7% se declara perteneciente a la etnia mapuche. El método de calefacción más utilizado fue leña (81,4%). Otras variables analizadas como tabaco intradomiciliario, presencia de mascotas, escolaridad de los padres y antecedentes familiares de asma se detallan en la tabla 1.

La prevalencia de asma fue de un 14,2% en el grupo de 6-7 años y de un 23,2% en el grupo de 13-14 años. En el grupo de 6-7 años un 27,1% presentó tos nocturna y un 13,4% tos con ejercicio. En los de 13-14 años un 26,9% presentó tos nocturna y un 15% tos con ejercicio (tabla 2).

Se realizó análisis con modelo de regresión binomial (tabla 3) que mostró diferencias estadísticamente significativas en las prevalencias entre los grupos de 6-7 años y 13-14 años (9 pp, IC: 3,7 a 14,3), ajustado por cada una de las variables estudiadas. En este análisis para el grupo total estudiado, el vivir en comuna costera se asoció de forma significativa a menor prevalencia de asma (-13,2 pp, IC: -17,7 a -8,6). Por otra parte el antecedente de madre con diagnóstico de asma se asoció de forma estadísticamente significativa a mayor prevalencia de asma en los escolares estudiados (17,9 pp, IC: 2,7 a 33,1). El vivir en zona rural, la pertenencia a etnia mapuche, el tipo de calefacción ni la exposición a tabaco intradomiciliario, mostraron diferencias estadísticamente significativa (p 0,18, p 0,61, p 0,48 y p 0,72 respectivamente).

Discusión

Nuestros resultados muestran una prevalencia de 23,2% de asma en escolares de 13-14 años, mayor a la reportada en el estudio de Mallol, que fue de 14,9% asma en el mismo grupo de escolares. En los estudios de Dirceu Solé¹⁹ y Martín²⁰ no se observó mayor prevalencia en el grupo de 13-14 años. En el modelo de regresión binomial, no se observó asociación de

Tabla 1. Características sociodemográficas según grupo etario. n (%)

Características	Edad niños (años)		Total (n = 823)
	6-7 (n = 417)	13-14 (n = 406)	
Provincia Cautín	390 (93,5)	258 (63,6)	648 (78,7)
Rural	108 (26,0)	163 (40,2)	271 (32,9)
Zona			
Centro	329 (78,9)	309 (76,1)	638 (77,5)
Cordillera	33 (7,9)	14 (3,5)	47 (5,7)
Costa	55 (13,2)	83 (20,4)	138 (16,8)
Pueblo originario Mapuche	178 (42,7)	182 (44,8)	360 (43,7)
Tipo de calefacción			
Leña	328 (78,6)	342 (84,2)	670 (81,4)
Gas	33 (7,9)	8 (2,0)	41 (5,0)
Parafina	11 (2,6)	12 (3,0)	23 (3,0)
Eléctrica /Pellet	35 (8,4)	13 (3,2)	48 (5,8)
Brasero, fogón	6 (1,4)	19 (4,7)	25 (3,0)
Secado de ropa dentro del hogar	179 (42,9)	181 (44,6)	360 (43,7)
Tabaco intradomiciliario	17 (4,1)	82 (20,2)	99 (12,0)
Mascotas dentro de la vivienda	129 (30,9)	254 (62,6)	383 (46,5)
Madre con educación media incompleta	101 (24,2)	234 (57,6)	335 (40,7)
Asma en la madre	27 (6,5)	11 (2,7)	38 (4,6)

Tabla 2. Cuestionario de síntomas de asma en escolares de la Región de La Araucanía. n (%)

Síntomas	Edad niños		Total (n = 823)
	6-7 años	13-14 años	
Sibilancias alguna vez	199 (47,7)	124 (30,5)	323 (39,3)
Sibilancias los últimos 12 meses	107 (25,7)	81 (20,0)	188 (22,8)
Tos con ejercicio	56 (13,4)	61 (15,0)	117 (14,2)
Tos nocturna	113 (27,1)	109 (26,9)	222 (27,0)
Diagnóstico asma alguna vez	59 (14,2)	94 (23,2)	153 (18,6)

mayor prevalencia de asma con etnia mapuche, ruralidad y tipo de calefacción, lo cual había sido nuestra hipótesis de trabajo inicial. En nuestro estudio la ruralidad no se asoció a aumento de la prevalencia de asma. Un estudio en Bolivia¹⁰ reporta mayor prevalencia en zonas urbano vs rural (21,7 vs 16,4). En relación al antecedente de asma en la madre, en nuestra muestra resulta estadísticamente significativo lo que es concordante con lo reportado en la literatura. Una revisión sistemática de Castro-Rodríguez et al en 2017 que incluyó 33 estudios primarios, concluye que el antecedente materno de asma triplica el riesgo de asma en la infancia. Es importante mencionar que en nuestro estudio el antecedente de asma materno

se obtuvo por auto reporte lo que en la literatura se ha reportado que podría influir versus el diagnóstico médico de asma materno²¹. Por lo anterior, son necesarias futuras investigaciones para determinar la causa de esta mayor prevalencia respecto a estudio ISAAC Chile¹⁴.

En relación al tipo de calefacción, nuestros resultados muestran mayoritario uso de leña. Esto ha llevado a que la comuna de Temuco y Padre Las Casas se encuentren entre las más contaminadas de Latinoamérica¹⁶, impulsando la creación de políticas regionales a fin de disminuir el efecto contaminante de la leña, favoreciendo el uso de leña certificada baja en humedad y recambio de calefactores a sistemas menos

Tabla 3. Modelo de regresión binomial. N° de casos (prevalencias %)

Factores biodemográficos		Edad niños (años)		Valores p / IC95% ^c
		6-7	13-14	
Zona	Centro	49 (14,9)	81 (26,2)	Grupo comparación 0,326 -13,2 [-17,7 a -8,6]
	Cordillera	9 (27,3)	2 (14,3)	
	Costa	1 (1,8)	11 (13,3)	
	IC95% ^e	10,6 [5,8 a 15,5]		
Ubicación vivienda	Rural	15 (13,9)	30 (18,4)	0,189
	Urbano	44 (14,2)	64 (26,3)	
	IC95% ^e	9,3 [3,9 a 14,6]		
Pueblo originario	No Mapuche	34 (14,2)	55 (24,6)	0,609
	Mapuche	25 (14,0)	39 (21,4)	
	IC95% ^e	9,0 [3,7 a 18,0]		
Tipo de calefacción	Cocina a leña o comb. lenta	49 (14,9)	75 (21,9)	Grupo comparación 0,480 0,090 0,470 0,406
	Gas	2 (5,9)	2 (25,0)	
	Parafina	0 (0)	8 (42,1)	
	Eléctrica /Pelet	6 (15,4)	8 (21,0)	
	Brasero, fogón, otro	2 (18,2)	1 (8,3)	
	IC95% ^e	8,1 [2,7 a 13,4]		
Antecedente asma madre	Sí	7 (25,9)	6 (54,5)	17,9 [2,7 a 33,1]
	No	52 (13,3)	88 (22,3)	
	IC95% ^e	9,4 [4,2 a 14,7]		
Tabaco intradomiciliario	Sí	2 (11,8)	21 (25,6)	0,717
	No	57 (14,3)	73 (22,5)	
	IC95% ^e	8,7 [3,2 a 14,2]		
Total	n (Prevalencia%)	59 (14,2)	94 (23,2)	
	IC95%	9,0 [3,7 a 14,3]		

^eIntervalo de confianza diferencia de prevalencia de asma (puntos porcentuales, pp) entre el grupo 13-14 y 6-7 años, ajustado por factor biodemográfico. ^cIntervalo de confianza diferencia de prevalencia de asma (pp) entre categorías de los factores biodemográficos, ajustado por grupos de edad. Las interacciones aditivas entre los grupos de edad y las características fueron no significativas no hay un efecto sinérgico o antagonico entre los factores acá listado y los grupos de edad.

contaminante. Es importante mencionar además que los niveles de material particulado en las ciudades estudiadas, fluctúan de manera importante durante el día, con aumentos por la tarde debido a los patrones de uso de calefacción. Lo anterior podría relacionarse con aumento de la tos nocturna como síntoma de asma. Nuevos estudios se podrían orientar a determinar variación en la inflamación bronquial, por ejemplo, por medio de Fracción exhalada de óxido nítrico, según hora del día. Debido a lo global del problema en la región, solamente el uso de un método menos contaminante intradomicilio, no lograría reducir el riesgo de daño por contaminación, debido a que los niños están expuestos a altos niveles de contaminación en su ambiente escolar y extra domiciliario.

Por otra parte la etnia mapuche no mostró ser un factor que modifique la prevalencia de asma, esto podría ser debido a que la forma de determinar la pertenencia a etnia mapuche es el autoreporte. La forma de determinar la pertenencia a etnia mapuche fue la utilizada en los censos poblacionales (Instituto

nacional de estadísticas). Serían necesarios estudios posteriores que permitan evaluar si alguna variante genética que puede estar asociada a mayor prevalencia de asma.

Las actividades humanas han aumentado las concentraciones atmosféricas de dióxido de carbono (CO₂) y otros gases de efecto invernadero, modificando las características geoclimáticas en ciudades industrializadas. La contaminación aumenta la permeabilidad de la mucosa respiratoria y los aeroalérgenos que llegan a las vías respiratorias periféricas, pueden inducir asma en pacientes sensibilizados²².

El estudio de ISAAC (en niños de 13 a 14 y de 6 a 7 años) en ciudades españolas ubicadas en la zona de la costa y el valle, mostró que la prevalencia de asma fue significativamente mayor en la costa²³.

En nuestro estudio reportamos menor prevalencia de asma en escolares que viven en la Zona Costera (Carahue y Puerto Saavedra), lo cual se podría explicar porque que es una zona no industrializada, menor densidad de población, con un bajo porque

automotriz y cuya actividad principal es la pesca artesanal, su dieta tiene un fuerte componente en base a pescados y productos del mar y posee un clima cálido templado y lluvioso. La influencia a largo plazo de variables climáticas como temperatura o humedad en la prevalencia del asma aún debe ser ampliamente investigada.

Este es el primer estudio sobre prevalencia de asma realizado en la región de la Araucanía lo que nos permite proyectarnos a investigaciones futuras en la línea de estudios epigenéticos, efectos de la contaminación ambiental en función pulmonar, estudio de severidad del asma en población mapuche y no mapuche. La limitación del estudio es inherente a un estudio realizado a través de encuestas, esto podría explicar el bajo auto reporte de tabaquismo intradomiciliario (12%) Tabla 1. Un estudio realizado en Brasil (24) reporta para las 2 poblaciones analizadas un 12,5% y 13,5% respectivamente, para consumo de tabaco intradomiciliario.

Conclusiones

En escolares de 13-14 años de la Araucanía, existe una mayor prevalencia de asma. Se observa una asociación con asma en la madre y este aumento no está asociado a vivir en zona rural, pertenencia a etnia mapuche ni tipo de calefacción.

Referencias

- Ministerio de Salud, subsecretaría de Salud Pública división de prevención y control de E. Guía Clínica AUGÉ Asma Bronquial moderada y grave en menores de 15 años. 1385;302.
- Martinez DF. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. Paediatr Respir Rev. 2003;3(2):128-34.
- Larson T. Wood Smoke: Emissions and Noncancer Respiratory Effects. Annu Rev Public Health. 1994;15(1):133-56.
- Brozek G, Shpakou A, Lawson J, Zejda J. Rural Dwelling and Temporal Trends in Relation to Childhood Asthma and Related Conditions in Belarus: A Repeated Cross-sectional Survey. J Agromedicine. 2015;20(3):332-40.
- Roberts JW, Dickey P. Exposure of Children to Pollutants in House Dust and Indoor Air. 2011;143:59-78.
- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. Bmj. 1995;310(6989):1225.
- Kitch BT, Weiss ST, Gold DR, et al. Socioeconomic predictors of high allergen levels in homes in the greater Boston area. Environ Health Perspect. 2000;108(4):301-7.
- Cuestionario de signos y síntomas ISAAC. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1>
- Ellwood P, Asher MI, Billo NE, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. Eur Respir J [Internet]. 2017;49(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01605-2016>
- Solis Soto MT, Patiño A, Nowak D, Radon K. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema symptoms in rural and urban school-aged children from Oropesa Province - Bolivia: A cross-sectional study. BMC Pulm Med. 2014;14(1):16-21.
- Oliveira Rodríguez S, Chigres Kuschnir F, Solé D, et al. Prevalence and severity of asthma and related symptoms in 6- to 7-year-old schoolchildren of Rio de Janeiro using of the ISAAC questionnaire by telephone survey. J Asthma. 2013;51(3):227-31.
- Quadros Coelho MA de, Pinho L de, Quadros Marques P, Fagundes Silveira M, Solé D. Prevalência e fatores associados à asma em escolares de Montes Claros, MG, Brasil. Cien Saude Colet. 2016;21(4):1207-16.
- Martin M, Sauer T, Alarcon JA, et al. Prevalence and impact of asthma among school-aged students in Lima, Peru. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(11):1201-5.
- Mallol J, Aguirre V, Aguilar P, et al. Changes in the prevalence of asthma in Chilean school age children between 1994 and 2002. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Chile phases I and III | Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002. Rev Med Chil. 2007;135(5):580-6.
- Herrera AM, Cavada G, Mañalich JM. Hospitalizaciones por asma infantil en Chile: 2001-2014. Rev. chil. pediatr. 2017;88(5):602-7.
- Rivas Riveros E, Barrios CS, Dorner PA,

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dirección de Investigación y Posgrado, Proyecto DIE 17-0014, Universidad de La Frontera.

- Osorio SX. Fuentes de contaminación intradomiciliaria y enfermedad respiratoria en jardines infantiles y salas cunas de Temuco y Padre Las Casas, Chile. *Rev Med Chile*. 2008;136(6):767-74.
17. Jorquera PP. Asma bronquial en poblaciones aborígenes chilenas: una realidad desconocida. *Neumol pediátr [Internet]*. 2011;6(3):126-7. Available from: <http://www.neumologia-pediatria.cl/PDF/201163/asma-bronquial.pdf>
18. Medio Ambiente M. Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire. Informes regionales Calidad del aire. 2007.
19. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr [Internet]*. 2014;32(1):114-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/246761999><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4182995>.
20. Martin M, Sauer T, Alarcon A, Vinales J, Ton TG. Prevalence and impact of asthma among school-aged students in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(11):1201-5.
21. Castro-Rodríguez JA, Forno E, Rodríguez-Martínez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1111-22.
22. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;(June):1-10.
23. García-Marcos L, Batllés-Garrido J, Blanco-Quirós A, et al. Influence of two different geo-climatic zones on the prevalence and time trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. *Int J Biometeorol*. 2009;53(1):53-60.
24. Camelo-Nunes, Carvalho Mallozi M, Lanza F. Prevalence and associated factors for asthma in Brazilian and Japanese schoolchildren living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Eur Ann Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2016;48(4):129-36. Available from: <http://www.eurannallergy.it/><http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=613322003>.

Desarrollo social, cognitivo y psicomotor en niños peruanos con hipotiroidismo congénito

Social, cognitive and psychomotor development in peruvian children with congenital hypothyroidism

Lincy Herrera-Chinchay^{a,b}, Isabel Silva-Ocas^c, Nelly Castro-Silva^d, Carlos Del Águila Villar^d

^aFacultad de Medicina, Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú

^bHospital Diospi Suyana. Apurímac, Perú

^cUnidad de Investigación Clínica, Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute. Trujillo, Perú

^dServicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú

Recibido: 3 de marzo de 2020; Aceptado: 9 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de discapacidad intelectual prevenible en la población pediátrica; sin embargo, no existen reportes actualizados sobre su prevalencia, diagnóstico, tratamiento y pronóstico sobre el neurodesarrollo en el Perú.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se evidencia que las repercusiones en el desarrollo social, cognitivo y psicomotor fueron más frecuentes en los pacientes con HC diagnosticados y tratados después de los 21 días; siendo necesario contar con un programa unificado de tamizaje neonatal.

Resumen

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de discapacidad intelectual prevenible en la población pediátrica. El diagnóstico y tratamiento temprano durante el primer mes de vida es fundamental para evitar el retraso del desarrollo neuropsicológico de estos pacientes. **Objetivo:** describir el desarrollo social, cognitivo y psicomotor de niños con HC atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Lima, Perú. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en 26 pacientes con HC atendidos durante el 2012-2017 en el INSN. Los aspectos del desarrollo neuropsicológico estudiados fueron: desarrollo cognitivo (coeficiente intelectual, CI), desarrollo social (categoría social) y desarrollo psicomotor (inicio de marcha, inicio de lenguaje y control torácico). El CI fue clasificado de acuerdo con el resultado de la escala de Weschler IV. Se realizó un análisis con la prueba de Fisher-Freeman-Halton para verificar si existía diferencia en la frecuencia de las variables de acuerdo con la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento. **Resultados:** La mayoría de los pacientes presentaron

Palabras clave:

Hipotiroidismo
Congénito;
Neurodesarrollo;
Coeficiente Intelectual;
Desarrollo Psicomotor

Correspondencia:
Lincy Herrera-Chinchay
lincyjhch@gmail.com

un CI de nivel limítrofe (38,5%), la categoría social más frecuente fue educable (88,7%) y la mayoría presentó retraso en el inicio del lenguaje (88,5%). Al realizar la prueba de Fisher Freeman-Halton únicamente se encontró un mayor número de casos, estadísticamente significativo, de retraso del inicio de lenguaje en pacientes tratados entre los 22 días y 12 meses de edad ($\chi^2 = 11,246$, $p = 0,002$, V de Cramer = 0,778). **Conclusión:** El retraso en el desarrollo neuropsicológico fue más frecuente en pacientes con HC diagnosticado y tratado después de los 21 días.

Abstract

Congenital hypothyroidism (CH) is the most common cause of preventable intellectual disability in the pediatric population. Early diagnosis and treatment during the first month of life are essential to avoid delaying the neuropsychological development of these patients. **Objective:** to describe the social, cognitive, and psychomotor development of children with CH treated at the National Institute of Child Health (INSN) in Lima, Peru. **Patients and Method:** Retrospective analysis of 26 CH patients seen during 2012-2017 at INSN were reviewed. The aspects of neuropsychological development studied were: cognitive development (IQ), social development (social category), and psychomotor development (gait, speech, and chest control). The IQ was classified according to the result of the Weschler IV scale. An analysis was carried out with the Fisher-Freeman-Halton test to verify if there was a difference in the frequency of the variables according to the age of diagnosis and beginning of treatment. **Results:** Most of the patients presented a borderline IQ (38.5%), the most frequent social category was educable (88.7%), and most of the patients presented delay in developing the speech (88.5%). In the Fisher-Freeman-Halton test, there was only a statistically significant increase in the number of cases of speech delay in patients treated between 22 days and 12 months of age ($\chi^2 = 11.246$, $p = 0.002$, V of Cramer = 0.778). **Conclusion:** Neuropsychological developmental delay was more frequent in patients with CH diagnosed and treated after 21 days of age.

Keywords:

Congenital Hypothyroidism; Neurodevelopment; IQ; Psychomotor Development

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de discapacidad intelectual (DI) prevenible en la población pediátrica¹. Esto se debe a que las hormonas tiroideas tienen una función importante, durante la etapa fetal y los dos primeros años de vida, en el desarrollo y maduración del sistema nervioso central^{1,2}. Es así que la ausencia o insuficiencia de estas hormonas alteran la conducción y la transmisión neuronal^{2,3}. La prevalencia del HC ha variado de 1 en 6.500 a 1 en 3.000 recién nacidos después del inicio de los programas de tamizaje^{4,5}. En el Perú, el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) ha reportado que 40 de casi 100 000 recién nacidos tamizados (1:2500) fueron diagnosticados con HC⁶. Así mismo, un estudio con datos del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) hasta el 2005 reportó que la edad promedio de diagnóstico fue de $5,9 \pm 5,3$ meses, habiendo una notable disminución de la edad de diagnóstico con respecto a estudios de años previos⁷.

Las manifestaciones clínicas son dificultad para la succión, estreñimiento, hipotermia, bradicardia, edema, fontanela amplia, macroglosia, ictericia prolongada, hernia umbilical, retraso del crecimiento y del desarrollo⁸. Existen intentos de algoritmos diagnósticos clínicos⁹; sin embargo, estos signos clínicos no siempre

están presentes al momento del nacimiento y se van instaurando lentamente en el paciente^{7,8}, por lo cual el tamizaje universal en los recién nacidos se hace obligatorio^{2,8}.

El momento adecuado para el tamizaje de HC es entre el segundo y cuarto día de vida, durante este periodo los niveles de T4 aún pueden estar elevados pero los valores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentran en niveles cerca a los normales dentro de los cuales se mantendrán durante el primer año de vida^{1,10}. El tratamiento de reemplazo con levotiroxina debe ser iniciado inmediatamente después de la confirmación del diagnóstico; mientras más tempranamente sea tratada esta condición menos son las repercusiones en el desarrollo del paciente^{1,10,11}.

Las repercusiones en el sistema nervioso se manifiestan en diferentes aspectos del desarrollo de los individuos. Se ha evidenciado que el coeficiente intelectual (CI) es menor en pacientes con HC en comparación con niños sanos^{12,13}, sin embargo; esta evidencia se podría deber a pacientes que fueron diagnosticados en épocas donde el diagnóstico precoz y terapia con altas dosis de levotiroxina no era ampliamente utilizado¹⁴. Las alteraciones más frecuentes corresponden al procesamiento visoespacial, a la memoria selectiva y al sistema sensorio motor^{2,13}. La capacidad de adaptación del comportamiento también puede verse comprome-

tida¹⁵. Los principales factores asociados a las deficiencias en el desarrollo neurológico incluyen la gravedad del hipotiroidismo según el diagnóstico etiológico^{8,10,15}, el retraso en el inicio de la terapia de reemplazo (superior a 15-21 días)^{8,10,15,16} y el control inadecuado a largo plazo^{8,10}. Del mismo modo, se han identificado factores sociales como el nivel sociocultural de la familia¹⁵⁻¹⁷, el nivel de educación de los cuidadores^{16,17} y proceder de una zona rural¹⁶.

En el Perú, recientemente se ha aprobado la norma técnica nacional para tamizaje de enfermedades congénitas¹⁸, sin embargo; no existe un programa de tamizaje unificado nacional debido a que el sistema de salud es fraccionado¹⁹. No existen estudios que evalúen los resultados del tratamiento en los pacientes con HC. Aproximadamente el 2,15% de los niños que acuden al Servicio de Endocrinología del INSN, el cual es un centro de referencia nacional, son diagnosticados con HC. El objetivo de este estudio fue describir el desarrollo social, cognitivo y psicomotor de niños con HC atendidos en el INSN durante el periodo 2012-2017.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de HC atendidos durante el periodo 2012-2017 en el INSN, Lima, Perú. Se incluyeron a pacientes menores de 17 años que hayan tenido un seguimiento completo por el consultorio de endocrinología y evaluación psicológica. Inicialmente se identificaron 36 historias clínicas, de las cuales 4 no tuvieron evaluación psicológica y 6 eran de pacientes con datos insuficientes, obteniendo una muestra final de 26 pacientes.

Los datos que se obtuvieron fueron sexo, edad de diagnóstico e inicio de tratamiento (≤ 21 días, entre 22 días y 1 año, y ≥ 1 año)^{10,11}, niveles de TSH y T4 libre¹⁰, tipo de familia (nuclear cuando estaba conformada por ambos padres e hijos, y no nuclear), CI, categoría social y desarrollo psicomotor. Ninguno de los niños evaluados presentaba antecedente de prematuridad.

El CI fue clasificado de acuerdo al resultado de la escala de Weschler IV: WPPSI (Wechsler preschool and primary scale of intelligence) para niños de 2 años y 6 meses hasta los 7 años y 7 meses, o WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) para niños entre 6 años hasta los 16 años y 11 meses. Se consideraron las siguientes categorías para el CI de acuerdo al puntaje obtenido: muy superior (> 130), superior (120-129), normal superior (110-119), normal promedio (90-109), normal inferior (80-89), límite (70-79), DI leve (60-69) y DI moderada a severa (< 60).

La categoría social fue evaluada según la escala de madurez social de Vineland como: educable (alcan-

zan habilidades sociales que necesitan para cuidarse de sí mismos y adaptarse a la sociedad), entrenable (aprenden a comunicarse y a encargarse de las necesidades elementales de la salud y seguridad) o custodiable (pueden entrenarse en rutinas diarias que contribuyen a su cuidado, necesitan dirección y supervisión cercana).

El desarrollo psicomotor fue evaluado según el Esquema de desarrollo del Consejo Nacional para la Integración del Impedido (ED-CONAII) considerando las variables de: control torácico (normal: 7-9 meses, retraso: > 10 meses), inicio de marcha (normal: 10-12 meses, retraso > 12 meses) e inicio de lenguaje (normal: 10-12 meses, retraso: > 12 meses)²⁰. El ED-CONAII es un instrumento utilizado en instituciones de salud públicas del Perú debido a que ha sido validado para nuestra población²⁰.

La información fue organizada en una base de datos en Excel y luego procesados en el programa estadístico SPSS 22. Para el resumen de medidas se utilizó frecuencia y porcentajes para las variables categóricas, y medias con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico según la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas. Se realizó un análisis con la prueba de Fisher-Freeman-Halton para verificar la diferencia de niveles de CI, retraso en desarrollo psicomotor y puntajes de la escala Vinneland (según la edad de inicio de tratamiento).

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Oficina Ejecutiva de Investigación y Docencia del INSN, se cuidó la confidencialidad en el manejo de los datos de los pacientes.

Resultados

La mediana de la edad de diagnóstico fue de 5,5 meses (0,66-24) y el rango de edad de diagnóstico más frecuente fue entre los 22 días a los 12 meses de vida. Para la evaluación del CI se utilizó la escala WPPSI en 16 niños con edad promedio de evaluación de $4,44 \pm 1,32$ años, y WISC en 10 niños con edad promedio de evaluación de $9,4 \pm 1,84$. El resumen de características clínico-epidemiológicas se presenta en la tabla 1.

La evaluación de los parámetros de desarrollo neuropsicológico (tabla 2) indicaron que la mayoría de los pacientes presentaron un CI de nivel límite 70-79 (38,5%), la categoría social más frecuente fue educable (80,8%) y la mayoría presentó retraso en el inicio del lenguaje (84,6%).

En relación a la edad de diagnóstico (inicio de tratamiento) y el nivel de CI (figura 1): el 50% de los pacientes que fueron diagnosticados hasta los 21 días de nacimiento presentaron un CI normal promedio (90-109) y ninguno presentó algún tipo de deficiencia.

Todos los pacientes diagnosticados después del primer año de vida presentaron CI iguales o menores al nivel normal inferior (80-89).

Sobre la relación de edad de diagnóstico y la categoría social, todos los pacientes diagnosticados hasta los 21 días fueron calificados como educables, el 71,4% de los diagnosticados después de los 21 días fueron calificados como educables, el único paciente que fue calificado como custodiable fue diagnosticado después del año de edad (figura 2).

Respecto a la relación entre la edad de diagnóstico y el desarrollo psicomotor, ninguno de los pacientes que fueron diagnosticado hasta los 21 días presentó retraso de control torácico (figura 3). Todos los pacientes diagnosticados después del año presentaron retraso en el inicio de la marcha.

Al realizar la prueba de Fisher Freeman Halton, únicamente se encontró un mayor número de casos, estadísticamente significativo, de retraso del inicio de lenguaje en pacientes tratados entre los 22 días y 12 meses de edad ($\chi^2 = 11,246$, $p = 0,002$, V de Cramer = 0,778). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CI ($\chi^2 = 13,914$, $p = 0,065$), categoría social ($\chi^2 = 4,217$, $p = 0,356$), retraso de la marcha ($\chi^2 = 1,657$, $p = 0,559$) ni control torácico ($\chi^2 = 5,894$, $p = 0,060$), entre los niños de acuerdo con la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento.

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con hipotiroidismo congénito

Característica	n = 26
Sexo, n (%)	
Femenino	21 (81)
Masculino	5 (19)
Edad de evaluación (años), mediana (RIQ)	6 (3-11)
Edad de diagnóstico (meses), mediana (RIQ)	5,5 (0,66-24)
Edad de diagnóstico, n (%)	
≤ 21 días	6 (23)
22 días - 1 año	13 (50)
> 1 año	7 (27)
TSH al diagnóstico, n (%)	
< 20 mU/L	1 (4)
20 - 100 mU/L	16 (61)
> 100 mU/L	9 (35)
T4 libre al diagnóstico, n (%)	
< 10 ug/dl	23 (88)
Tipo de familia	
Nuclear	10 (38)
No nuclear	16 (62)

RIQ: rango intercuartílico. TSH: Hormona Tiroestimulante.

Tabla 2. Evaluación de desarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito de acuerdo al momento del inicio de tratamiento

Indicador de desarrollo	n (%)	Hasta los 21 días n (%)	Después de los 21 días n (%)
Coefficiente intelectual			
Normal superior	1 (3,9)	01 (100)	-
Normal promedio	3 (11,5)	03 (100)	-
Normal inferior	5 (19,2)	1 (20)	04 (80)
Límitrofe	10 (38,5)	01 (10)	09 (90)
DI leve	5 (19,2)	-	05 (100)
DI moderada	2 (07,7)	-	02 (100)
Categoría Social			
Educable	21 (80,8)	06 (28,6)	15 (71,4)
Entrenable	4 (15,4)	-	04 (100)
Custodiable	1 (3,9)	-	01 (100)
Retraso de desarrollo psicomotor			
Control torácico	11 (42,31)	-	11 (100)
Inicio de marcha	20 (76,9)	04 (20)	16 (80)
Inicio de lenguaje	22 (84,6)	02 (9,1)	20 (90,9)

DI: discapacidad intelectual.

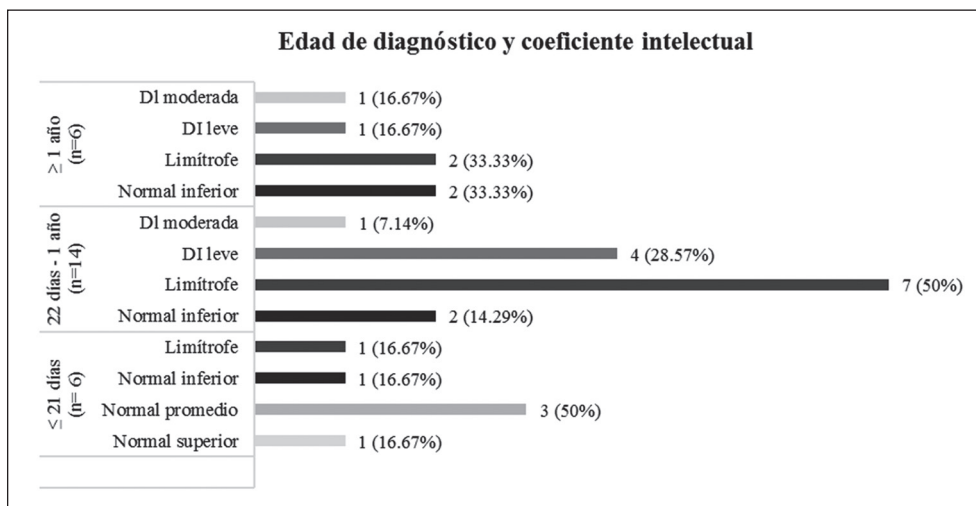


Figura 1. Relación entre la edad de diagnóstico y nivel de coeficiente intelectual. DI: Discapacidad intelectual.

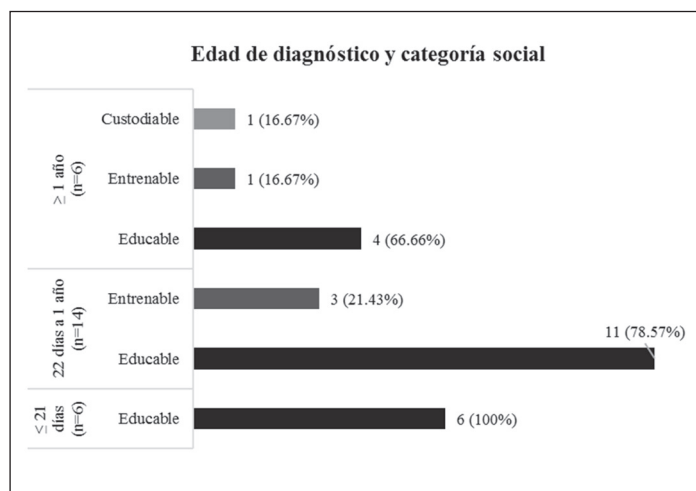


Figura 2. Relación entre la edad de diagnóstico y la categoría social.

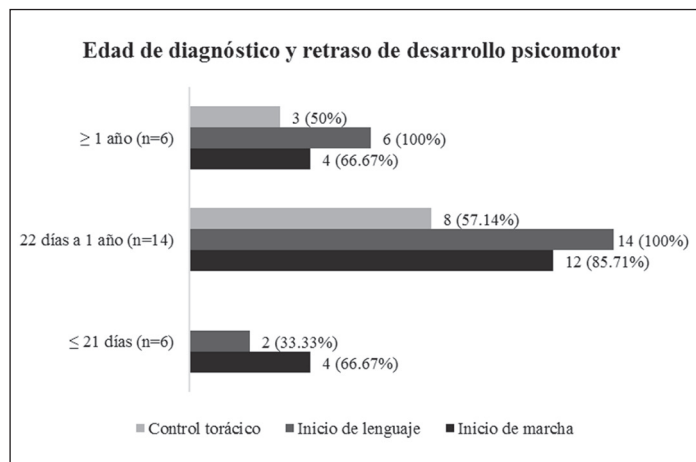


Figura 3. Relación entre la edad de diagnóstico y el retraso del desarrollo psicomotor.

Discusión

El HC es una enfermedad que debe ser diagnosticada y tratada en los primeros 15 a 21 días de vida. Los rangos de edad de diagnóstico identificados en este estudio son mayores a lo reportado en distintos estudios^{15-17,21}. Los datos recolectados corresponden a los de un centro de referencia pediátrico en el cual no se atienden partos, probablemente eso explique que la mayoría de los diagnósticos hayan sido hechos después de los 21 días. Por otro lado, en algunos casos los recién nacidos son dados de alta al cumplir 24 h de vida debido a que no existe un programa nacional estandarizado para el tamizaje neonatal que indique en qué momento se deben realizar las pruebas, por lo cual el tamizaje es realizado dentro de este tiempo en el que los niveles de hormonas tiroideas se pueden encontrar en rangos normales debido a una elevación transitoria en las primeras horas de vida¹. El protocolo diagnóstico del INSN considera una valoración inicial de TSH y T4. Con la confirmación del diagnóstico se inicia un tratamiento con levotiroxina de 10-15 ug/kg/día en menores de un mes y luego la dosis se adecua según la edad de diagnóstico²². Esto hace notoria la necesidad de contar con un programa nacional estandarizado de tamizaje neonatal de HC en el Perú.

En nuestro estudio ninguno de los pacientes diagnosticados antes de los 21 días presentó algún tipo de DI y el 50% presentó un CI de nivel normal promedio. La prevalencia de niveles de DI de acuerdo a la medición del CI varía entre los diferentes estudios^{12,16,21,23}. Se ha reportado que el pronóstico cognitivo se relaciona con los niveles de T4 libre al diagnóstico^{16,23}, la dosis de tratamiento^{11,24}, edad temprana de inicio de tratamiento (15 a 30 días de nacimiento)^{16,21}, etiología y gravedad

del HC²³. Seo et al. 2017²¹ y Boileau et al. 2004¹¹ no hallaron diferencias significativas en el CI de pacientes con HC cuyo tratamiento inició en el primer mes de vida con el CI de niños sanos. La muestra de ambos estudios proviene de países con programas de tamizaje neonatal bien establecidos.

Todos los pacientes tratados antes de los 21 días, al ser evaluados con la escala de Vineland, correspondieron a la categoría social educable. Esto podría dar a entender que el inicio de tratamiento temprano se asociaría al alcance de una mejor categoría social, sin embargo; Gottschalk et al. 2008²⁵ reportaron que el puntaje por dominios y el global de la escala de Vineland se encontraron en los mismos niveles entre pacientes con y sin HC. Huo et al. 2011¹⁵ no hallaron diferencia entre la capacidad de adaptación de los pacientes con HC que iniciaron tratamiento después de 20 días con los que iniciaron tratamiento antes, no obstante, encontraron asociación con la gravedad del HC, con la dosis de inicio de tratamiento y con el tiempo de normalización de TSH. Estas diferencias podrían explicarse por la notable influencia del entorno sobre el modelamiento de la conducta, siendo el nivel sociocultural de la familia un factor asociado a este^{15,17}.

Con respecto al desarrollo psicomotor, ninguno de los niños que iniciaron tratamiento antes de los 21 días presentaron retraso en el control torácico. Todos los pacientes que iniciaron tratamiento después de los 12 meses presentaron retraso en la marcha. Bulus et al. 2017¹³ reportaron afectación de la motricidad gruesa (control motor, sentarse, caminar, saltar y otros movimientos) en los pacientes con HC y un mayor número de pacientes con Test de Denver anormales en pacientes que iniciaron tratamiento después de los 15 días. Kempers et al.²³ y Baysal et al. 2017²⁶ reportaron que la severidad del HC fue más determinante a largo plazo en las funciones cognitivas y motoras, que el tiempo de inicio del tratamiento. En lo que respecta al desarrollo del lenguaje se observó que el 90,9% de los pacientes tratados después de los 21 días presentaron retraso en esta área. Esto coincide con lo reportado en otros estudios que reportan que los pacientes con HC presentan un retraso frecuente en el área del lenguaje y que aquellos tratados tempranamente esta frecuencia disminuye^{15,17}.

Limitantes importantes del estudio fueron el pequeño tamaño de la muestra y que todos los pacientes provienen de una sola institución de salud. A su vez,

variables asociadas al neurodesarrollo de pacientes con HC tales como el nivel educacional de los padres, el grado de estimulación que han recibido los niños no pudieron ser identificadas en las historias clínicas que fueron revisadas. Otra de las limitaciones fue que para la extrapolación y comparación de los resultados de este estudio existe la ausencia de estudios que comparen el ED-CONAII (test peruano) con otros test estandarizados como Bayley o Battelle.

Se recomienda realizar estudios con cohortes más grandes de pacientes con HC y de diferentes ciudades del Perú para evaluar el impacto de la implementación de la norma técnica de tamizaje neonatal. Del mismo modo, se sugiere la utilización de herramientas de evaluación del desarrollo psicomotor estandarizadas para poder extrapolar y comparar datos con la bibliografía internacional.

En conclusión, de acuerdo con lo observado en este estudio, la mayor cantidad de repercusiones en el desarrollo social, cognitivo y psicomotor de los pacientes con HC se observaron en los pacientes diagnosticados y tratados después de los 21 días. Por lo cual es importante la implementación de un programa unificado de tamizaje neonatal de HC en el Perú, para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Kaplowitz PB. Neonatal Thyroid Disease: Testing and Management. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(2):343-52.
- Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob LF. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev Med Chile* 2017;145(12):1579-87.
- Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr* 2018;90(2):73-81.
- Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011;96(4):374-9.
- Toublanc J. Comparison of Epidemiological Data on Congenital Hypothyroidism in Europe with Those of Other Parts in the World. *Horm Res* 1992;38(5-6):230-5.
- Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.inmp.gob.pe/servicios/presentacion/1427208528>
- Tovar N, Rojas A, Torres F, Susaya R, Del Aguila C, Falen J. Edad de diagnóstico clínico del hipotiroidismo congénito: veinte años después. *Rev peru pediatr* 2014;67(1):17-21.
- Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Pediatr Drugs* 2017;19(4):291-301.
- Mayayo Dehesa DE, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI FLAHC. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.a ed. Madrid: McGraw-HillInteramericana; 2009. p. 367-385.
- Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatría* 2019;90(4):250.e1-250.e8.
- Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc J-E. Earlier Onset of Treatment or Increment in LT4 Dose in Screened Congenital Hypothyroidism: Which Was the More Important Factor for IQ at 7 Years? *Horm Res Paediatr* 2004;61(5):228-33.
- Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci* 2013;18(5):395-9.
- Buluş AD, Tiftik E. Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver Developmental Screening Test. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(10):1061-6.
- Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoeckl A-M, et al. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(4):1459-69.
- Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J* 2011;58(5):355-61.
- Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(2):250-5.
- Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makhroblidze K. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III q. *Brain Dev* 2013;35(5):392-7.
- MINSAs. NTS N° 154 - MINSAs/2019/DGIESP. Norma técnica de salud para el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística, hipoacusia congénita y catarata congénita. Lima; 2019. p. 1-37.
- Huerta-Sáenz L, Del Águila C, Espinoza O, Falen-Boggio J, Mitre N. Tamizaje nacional unificado de hipotiroidismo congénito en el Perú: un programa inexistente. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015;32(3):579.
- Instituto Nacional de Rehabilitación. Esquema del desarrollo del niño CONAII-INR [Internet]. Lima-Perú: MINSAs; 1995. p. 41-111. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSAs/489_MINSAs14-1.pdf
- Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):102.
- Instituto Nacional de Salud del Niño. Resolución directoral N° 194-2015-INSN-DG. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito. 2015. p. 17.
- Kempers MJE, Van Der Sluijs Veer L, Nijhuis-van Der Sanden MWG, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):418-24.
- Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Individualized treatment to optimize eventual cognitive outcome in congenital hypothyroidism. *Pediatr Res* 2016;80(6):816-23.
- Gottschalk B, Richman RA, Lewandowski L. Subtle Speech And Motor Deficits Of Children With Congenital Hypothyroid Treated Early. *Dev Med Child Neurol* 2008;36(3):216-20.
- Baysal BT, Baysal B, Genel F, et al. Neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism diagnosed in a national screening program in Turkey. *Indian Pediatr* 2017;54(5):381-4.

Estudio de personalidad y ansiedad en niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal

Study of personality and anxiety in children and adolescents with inflammatory bowel disease

Marta Marín Andrés^a, Ruth García Romero^a, Beatriz Puga González^b, Ignacio Ros Arnal^a, Jesús González Pérez^c, Aida María Gutiérrez Sánchez^a

^aUnidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza, España

^bCentro Andrea Prader. Zaragoza, España

^cHospital Royo Villanova. Zaragoza, España

Recibido: 4 de mayo de 2020; Aceptado: 16 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Existen determinados rasgos de personalidad que son frecuentes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. No hay evidencia de que un tipo particular de personalidad pueda predisponer a desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio apoya la hipótesis de que los niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan rasgos de personalidad comunes y niveles de ansiedad inferiores a los de la media poblacional.

Resumen

Objetivo: Analizar la presencia de rasgos de personalidad comunes y estado de ansiedad en niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). **Pacientes y Método:** Estudio longitudinal, prospectivo y analítico mediante la aplicación de los cuestionarios Children's Personality Questionnaire, High School Personality Questionnaire, State Trait Anxiety Inventory for Children y State Trait Anxiety Inventory a pacientes con EII con edad comprendida entre 9 y 18 años controlados en unidades de referencia en EII de Aragón, España. Se excluyeron aquellos que presentaban enfermedad activa, definido como una puntuación ≥ 10 en el Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI Score) o ≥ 10 en el Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI Score). **Resultados:** Participaron 26 pacientes (73% varones). El 61,5% presentaba enfermedad de Crohn (EC) y el 38,5% colitis ulcerosa (CU). Ninguno presentaba enfermedad activa. El perfil de personalidad como grupo se caracterizó por ser abierto, emocionalmente estable, calmado, sobrio, sensato, emprendedor, impresionable, dependiente, sereno, perfeccionista y relajado. El 50% de los pacientes con EC eran emprendedores frente a ningún paciente con CU ($p < 0,05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas al

Palabras clave:

Enfermedad de Crohn;
Colitis Ulcerosa;
Ansiedad;
Personalidad

Correspondencia:
Marta Marín Andrés
marta_marin91@hotmail.com

comparar el resto factores de personalidad en función del tipo de EII, edad ni sexo. Los pacientes con EC tienden a ser más calmados ($p = 0,0511$) y los pacientes con CU más introvertidos ($p = 0,0549$). La muestra presentaba un nivel de ansiedad estado (A/E) $-1,1 \pm 0,8$ DS respecto a la media poblacional. El nivel de ansiedad como rasgo (A/R) era $-0,6 \pm 1$ DS. Los varones tenían niveles significativamente menores que las mujeres en el caso de la A/E ($p < 0,05$). **Conclusiones:** Destaca la presencia de rasgos de personalidad comunes en la población pediátrica con EII pero no se ha constatado mayor ansiedad que en la población de referencia.

Abstract

Objective: to analyze the presence of common personality traits and anxiety states in children and adolescents with inflammatory bowel disease (IBD). **Patients and Method:** Longitudinal, prospective, and analytical study by applying the questionnaires Children's Personality Questionnaire, High School Personality Questionnaire, State-Trait Anxiety Inventory for Children, and State-Trait Anxiety Inventory for patients with IBD aged between 9 and 18 years seen at reference IBD units in Aragon, Spain. The participants excluded were those with active disease, defined as a score ≥ 10 on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI Score) or ≥ 10 on the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI Score). **Results:** Twenty-six patients participated (73% male). 61.5% presented Crohn's disease (CD) and 38.5% ulcerative colitis (UC). No patient presented active disease. The personality profile as a group was characterized by being open, emotionally stable, calm, sober, sensible, enterprising, impressionable, dependent, serene, perfectionist, and relaxed. 50% of the CD patients were enterprising versus no UC patients ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences when comparing the remaining personality factors based on IBD type, age, or sex. Patients with CD tended to be calmer ($p = 0.0511$) and patients with UC more introverted ($p = 0.0549$). The sample presented a state anxiety level (A/E) -1.1 ± 0.8 SD compared with the population average. The level of anxiety as a feature (A/R) was -0.6 ± 1 SD. Males had significantly lower levels than females in the case of A/E ($p < 0.05$). **Conclusions:** The presence of common personality traits in the pediatric population with IBD stands out but there was no greater anxiety than in the reference population.

Keywords:

Crohn's Disease;
Ulcerative Colitis;
Anxiety;
Personality

Introducción

En los últimos años hay interés en conocer si existe un perfil de personalidad característico en las personas con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Pese a que hay pocos estudios que relacionen la personalidad con la EII, son varios los perfiles de personalidad que se han estudiado. Se ha visto que ciertos rasgos de personalidad como la alexitimia, el neuroticismo y el perfeccionismo son frecuentes en estos pacientes. Sin embargo, no existe evidencia de que ningún tipo de personalidad concreta predisponga a desarrollar esta enfermedad¹⁻¹⁰.

Por otra parte, existe controversia sobre la comorbilidad que suponen determinados trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión en los pacientes con EII. Algunos autores no encuentran asociación entre estos trastornos y la EII mientras que otros señalan que son más frecuentes que en la población general^{1,11}. Pese a que gran parte de los trabajos que han estudiado la prevalencia de ansiedad y depresión en la EII se han realizado en población adulta, estos trastornos también se han descrito en niños y adolescentes con EII. Según un estudio realizado en 79 pacientes con EII

con edades comprendidas entre 9 y 17 años, el 39% de los participantes tenían síntomas compatibles con niveles elevados de ansiedad¹². En este estudio se empleó el cuestionario IMPACT-III que evalúa aspectos de la calidad de vida en pacientes con EII para establecer que pacientes se encontraban en remisión. El 63% de los participantes cumplían criterios de actividad de la enfermedad. Sin embargo, del mismo modo que ocurre en los adultos, las tasas de prevalencia de ansiedad y depresión son muy variables en la población pediátrica con EII.

El objetivo del presente estudio es evaluar la presencia de determinados rasgos de personalidad comunes así como la presencia de estado de ansiedad en la población de niños y adolescentes con EII en nuestro medio.

Pacientes y Método

Estudio longitudinal, prospectivo y analítico llevado a cabo entre diciembre de 2017 y junio de 2018. Se incluyeron pacientes con EII, ya fuera colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC), con edad com-

prendida entre 9 y 18 años que eran controlados en unidades de referencia en EII de Aragón (España). Se excluyeron aquellos que presentaban enfermedad activa, definido como una puntuación ≥ 10 en el Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI Score) o ≥ 10 en el Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI Score).

Aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión recibieron por correo ordinario un documento informativo indicando el objetivo del trabajo. A todos los que aceptaron colaborar se les aplicó en una misma visita en el Hospital Infantil Miguel Servet y bajo la supervisión de la misma psicóloga infantil dos cuestionarios validados, uno sobre ansiedad y otro sobre personalidad. En el documento informativo se proporcionaba el teléfono a través del cual contactaban con la psicóloga para concertar la visita. Aquellos pacientes que no contactaron con la psicóloga tras haber recibido el documento informativo recibieron una llamada telefónica informativa del estudio. No se perdió ningún paciente por no haber logrado la comunicación telefónica. El día que los pacientes rellenaron los cuestionarios y de forma previa a la participación se solicitó el consentimiento informado.

Se realizó a su vez una revisión de las historias clínicas recogiendo las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de EII, índice de actividad de la enfermedad (PCDAI y PUCAI Score) en el momento de la evaluación psicológica, tratamiento farmacológico actual, número de fármacos empleados hasta el momento y complicaciones relacionadas con su enfermedad.

En total 40 pacientes cumplían los criterios de inclusión. De estos, 14 pacientes no fueron incluidos (11 pacientes rechazaron participar, 2 pacientes no acudieron a la cita concertada con la psicóloga y 1 paciente acudió a la cita pero rechazó realizar los cuestionarios). Finalmente, la población a estudio fue de 26 pacientes (figura 1).

El cuestionario de personalidad utilizado fue el Children's Personality Questionnaire (CPQ) en el caso de pacientes entre 8 y 12 años y el High School Personality Questionnaire (HSPQ) en el caso de pacientes entre 12 y 18 años. Ambos cuestionarios se componen de 140 preguntas de opción múltiple y evalúan 13 rasgos de la personalidad y una escala de habilidad mental o inteligencia. Estas 14 escalas o factores de primer orden permiten obtener 4 factores de segundo orden o dimensiones más generales en la estructura de la personalidad. Tanto en el CPQ como el HSPQ se obtienen una puntuación directa para cada escala o factor. Las puntuaciones directas se transforman en unos valores de significación universal denominados decatipos. Esta transformación se realiza mediante una comparación con las puntuaciones obtenidas por una muestra

representativa de la población general a la cual pertenecen los sujetos del estudio. Los decatipos se distribuyen sobre una escala de 10 puntos equidistantes en unidades típicas. De modo que, los decatipos 5 y 6 son valores medios, 4 y 7 muestran una pequeña desviación (en una y otra desviación, respectivamente), 2, 3, 8 y 9 indican una gran desviación y 1 y 10 son valores extremos, entendiendo todas esas posiciones como relativas a la población específica sobre la cual se realizó la tipificación^{13,14}.

El cuestionario de ansiedad utilizado fue el State Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) en el caso de pacientes entre 9 y 15 años y el State Trait Anxiety Inventory (STAI) en el caso de pacientes a partir de 16 años. Mediante estos cuestionarios se evalúan dos conceptos independientes de ansiedad: la ansiedad como estado actual (A/E) y la ansiedad como rasgo (A/R). Se componen de 40 cuestiones, 20 cuestiones asignadas a cada una de las subescalas de A/E y A/R. Tras obtener las puntuaciones de A/E y A/R se comparan con las puntuaciones obtenidas por una muestra representativa de la población. A partir de las puntuaciones directas se obtienen las puntuaciones percentil y decatipo¹⁵⁻¹⁷.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra con determinación de las medidas de tendencia central y de dispersión (media \pm desviación estándar) así como los valores mínimos y máximos. En cuanto al estudio de los factores de personalidad, se calculó el porcentaje de pacientes que puntuaron significativamente en cada factor. Para ello se calculó el decatipo para cada factor de primer orden. Los decatipos 1 a 3 y 8 a 10 se consideraron significativos de cada factor de la per-

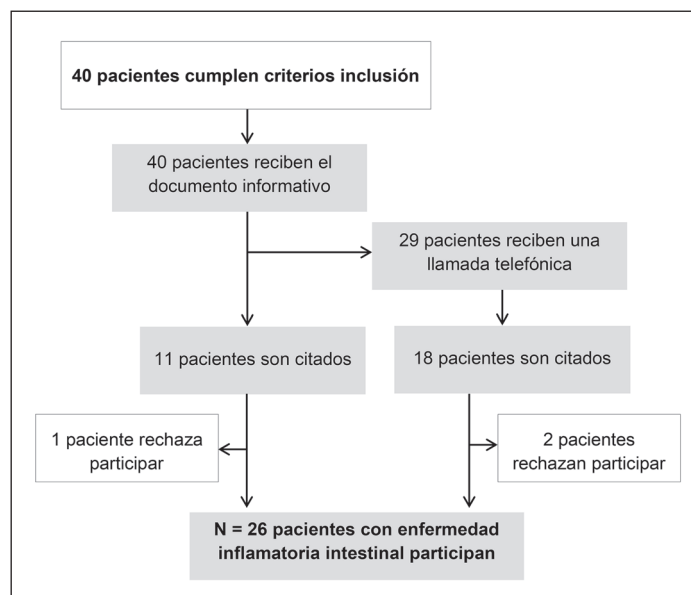


Figura 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.

sonalidad. A partir de los decatipos de los factores de primer orden se obtuvieron las puntuaciones de los factores de segundo orden. Se realizó un estudio comparativo entre los factores de personalidad en función del sexo, edad y tipo de enfermedad mediante tablas de contingencia analizadas con el test exacto de Fisher. En cuanto al estudio del estado de ansiedad, a partir de las puntuaciones directas se obtienen las puntuaciones percentil y los resultados se expresan en forma de media \pm desviación estándar.

Los datos recogidos fueron analizados mediante el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics. El umbral de significación estadística se estableció para un valor de $p \leq 0,05$.

Este proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

Resultados

En total 26 pacientes participaron en el estudio. El 73,1% fueron varones y el 26,9% fueron mujeres. La edad media fue 14,7 años \pm 2,33 DS (intervalo 10-18,8). En cuanto al tipo de EII, el 61,5% presentaba EC y el 38,5% CU. La edad media de los pacientes con EC era 14,72 años \pm 2,3 DS (intervalo 10-18,8) y la edad media de los pacientes con CU era 14,8 años \pm 2,1 DS (intervalo 12,2-18,3). La edad media al diagnóstico de la enfermedad era 10,9 años \pm 2,5 DS (intervalo

5-14,6) y el tiempo de evolución de la enfermedad era 3,5 años \pm 2,1 DS (intervalo 0,1-8). Ninguno de los pacientes presentaba enfermedad activa en el momento de la evaluación.

En cuanto a las complicaciones derivadas de la enfermedad se objetivan en distintos pacientes: resección intestinal por estenosis, intervención quirúrgica por enfermedad perianal, pancitopenia por azatioprina y esofagitis herpética.

En el momento de la evaluación psicológica todos los pacientes recibían algún tratamiento farmacológico. La mayor parte estaban en tratamiento con azatioprina (42,3%) y/o mesalazina (34,6%). El 76,9% de los pacientes recibía un único fármaco mientras que 6 pacientes (23%) recibían tratamiento combinado con dos o tres fármacos. Un paciente se encontraba en tratamiento con adalimumab, mesalazina y azatioprina, 2 pacientes con mesalazina y azatioprina, 2 pacientes con metotrexato y ustekinumab y un paciente con adalimumab y azatioprina. En total 9 pacientes (34,6%) recibían tratamiento con fármacos biológicos (5 pacientes recibían adalimumab, 2 pacientes ustekinumab, un paciente infliximab y un paciente vedolizumab).

El cuestionario CPQ se aplicó a 2 pacientes (edad entre 8 y 12 años) y el HSPQ a 24 pacientes (edad entre 12 y 18 años), posteriormente se analizaron conjuntamente todos los pacientes según los factores de primer y segundo orden del HSPQ. El perfil de personalidad del total de pacientes se caracterizó por ser abierto, emocionalmente estable, calmado, sobrio, sensato, emprendedor, impresionable, dependiente, sereno, perfeccionista y relajado (tabla 1). Por el contrario, ningún paciente puntuó en excitabilidad (entendiéndose como persona impaciente, exigente, hiperactiva o no inhibida) ni en sensibilidad dura (entendiéndose como poca simpatía por las necesidades de los demás o rechazo a las ilusiones). Así mismo, ningún paciente era poco integrado (persona que sigue sus propias necesidades). El 50% de los pacientes con EC ($n = 8$) eran emprendedores, por el contrario ningún paciente con CU puntuó en este factor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0095$). No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto factores de personalidad de primer orden en función del tipo de EII, sexo o edad (tabla 2).

En cuanto a los factores de segundo orden, la muestra se caracterizó por presentar ajuste o ansiedad baja (el sujeto que puntúa en esta área suele encontrar que la vida es gratificante y que logra llevar a cabo lo que cree importante), introversión (tendencia a ser reservado, autosuficiente, inhibido), calma (acomodaticio, sumiso, sobrio, prudente, impresionable, poco expresivo) y dependencia (pasivo, conducido por el grupo). Ningún paciente puntuó en excitabilidad ni en independencia (tabla 3). Los pacientes con EC

Tabla 1. Cuestionario HSPQ. Resultados totales en factores de primer orden de la personalidad

Escala	Polo superior (positivo) n (%)	Polo inferior (negativo) n (%)
Afabilidad	7 (26,9)	4 (15,4)
Estabilidad emocional	10 (38,5)	2 (7,7)
Excitabilidad	0 (0)	8 (30,8)
Dominancia	4 (15,4)	4 (15,4)
Animación	3 (11,5)	7 (26,9)
Atención a las normas	6 (23,1)	3 (11,5)
Atrevimiento	8 (30,8)	1 (3,8)
Sensibilidad	10 (38,5)	0 (0)
Desadaptación	4 (15,4)	2 (7,7)
Aprensión	1 (3,8)	10 (38,5)
Privacidad	3 (11,5)	3 (11,5)
Perfeccionismo	7 (26,9)	0 (0)
Tensión	1 (3,8)	9 (34,6)

*HSPQ: *High School Personality Questionnaire*.

Tabla 2. Cuestionario HSPQ. Factores de primer orden de la personalidad

Escala	Polo superior (positivo)		Polo inferior (negativo)	
	n (%)		n (%)	
	EC n = 16	CU n = 10	EC n = 16	CU n = 10
Afabilidad	3 (18,75)	4 (40)	3 (18,75)	1 (10)
Estabilidad emocional	8 (50)	2 (20)	0 (0)	2 (20)
Excitabilidad	0 (0)	0 (0)	6 (37,5)	2 (20)
Dominancia	2 (12,5)	2 (20)	1 (6,25)	3 (30)
Animación	1 (6,25)	2 (20)	5 (31,25)	2 (20)
Atención a las normas	4 (25)	2 (20)	2 (12,5)	1 (10)
Atrevimiento	8 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Sensibilidad	4 (25)	6 (60)	0 (0)	0 (0)
Desadaptación	2 (12,5)	2 (20)	2 (12,5)	0 (0)
Aprensión	0 (0)	1 (10)	7 (43,75)	3 (30)
Privacidad	1 (6,25)	2 (20)	3 (18,75)	0 (0)
Perfeccionismo	4 (25)	3 (30)	0 (0)	0 (0)
Tensión	0 (0)	1 (10)	6 (37,5)	3 (30)

Escala	Polo superior (positivo)		Polo inferior (negativo)	
	n (%)		n (%)	
	Niños n = 16	Adolescentes n = 10	Niños n = 16	Adolescentes n = 10
Afabilidad	6 (37,5)	1 (10)	2 (12,5)	2 (20)
Estabilidad emocional	6 (37,5)	4 (40)	1 (6,25)	1 (10)
Excitabilidad	0 (0)	0 (0)	5 (31,25)	3 (30)
Dominancia	1 (6,25)	3 (30)	2 (12,5)	2 (20)
Animación	2 (12,5)	1 (10)	4 (25)	3 (30)
Atención a las normas	4 (25)	2 (20)	2 (12,5)	1 (10)
Atrevimiento	5 (31,25)	3 (30)	0 (0)	1 (10)
Sensibilidad	5 (31,25)	5 (50)	0 (0)	0 (0)
Desadaptación	2 (12,5)	2 (20)	2 (12,5)	0 (0)
Aprensión	0 (0)	1 (10)	6 (37,5)	4 (40)
Privacidad	2 (12,5)	2 (20)	3 (18,75)	0 (0)
Perfeccionismo	4 (25)	3 (30)	0 (0)	0 (0)
Tensión	1 (6,25)	0 (0)	7 (43,75)	2 (20)

Escala	Polo superior (positivo)		Polo inferior (negativo)	
	n (%)		n (%)	
	Varón n = 19	Mujer n = 7	Varón n = 19	Mujer n = 7
Afabilidad	7 (36,8)	0 (0)	3 (15,8)	1 (14,3)
Estabilidad emocional	8 (42,1)	2 (28,6)	1 (5,3)	1 (14,3)
Excitabilidad	0 (0)	0 (0)	7 (36,8)	1 (14,3)
Dominancia	3 (15,8)	1 (14,3)	3 (15,8)	1 (14,3)
Animación	3 (15,8)	0 (0)	5 (26,3)	2 (28,6)
Atención a las normas	5 (26,3)	1 (14,3)	2 (10,5)	1 (14,3)
Atrevimiento	6 (31,6)	2 (28,6)	0 (0)	1 (14,3)
Sensibilidad	8 (42,1)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)
Desadaptación	2 (10,5)	2 (28,6)	2 (10,5)	0 (0)
Aprensión	0 (0)	1 (14,3)	9 (47,4)	1 (14,3)
Privacidad	1 (5,3)	2 (28,6)	3 (15,8)	0 (0)
Perfeccionismo	5 (26,3)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)
Tensión	1 (5,3)	0 (0)	6 (31,6)	3 (42,8)

*HSPQ: *High School Personality Questionnaire*; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa.

Tabla 3. Cuestionario HSPQ, Factores de segundo orden de la personalidad, Resultados totales

Escala	Polo superior (positivo) n (%)		Polo inferior (negativo) n (%)	
	Ansiedad	2 (7,7)		10 (38,5)
Extroversión	4 (15,4)		5 (19,2)	
Excitabilidad	0 (0)		12 (46,1)	
Independencia	0 (0)		2 (7,7)	

Escala	Polo superior (positivo) n (%)		Polo inferior (negativo) n (%)	
	EC n = 16	CU n = 10	EC n = 16	CU n = 10
	Ansiedad	1 (6,25)	1 (10)	8 (50)
Extroversión	4 (25)	0 (0)	1 (6,25)	4 (40)
Excitabilidad	0 (0)	0 (0)	10 (62,5)	2 (20)
Independencia	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	1 (10)

Escala	Polo superior (positivo) n (%)		Polo inferior (negativo) n (%)	
	Niños n = 16	Adolescentes n = 10	Niños n = 16	Adolescentes n = 10
	Ansiedad	0 (0)	2 (20)	7 (43,75)
Extroversión	4 (25)	0 (0)	3 (18,75)	2 (20)
Excitabilidad	0 (0)	0 (0)	8 (50)	4 (40)
Independencia	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	1 (10)

Escala	Polo superior (positivo) n (%)		Polo inferior (negativo) n (%)	
	Varón n = 19	Mujer n = 7	Varón n = 19	Mujer n = 7
	Ansiedad	1 (5,3)	1 (14,3)	7 (36,8)
Extroversión	4 (21)	0 (0)	2 (10,5)	3 (42,8)
Excitabilidad	0 (0)	0 (0)	3 (15,8)	2 (28,6)
Independencia	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	1 (14,3)

*HSPQ: *High School Personality Questionnaire*; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa.

presentaban más ajuste y más calma que los pacientes con CU (50% y 62,5% frente a 20% y 20% respectivamente, $p = 0,0511$). Por su parte, los pacientes con CU eran más introvertidos que los que tenían EC (40% frente a 6,3%, $p = 0,0549$). Pese a que estas diferencias no alcanzaron la significación se observa una tendencia estadística. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los factores de segundo orden en función del sexo o edad (tabla 3).

En referencia al estado de ansiedad, se aplicó el cuestionario STAIC a 16 pacientes y el cuestionario STAI a 10 pacientes, según la edad. La muestra total de pacientes presentaba un nivel de ansiedad estado (A/E) $-1,1 \pm 0,8$ DS respecto a la media de la pobla-

ción general estandarizada. El nivel de ansiedad como rasgo (A/R) de la muestra total de pacientes era $-0,6 \pm 1$ DS respecto a la media de la población general estandarizada. Comparando por grupos de edad, tanto la A/E como la A/R eran menores en los niños que en los adolescentes (tabla 4). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad. Los pacientes con EC, tanto niños como adolescentes, presentaban niveles inferiores de A/E y A/R que los niños y adolescentes con CU. Esta diferencia era menos manifiesta en los niños en el caso de la A/R (tabla 4). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar A/E y A/R según tipo de EII. Los varones, independientemente

Tabla 4. Cuestionario STAIC y STAI

Escala	STAIC n = 16	STAI n = 10	Total n = 26			
	Edad ($\bar{x} \pm SD$) 13,1 \pm 1,4	Edad ($\bar{x} \pm SD$) 17,3 \pm 0,9	Edad ($\bar{x} \pm SD$) 14,7 \pm 2,4			
Ansiedad estado ($\bar{x} \pm SD$)	-1,1 \pm 0,8	-1 \pm 0,7	-1,1 \pm 0,8			
Ansiedad rasgo ($\bar{x} \pm SD$)	-0,7 \pm 0,6	-0,5 \pm 1,5	-0,6 \pm 1			
Escala	EC n = 16			CU n = 10		
	STAIC n = 10	STAI n = 6	Total n = 16	STAIC n = 6	STAI n = 4	Total n = 10
Ansiedad estado ($\bar{x} \pm SD$)	-1,3 \pm 0,7	-1,2 \pm 0,7	-1,3 \pm 0,7	-0,8 \pm 1	-0,7 \pm 0,6	-0,8 \pm 0,8
Ansiedad rasgo ($\bar{x} \pm SD$)	-0,7 \pm 0,6	-0,7 \pm 1,5	-0,7 \pm 1	-0,7 \pm 0,4	-0,1 \pm 1,7	-0,4 \pm 1
Escala	Mujer			Varón		
	STAIC n = 3	STAI n = 4	Total n = 7	STAIC n = 13	STAI n = 6	Total n = 19
Ansiedad estado ($\bar{x} \pm SD$)	-0 \pm 1,4	-0,9 \pm 0,9	-0,5 \pm 1,1	-1,4 \pm 0,4	-1,1 \pm 0,6	-1,2 \pm 0,5
Ansiedad rasgo ($\bar{x} \pm SD$)	-0,2 \pm 0,3	-0,1 \pm 2	-0,2 \pm 1,1	-0,8 \pm 0,5	-0,7 \pm 1,3	-0,8 \pm 0,9

*STAIC: *State-Trait Anxiety Inventory for Children*; STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa,

de la edad, tenían niveles inferiores de A/E y A/R que las mujeres (tabla 4). En este caso, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el caso de la A/E ($p = 0,0331$) con mayor puntuación de ansiedad en pacientes de sexo femenino.

Discusión

En el estudio se incluyeron pacientes con EII de diferente sexo, edad, nivel socio-económico, raza, nivel cultural y lugar de residencia (medio rural y urbano). A pesar de la gran heterogeneidad de la muestra, se han encontrado una serie de rasgos de personalidad comunes. El perfil de personalidad de los pacientes, como grupo, se caracterizó por ser abierto, emocionalmente estable, calmado, sobrio, sensato, emprendedor, impresionable, dependiente, sereno, perfeccionista y relajado. Llama la atención que a pesar de ser rasgos habituales en la población, ninguno de los pacientes puntuó en excitabilidad, sensibilidad dura ni en ausencia de perfeccionismo. La mitad de los pacientes con EC eran emprendedores frente a ninguno de los pacientes con CU siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El rasgo de personalidad emprendedor se define como aquella persona socialmente atrevida, no inhibida ni cohibida. En cuanto a los factores de segundo orden según tipo de enfermedad, se encontró una tendencia estadística en el caso de los factores calma e introversión. Los pacientes con EC tienden a ser más

calmados y los pacientes con CU tienden a ser más introversos. Estos hallazgos se contraponen con los de un estudio realizado en 2016 en el que se incluyeron 108 pacientes adultos con EII, observándose mayor extroversión en los pacientes con CU. Sin embargo, del mismo modo que ocurre en nuestro estudio esta diferencia no era estadísticamente significativa¹⁸. En este estudio se constató que los pacientes con EC presentan un mayor control de las emociones negativas en comparación con los pacientes con CU. En nuestra muestra se ha visto que los pacientes con EII tienden a ser emocionalmente estables, sobre todo los pacientes con EC, lo cual iría en sintonía con los resultados objetivados por dicho estudio.

En otros estudios se ha visto que la gran mayoría de los pacientes con EII presenta incomodidad en presencia de otros. Según Haller et al, las personas con EII en general permanecen “cerradas” en su entorno y tienen una pequeña red de apoyo constituida fundamentalmente por su familia cercana^{18,19}. Tal y como concluye Haller, la mayoría de nuestros pacientes limitan sus relaciones a un círculo más estrecho de confianza aun que en general tienden a ser abiertos y participativos.

Del mismo modo a lo descrito en otros estudios^{1,4,6,10}, nuestra muestra puntuó significativamente en perfeccionismo. La actitud perfeccionista puede impactar negativamente ya que la evolución de la enfermedad se escapa a su dominio lo cual puede generar estrés favoreciendo un círculo vicioso que empeora el control de la enfermedad.

Como se ha descrito previamente la prevalencia de síntomas ansiosos y trastornos de ansiedad en la EII es muy variable entre los diferentes estudios, siendo la prevalencia de ansiedad mayor durante los periodos de actividad de la enfermedad^{1,20-22}. Llama la atención que la presencia de síntomas de ansiedad en los pacientes pediátricos con EII sea menor que en otros grupos de pacientes pediátricos con otras enfermedades crónicas. En el caso de la diabetes y el asma las tasas de prevalencia de ansiedad oscilan entre el 27% y el 33% respectivamente frente al 16,4% en la EII²³⁻²⁵. Esta misma tendencia se ha mostrado en adultos con EII viéndose una mayor prevalencia de ansiedad con respecto a la población general pero menor en comparación con pacientes con otras enfermedades crónicas²⁶. Además, se ha visto que los pacientes pediátricos con EII presentan tasas inferiores de ansiedad que los adultos con EII^{1,23,27,28}. Es posible que estas diferencias se deban al mayor tiempo de evolución de la enfermedad en los adultos junto con la presencia de más complicaciones derivadas de la enfermedad. A pesar de ello, uno de los principales motivos de la gran variabilidad de la prevalencia de trastornos de ansiedad y síntomas de ansiedad en los pacientes con EII es la ausencia de una única escala de valoración. En una revisión sistemática publicada en 2016 en la que se incluyeron 66 estudios se utilizaron 16 escalas (5 para ansiedad y depresión, 6 para depresión y 5 para ansiedad) y sin embargo solo 2 estaban validadas en individuos con EII^{22,26,29}.

En nuestra muestra se vio que como grupo, los pacientes con EII presentan niveles inferiores de ansiedad estado con respecto a media de la población española sobre la que se validó el cuestionario siendo los niveles de ansiedad como rasgo similares a la media de la población estandarizada. Este hecho destaca ya que a pesar de que todos los pacientes se encontraban en fase de remisión de la enfermedad muchos de ellos se encontraban en periodo de exámenes escolares o incluso se relató situación de acoso escolar lo cual cabría estar en relación con un mayor estado de ansiedad. A diferencia de nuestro trabajo, hay estudios realizados en población pediátrica con EII en los que se alcanzan cifras elevadas de síntomas ansiedad. Este sería el caso de un estudio irlandés realizado en 79 pacientes con EII con un rango de edad similar a nuestro estudio. Sin embargo, este trabajo presenta algunas diferencias metodológicas que podrían justificar las diferencias encontradas. Por un lado, se empleó la escala Spencer Children's Anxiety Scale (SCAS) en lugar del STAI para valorar los síntomas de ansiedad. Por otra parte, no se especificó el porcentaje de pacientes con enfermedad activa durante la evaluación y además, los cuestionarios fueron completados por los pacientes en domicilio y remitidos a los investigadores en lugar de supervisados por un psicólogo experto¹².

En nuestra muestra los pacientes con EC presentaban niveles inferiores de ansiedad en comparación con los pacientes con CU, sobre todo en el caso de la ansiedad como estado actual, sin alcanzar la significación estadística. Este hecho contrarresta con lo publicado en otros artículos en los que los síntomas de ansiedad son más frecuentes en los pacientes con EC^{22,29}. En cuanto a las diferencias por sexo, los hombres presentaron niveles de ansiedad como estado actual significativamente menores que las mujeres. Este resultado coincide con los hallazgos de estudios previos en pacientes con EII en los que se han reportado tasas de ansiedad más elevadas en el sexo femenino^{20,21}.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas estaría relacionada con las características de los pacientes incluidos finalmente en el estudio ya que la participación en el estudio estaba condicionada por la disponibilidad o deseo de los pacientes de participar lo cual podría condicionar un sesgo de selección. Inicialmente el proyecto contaba con incluir un mínimo de 40 pacientes que se adaptasen a los criterios de inclusión y exclusión expuestos. Finalmente el número total de pacientes se vio reducido a 26, contando solamente con un 65% de participación.

En conclusión, en esta serie heterogénea de niños y adolescentes con EII se ha detectado la presencia de un perfil de personalidad común caracterizado por ser abierto, emocionalmente estable, calmado, sobrio, sensato, emprendedor, impresionable, dependiente, sereno, perfeccionista y relajado. No se ha constatado mayor ansiedad en los pacientes pediátricos con EII que en la población de referencia.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Sajadinejad M, Asgari K, Molavi H, et al. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 106502.
- Prasko J, Jelenova D, Mihal V. Psychological aspects and psychotherapy of inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome in children. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(4):307-14.
- Tobón S, Vinaccia S, Quiceno L, et al. Aspectos psicopatológicos en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. *Av en Psicol Latinoam.* 2007;25(2):83-97.
- Triantafyllidis J, Merikas E, Gikas A. Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(3):225-38.
- Moreno-Jiménez B, López B, Rodríguez-Muñoz A, et al. The influence of personality factors on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res.* 2007;62(1):39-46.
- Hyphantis TN, Triantafyllidis J, Pappa S, et al. Defense mechanisms in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2005;40(1):24-30.
- La Barbera D, Bonanno B, Rumeo M, et al. Alexithymia and personality traits of patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2017;7:41786.
- Jordan C, Sin J, Fear N, et al. A systematic review of the psychological correlates of adjustment outcomes in adults with inflammatory bowel disease. *Clin Psychol Rev.* 2016;47:28-40.
- Goerlich-Dobre K, Votinov M, Habel U. Neuroanatomical profiles of alexithymia dimensions and subtypes. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(10):3805-18.
- Flett G, Baricza C, Gupta A, et al. Perfectionism, psychosocial impact and coping with irritable bowel disease: A study of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Heal Psychol.* 2011;16(4):561-71.
- Bernstein C, Hitchon C, Walld R, et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):360-368.
- Kilroy S, Nolan E, Sarma K. Quality of life and level of anxiety in youths with inflammatory bowel disease in Ireland. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(3):275-9.
- Porter R, Cattell R. CPQ. Cuestionario de personalidad para niños. Manual (3ª edición) TEA ediciones; 1986.
- Cattell R, Cattell M. HSPQ. Cuestionario de personalidad para adolescentes. Manual (3ª edición) TEA ediciones; 1986.
- Julian L. Measures of Anxiety. *Arthritis Care Res.* 2011;63(011): 10.1002/acr.20561.
- Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. STAI. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Manual (6ª edición). TEA ediciones; 2002.
- Spielberger C, Edwards C, Lushene R, et al. STAIC. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Manual (2ª edición). TEA ediciones; 1998.
- Morys J, Kaczówka A, Jeżewska M. Assessment of selected psychological factors in patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(1):47-53.
- Haller C, Kemmler G, Judmair G. Social network and social support in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Z Psychosom Med Psychother.* 2003;49:36-48.
- van den Brink G, Stapersma L, Vløg L, et al. Clinical disease activity is associated with anxiety and depressive symptoms in adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(3):358-69.
- Brooks A, Rowse G, Ryder A, et al. Systematic review: psychological morbidity in young people with inflammatory bowel disease - risk factors and impacts. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(1):3-15.
- Neuendorf R, Harding A, Stello N, et al. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2016;87:70-80.
- Stapersma L, van den Brink G, Szigethy E, et al. Systematic review with meta-analysis: anxiety and depression in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;8. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(5):496-506.
- Lu Y, Mak K, van Bever H, et al. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: A meta-analysis and meta-regression. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:707-15.
- Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, et al. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:70-84.
- Mikocka-Walus A, Knowles S, Keefer L, et al. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(3):752-62.
- Nahon S, Lahmek P, Durance C, et al. Risk Factors of Anxiety and Depression in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(11):2086-91.
- Iglesias M, Barreiro de Acosta M, Vázquez I, et al. Impacto psicológico de la enfermedad de Crohn en pacientes en remisión: riesgo de ansiedad y depresión. *Rev esp enferm dig.* 2009;101(4):249-57.
- Navabi S, Gorrepati V, Yadav S, et al. Influences and Impact of Anxiety and Depression in the Setting of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(11):2303-8.

Resultados quirúrgicos de la timectomía por videotoroscopia en el tratamiento de la Miastenia Gravis Juvenil

Surgical results of video-assisted thoracoscopic thymectomy for treatment of Juvenile Myasthenia Gravis

Josefina Sáez^a, María Jesús Irarrázaval^a, Cristina Vidal^a, Felipe Peralta^a, Raúl G. Escobar^b, Daniela Ávila^b, Mario Concha^c, Fernando Vuletin^a, Juan Carlos Pattillo^a

^aSección de Cirugía Pediátrica, División de Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^cDivisión de Anestesiología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 17 de julio de 2020; Aceptado: 19 de enero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra elementos de la unión neuromuscular en la membrana postsináptica. Su tratamiento es principalmente farmacológico, pero la timectomía ha demostrado mejorar las tasas de remisión.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio describe una experiencia nacional de pacientes con miastenia gravis juvenil sometidos a timectomía por toracoscopia videoasistida, con buenos resultados quirúrgicos y mejoría de la sintomatología.

Resumen

La miastenia gravis juvenil (MGJ) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular que se manifiesta antes de los 19 años y se caracteriza por una debilidad fluctuante de distintos grupos musculares. El tratamiento es principalmente farmacológico. La timectomía ha demostrado mejorar las tasas de remisión. **Objetivo:** Describir las características clínicas y la evolución de pacientes pediátricos con MGJ manejados con timectomía por toracoscopia videoasistida (TVA). **Serie Clínica:** Se presentan seis pacientes manejados con timectomía por TVA entre marzo de 2011 y junio de 2019. El rango de edad al diagnóstico fue entre 2 y 14 años y el promedio de edad al momento de la intervención quirúrgica fue 7 años. Todos utilizaban tratamiento farmacológico con bromuro de piridostigmina asociado a glucocorticoides previo a la cirugía. El intervalo entre el diagnóstico y la timectomía fue 21,5 meses en promedio. Se realizó TVA por abordaje izquierdo. No se registró morbilidad

Palabras clave:
Miastenia Gravis;
Timo;
Timectomía;
Videotoroscopia;
TVA

Correspondencia:
Dr. Juan Carlos Pattillo
jpattillo@ucchristus.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(2):250-256. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.2955

perioperatoria. La estadía hospitalaria promedio fue 2 días. En el seguimiento, 3 pacientes se mantienen asintomáticos y sin corticoterapia. Dos pacientes utilizan corticoterapia, pero en menores dosis que antes de la cirugía. Sólo un paciente presentó una crisis con necesidad de hospitalización y soporte respiratorio durante el seguimiento. **Conclusión:** La timectomía por TVA es parte del tratamiento para la MG, en la serie presentada la técnica fue segura y sus resultados satisfactorios.

Abstract

Juvenile myasthenia gravis (JMG) is an autoimmune disease affecting the neuromuscular junction that appears before 19 years of age with varying degrees of weakness of different muscle groups. The main treatment is pharmacological, but thymectomy has also demonstrated to improve remission rates. **Objective:** To describe the clinical characteristics and postoperative course of pediatric patients with JMG who underwent video-assisted thoracoscopic (VATS) thymectomy. **Clinical Serie:** Six patients who underwent VATS thymectomy between March 2011 and June 2019. The age range at diagnosis was between 2 and 14 years and the average age at surgery was 7 years. All patients were under treatment with pyridostigmine bromide associated with immunosuppression with corticosteroids before surgery. The interval between diagnosis and thymectomy was 21.5 months on average. VATS was performed by left approach, and there was no perioperative morbidity or mortality. The average hospital stay was 2 days. Three patients remain with no symptoms and without corticotherapy. Two patients were on corticosteroids, but in smaller doses than previous to surgery. One patient presented a crisis requiring hospitalization and ventilatory support during follow-up. **Conclusion:** VATS thymectomy is part of the treatment for JMG. In this series, it appears as a safe approach and its results were favorable.

Keywords:

Myasthenia Gravis;
Thymus;
Thymectomy;
VATS;
Video-assisted
thoracoscopy

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra elementos de la unión neuromuscular en la membrana postsináptica. Los pacientes experimentan una debilidad fluctuante de distintos grupos musculares y los síntomas son exacerbados por la actividad y el estrés¹.

En la edad pediátrica este trastorno se puede presentar de dos formas: como MG transitoria neonatal, explicada por la presencia de anticuerpos maternos que se traspasan pasivamente a través de la placenta, y como miastenia gravis juvenil (MGJ)². Esta última se presenta antes de los 19 años de edad, su incidencia se estima entre 1 a 5 casos por millón de habitantes al año³ y se ha descrito mayor frecuencia en población asiática⁴. La forma que afecta exclusivamente la musculatura extraocular se conoce como miastenia ocular, mientras que cualquier otro grupo muscular involucrado determina que la enfermedad se clasifique como miastenia generalizada⁵. Su diagnóstico se sustenta en la presentación clínica y es apoyado ya sea por la presencia de decremento anormal en el test de estimulación repetida, jitter anormal en test de fibra única, prueba de edrofonio positiva y presencia de anticuerpos específicos⁶. El tratamiento médico es el pilar central de la terapia en la MGJ, e incluye bromuro de piridostigmina como monoterapia o en asociación a

inmunosupresión con glucocorticoides, azatioprina, inmunoglobulina y plasmaféresis, entre otros⁷.

A pesar de que su patogenia no está del todo clara, se reconoce que el timo desempeña un papel central en el desarrollo de la enfermedad. En él ocurre la maduración de los linfocitos T, y la hiperplasia tímica se ha reportado en las biopsias realizadas en pacientes timectomizados⁷. Desde principios del siglo XX se ha investigado el rol de la timectomía en la MG⁸, reconociendo que produce mejoría sintomática, reducción en el requerimiento de medicamentos e incluso remisión de la enfermedad⁷. Actualmente, la timectomía es aceptada como tratamiento para la MG en edad adulta^{9,10}.

La decisión sobre la temporalidad para realizar la intervención quirúrgica surge de un balance subjetivo entre los beneficios de la timectomía y los riesgos y secuelas de la cirugía torácica, de acuerdo al tipo de abordaje utilizado. Durante los últimos años, estos riesgos han sido controlados gracias al advenimiento de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, como la toracoscopia videoasistida (TVA), que permite un menor tiempo de recuperación, la ausencia de secuelas cosméticas y un menor riesgo de complicaciones. Si bien la evidencia disponible para población pediátrica es escasa, y principalmente basada en estudios retrospectivos, los potenciales beneficios asociados a timectomía por TVA la vuelven una alternativa atractiva en el tratamiento de estos pacientes¹¹. Además, hay estudios comparativos muestran que la timectomía por

TVA es una opción razonable a aplicar en diferentes estadios de la enfermedad durante la edad pediátrica¹².

Una experiencia previa ha sido reportada en Chile, con evolución favorable^{13,14}. El refinamiento de las técnicas de toracoscopia e imágenes, sugieren que la TVA podría asociarse actualmente a una mejor evolución clínica, con menor morbilidad a la previamente reportada.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y la evolución de seis pacientes pediátricos con MGJ sometidos a timectomía por TVA.

Pacientes y Método

Seis pacientes pediátricos con diagnóstico de MGJ juvenil fueron manejados con timectomía por TVA entre marzo de 2011 y junio de 2019. Los datos clínicos de la serie se exponen en la tabla 1.

El diagnóstico de MGJ fue confirmado en todos los pacientes por prueba de edrofonio positiva o estudio neurofisiológico periférico con test de estimulación repetitiva compatible y por la presencia de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina detectados por técnica radioisotópica. Todos fueron controlados por neurólogo pediatra y utilizaban como tratamiento farmacológico bromuro de piridostigmina en asociación a glucocorticoides. Dos pacientes habían requerido de

hospitalización, pero sin soporte respiratorio ni nutricional. Uno de ellos requirió administración de inmunoglobulina ev.

Al momento de la evaluación preoperatoria tres pacientes presentaban Síndrome de Cushing secundario y los tres restantes sintomatología motora persistente a pesar del uso creciente de corticoides. El intervalo entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica fue de 21,5 meses (6-57 meses). La severidad de la enfermedad, clasificada de acuerdo a los criterios de Osserman y Genkins¹⁵, al momento de la cirugía se muestra en las tablas 1 y 2.

Todos los pacientes fueron evaluados con Tomografía Computada o Resonancia Magnética, descartándose la presencia de masas mediastínicas o de lateralidad desfavorable para la cirugía (figura 1).

Las timectomías se realizaron por TVA izquierda bajo anestesia general e intubación orotraqueal, con elevación del tórax en 30° y extensión del brazo izquierdo. Se accedió a través del 4° espacio intercostal, en línea media axilar con técnica roma. Se utilizó insuflación con CO₂ hasta 4 mm Hg con flujos entre 1 y 5 litros por minuto. Se posicionaron dos trócares auxiliares a ambos lados de la óptica. La disección del timo se realizó abriendo la pleura parietal, habiendo identificado el nervio frénico y la arteria mamaria interna. Se utilizó coagulación monopolar, bipolar e instrumentos de hemostasia avanzada según necesi-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) timectomizados por toracoscopia videoasistida

Paciente	Género	Edad al diagnóstico MGJ	Edad a la intervención quirúrgica	Peso a la intervención quirúrgica (kg)	Clasificación de Osserman
1	M	2 a	2 a 8 m	14	IIA
2	M	13 a	13 a 6 m	68	IIB
3	F	2 a 9 m	4 a 10 m	21	IIA
4	M	3 a	7 a 9 m	23	IIA
5	F	14 a	15 a	65	IIB
6	F	2 a	2 a 11 m	15,4	IIA

M: masculino; F: femenino.

Tabla 2. Criterios de Osserman para Miastenia Gravis (ref 15)

Grupo I	Ocular	Afectación exclusivamente ocular
Grupo IIA	Generalizada leve	Comienzo lento. Afectación generalizada leve, sin compromiso respiratorio
Grupo IIB	Generalizada moderada grave	Comienzo gradual. Afectación generalizada moderada grave con alteración de la musculatura bulbar. Sin compromiso respiratorio
Grupo III	Aguda fulminante	Debilidad general aguda o subaguda. En menos de seis meses compromiso de la musculatura bulbar o respiratoria
Grupo IV	Grave tardía	Afectación generalizada tardía

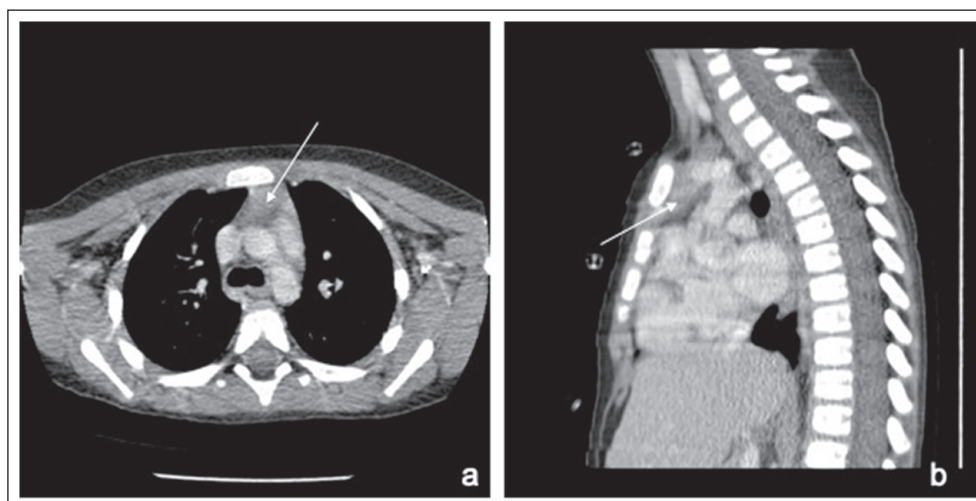


Figura 1. Tomografía computada de tórax con contraste. Se identifica con una flecha el timo en la visión axial (a) y sagital (b), de tamaño normal para la edad del paciente.

dad. Se tuvo especial cuidado en completar la disección del timo hacia el lado derecho, identificando el nervio frénico contralateral, y completando la disección hacia el cuello, asegurando la extirpación completa de la glándula.

No se registró morbilidad perioperatoria. En particular, no hubo sangramientos significativos y no se indicaron transfusiones. El tiempo operatorio promedio fue de 160 min (127-210 min). Los pacientes cursaron su postoperatorio inmediato en Unidad de Paciente Crítico o Unidad de Cuidados Intermedios, principalmente para monitorización. Fue indicado un esquema de analgesia basado en paracetamol por horario y antiinflamatorios no esteroideos de rescate, con buena respuesta en todos los pacientes. Se utilizó pleurostomía en los 4 primeros pacientes, siendo retirada en promedio al segundo día postoperatorio, sin constatarse fuga aérea ni derrame significativo. Los últimos dos pacientes, por decisión del cirujano, no tuvieron instalación de tubo pleural en el pabellón ni requirieron en el postoperatorio. El promedio de estancia hospitalaria fue de 2 días (1-3 días). No se registró mortalidad en esta serie.

El informe anátomo patológico mostró hiperplasia tímica en cuatro casos. Un quinto paciente tuvo una biopsia que informó un timolipoma y el último paciente presentó el hallazgo de dilataciones quísticas y calcificaciones en el parénquima tímico.

La mediana de seguimiento fue de 29,6 meses. A la fecha, sólo un paciente ha presentado una crisis miasténica que requirió soporte ventilatorio, administración de inmunoglobulina, plasmaféresis y rituximab. Corresponde al caso en que se identificó un timolipoma en la biopsia. Tres pacientes se mantienen sin corticoterapia en la actualidad. Un paciente logró suspender el uso de prednisona, pero debió reiniciarla a la mitad de la dosis que utilizaba previo a su cirugía. El paciente restante no logró suspender los corticoides en el período postoperatorio, pero utiliza a la fecha una dosis 25% menor. Los datos se resumen en la tabla 3, considerando uso de fármacos con acción anticolinésterasa e inmunosupresión con corticoides u otros medicamentos.

Los resultados cosméticos de esta técnica fueron favorables, ya que las tres incisiones de no más de un centímetro quedan escondidas en la axila (figura 2).

Tabla 3. Evolución postquirúrgica de acuerdo a clasificación De Filippi (ref 17)

Clase	Descripción	
1	Remisión completa sin fármacos	
2	Asintomático con menor requerimiento de fármacos	3 pacientes
3	Mejoría clínica o menor requerimiento de fármacos	2 pacientes
4	Sin cambio en los síntomas o requerimiento de fármacos	
5	Empeoramiento de los síntomas	1 paciente (crisis miasténica durante el seguimiento)



Figura 2. Visión frontal y lateral de las cicatrices de la intervención quirúrgica, dos años y 5 meses luego de su realización.

Discusión

La timectomía en MG se reservó originalmente para pacientes refractarios al tratamiento médico o con síntomas progresivos y enfermedad generalizada¹⁸. Sin embargo, actualmente es aceptada en pacientes adultos dentro de las opciones terapéuticas, sin necesidad de cumplir los criterios antes mencionados¹⁰.

Uno de los primeros trabajos en demostrar el efecto de la timectomía para MGJ fue publicado en 1970. En un período de 20 años, 14 pacientes pediátricos refractarios a tratamiento médico fueron manejados con timectomía, 13 de ellos mejoraron sus síntomas y 2 lograron remisión completa de la enfermedad¹⁹. Posteriormente se han publicado otras series apoyando a la timectomía como tratamiento complementario efectivo y seguro en la MGJ, pues lograría disminuir la sintomatología, frecuencia de crisis e incluso eliminar la necesidad de tratamiento inmunosupresor. Una revisión sistemática publicada el 2009, sobre 50 años de literatura pediátrica, identificó 19 estudios que incluyeron 479 pacientes, en los cuales se registró un 68% de mejoría sintomática post timectomía, aunque no especifica los tiempos de seguimiento²⁰.

Recientemente Wolfe et al. publicaron el primer ensayo clínico randomizado comparando uso de corticoides versus uso de corticoides más timectomía para el tratamiento de pacientes adultos con MG. En el grupo de corticoides más timectomía, la escala de severidad de MG fue menor en comparación al grupo de corticoides ($p < 0,001$) durante los 36 meses de seguimiento. También demostraron diferencias en cuanto

a la dosis de corticoides utilizada, reduciendo el grupo con timectomía en 16 mg promedio la dosis de prednisona ocupada a lo largo del estudio (95% IC, 7 a 25 mg $p < 0,001$). Otros outcomes secundarios que favorecieron al grupo de timectomía fueron un menor número de hospitalizaciones por exacerbaciones (9% vs 37%, $p < 0,001$), menor número de participantes con síntomas, menor número total de síntomas, menor discomfort asociado a los síntomas y no existieron diferencias en cuanto a las complicaciones del tratamiento en ambos grupos¹⁰. Constituye la evidencia más sólida para respaldar la resección del timo en pacientes con MG.

Si bien existe consenso en el beneficio de la timectomía, aún no hay acuerdo sobre el momento ideal para llevar a cabo la cirugía: si primero agotar el tratamiento médico o hacerlo temprano en la historia de la enfermedad. Una aproximación inicial podría proponer realizarla antes del año de inicio de los síntomas generalizados, reduciendo así el tiempo de exposición a corticoterapia y sus efectos adversos y aumentando la probabilidad de remisión⁵. Otros autores plantean esperar el término de la prepubertad para permitir que el timo logre cumplir su función en el desarrollo del sistema inmune²¹. En cualquier caso, es necesario mencionar que la mejoría esperada luego de la timectomía no está relacionada con la edad a la cirugía, ya que se ve determinada también por factores externos como estresores sociales, infecciosos, físicos y emocionales⁷.

El desarrollo de técnicas mínimamente invasivas como la TVA, permite ofrecer una opción de tratamiento segura, de poca morbilidad y sin las secuelas

cosméticas de una esternotomía⁷. Entre las ventajas que ofrece la TVA se consideran un tiempo operatorio igual o menor que el de la timectomía por esternotomía, con menores tasas de hemorragia, estadía hospitalaria y morbilidad asociada a la herida⁷. Sin embargo, demostrar la misma efectividad entre cirugía toracoscópica y abierta es difícil con datos retrospectivos, que comparan cohortes diferentes en el comportamiento de la enfermedad, en el preoperatorio y no estandarizan la selección de pacientes para cirugía¹². La información disponible sitúa la timectomía por TVA como no inferior en resultados al abordaje abierto, pero abre interrogantes sobre las resecciones incompletas y menores tasas de remisión²². Estudios prospectivos en adultos han planteado superioridad de la cirugía robótica al comprarla con TVA en pacientes con MG sometidos a timectomía²³, mostrando mayores tasas de remisión. Sin embargo, aún no existe evidencia en pacientes pediátricos y la disponibilidad de la cirugía robótica en nuestro país es reducida.

La serie aquí analizada incluye sólo cirugía toracoscópica, pero muestra buenos resultados en términos de morbimortalidad quirúrgica, efecto sobre la enfermedad que motiva la intervención y es concordante con otras series disponibles^{6-7,12,19-20}.

La principal debilidad de este reporte es el diseño retrospectivo con recolección de datos limitada por el reporte médico en los registros. No obstante, esta publicación contribuye adicionando una serie de pacientes con timectomía por TVA para MGJ en nuestro país, a otras experiencias presentadas por un grupo nacional que agrupan 35 niños, en uno de los cuales hubo una lesión del nervio frénico que motivó posteriormente una plastia diafragmática^{13,14}.

En conclusión, en esta serie de pacientes con MGJ la timectomía por TVA fue una técnica segura y sus resultados funcionales han demostrado ser al menos comparables con la timectomía por esternotomía me-

dia, evitando sus secuelas cosméticas. Adicionalmente pensamos que la realización precoz de la timectomía favorecería a los pacientes con síntomas generalizados al ofrecer un menor tiempo de exposición a corticoides.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada, por lo cual el Comité de Ética de Investigación en uso de sus facultades, ha eximido de la obtención de un consentimiento informado, lo cual consta en el acta respectiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Paul Harris D., editor de la Revista Chilena de Pediatría, por la revisión crítica de este artículo y las sugerencias realizadas para su envío.

Referencias

- Kim AG, Upah S, Brandsema J, et al. Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(5):603-10.
- Papazian, O. Transient Neonatal Myasthenia Gravis. *J Child Neurol*. 1992;7(2):135-41.
- McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of Myasthenia Gravis: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):171-83.
- Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):386-90.
- Peragallo JH. Pediatric myasthenia gravis. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24(2):116-21.
- Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2013;48(2):95-104.
- Christison-Lagay E, Dharia B, Vajsar J, Kim PC. Efficacy and safety of thoracoscopic thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(6):583-6.
- Blalock A, Mason MF, Morgan H, et al. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. *Ann Surg*. 1939;110(4):554-61.
- Li F, Li Z, Chen Y, et al. Thymectomy in ocular myasthenia gravis before generalization results in a higher remission rate. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(3):478-87.
- Wolfe G, Kaminski H, Aban I, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-22.
- Catalano M, Mullan C, Rich B, et al. Pediatric thymectomy: a study of national trends in demographics, short-term outcomes, and cost. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(7):749-57.
- Goldstein SD, Culbertson NT, Garrett D, et al. Thymectomy for myasthenia gravis in children: a comparison of open and thoracoscopic approaches. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):92-7.
- Blanco A, Poblete M, Gómez N, et al. .

- Timectomía toracoscópica en miastenia gravis. Congreso chileno de cirugía pediátrica. Coyhaique, Chile. Rev Ped Elec. [en línea] 2006, Vol 3, N° 3.
14. González G, Blanco A, Kleinsteuber K, et al. Miastenia Gravis, tratamiento quirúrgico en la edad pediátrica. XII Congreso de Cirugía Pediátrica del Conosur de América. Asunción, Paraguay. 2017.
 15. Drachman D, Adams R, Josifek L, et al. Functional Activities of Autoantibodies to Acetylcholine Receptors and the Clinical Severity of Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 1982;307(13):769-75.
 16. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
 17. DeFilippi V, Richman D, Ferguson M. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1994;57(1):194-97.
 18. Sonett JR, Magee MJ, Gorenstein L. Thymectomy and myasthenia gravis: A history of surgical passion and scientific excellence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(1):306-9.
 19. Fonkalsrud EW, Herrmann C, Mulder DG. Thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg.* 1970;5:157-65.
 20. Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 2009;24:454-59.
 21. Sanders D, Wolfe G, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
 22. Ponseti J, Gamez J, Vilallonga R, et al. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive non thymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(5):1062-7.
 23. Rückert J, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: A cohort study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;141(3):673-7.

Edema pulmonar de altura por re-ascenso en pacientes pediátricos

Reentry High-Altitude Pulmonary Edema in Pediatric Patients

Luis Riaño López^a, Rossana Figueredo^a, Pablo Vásquez-Hoyos^{a,b}

^aDepartamento de Pediatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

^bDivisión de Cuidado Crítico Pediátrico. Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Recibido: 3 de agosto de 2020; Aceptado: 3 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El edema pulmonar de las alturas sucede en personas sin adaptación al ascender a más de 2500 msnm, sin embargo, también puede ocurrir en personas adaptadas que regresan de zonas de baja altura.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se reportan seis casos pediátricos que requirieron oxigenoterapia por edema pulmonar de altura al regresar de zonas de baja altura a 2660 msnm. Se destaca su importancia como diagnóstico diferencial casos de edema pulmonar en ciudades de gran altura.

Resumen

El edema pulmonar de las alturas (EPA) ocurre cuando una persona sin adecuada adaptación pulmonar asciende a más de 2500 metros sobre el nivel del mar. Suele ser más frecuente entre quienes viven en bajas alturas, sin embargo, puede ocurrir en personas que viven a gran altura y descienden a altitudes menores por un período corto de tiempo, lo cual se denomina edema pulmonar de alturas por re-ascenso (EPAr). **Objetivo:** Describir el curso clínico, diagnóstico y manejo del EPAr en pacientes pediátricos, y lograr un abordaje temprano que permita reducir complicaciones. **Casos Clínicos:** Se presentan 6 casos de pacientes pediátricos diagnosticados de EPAr en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Bogotá, Colombia, entre 2013-2018. Todos residían en Bogotá, 5/6 eran hombres, la mediana de edad 11 años, 4/6 tenían antecedentes de enfermedad pulmonar y 5/6 requirieron un sistema de oxígeno en alto flujo. En todos los casos, la radiografía de tórax informó opacidades y 2/6 tenían hipertensión pulmonar en el ecocardiograma. Todos fueron tratados inicialmente como neumonía bacteriana o asma y aunque evolucionaron adecuadamente, estos tratamientos inadecuados pueden generar complicaciones. **Conclusión:** El diagnóstico, tratamiento y prevención del EPA es importante, ya que usualmente se confunde con patologías pulmonares infecciosas debido a su curso clínico similar, esto lleva a que no sea tratado de manera adecuada y puede generar complicaciones. Se sugiere que, en pacientes con historia reciente de ascenso a ciudades de elevada altitud, se considere como diagnóstico diferencial.

Palabras clave:

Edema Pulmonar;
Enfermedad de la
Altura;
Hipertensión
Pulmonar;
Hipoxia

Correspondencia:
Rossana Figueredo
rfigueredo@fucsalud.edu.co

Abstract

High-altitude pulmonary edema (HAPE) occurs when a person without adequate pulmonary adaptation ascends above 2500 meters above sea level. Usually, it is more frequent among those living at low altitudes, however, it can occur in people who live at high altitudes and descend to lower ones for a short time, which is called re-entry HAPE. **Objective:** To describe the clinical course, diagnosis, and management of re-entry HAPE in pediatric patients, and to achieve an early approach to reduce complications. **Clinical Cases:** We present 6 cases of pediatric patients diagnosed with re-entry HAPE in a fourth level hospital in Bogotá, Colombia, between 2013 and 2018. All patients resided in Bogotá, 5/6 were male, the median age was 11 years, 4/6 had a history of lung disease, and 5/6 required a high-flow oxygen device. In all cases, the chest X-ray reported opacities and 2/6 showed pulmonary hypertension on the echocardiogram. All patients were initially treated for bacterial pneumonia or asthma and, although they progressed adequately, these inadequate treatments can cause complications. **Conclusion:** The diagnosis, treatment, and prevention of HAPE are important since it is usually confused with infectious pulmonary pathologies due to its similar clinical course, which leads to inadequate treatment and can generate complications. The suggestion is that HAPE should be considered as a differential diagnosis in patients with a recent history of ascending to high altitude cities.

Keywords:

Pulmonary Edema;
Altitude Sickness;
Pulmonary
Hypertension; Hypoxia

Introducción

El edema pulmonar de las alturas (EPA) es un edema no cardiogénico que se produce como consecuencia de una exposición aguda a hipoxia hipobárica generado por un descenso rápido en las presiones atmosféricas^{1,2}; esta condición afecta a sujetos susceptibles que no logran una adecuada adaptación pulmonar cuando se asciende a más de 2.500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.). Se ha observado, que esta patología es más frecuente en personas que viven en bajas alturas al ascender rápidamente a mayor altitud³, sin embargo y aunque menos frecuente, algunas personas que viven durante años a gran altura y descienden a altitudes menores por un periodo corto de tiempo, pueden desarrollar EPA al volver a ascender; lo cual se denomina edema pulmonar de alturas por re-ascenso (EPAr)^{4,5}.

La incidencia mundial de EPA clásico (EPAc) varía entre 0,01% hasta el 31% según las series⁶, sin embargo, se desconoce la incidencia de EPAc y EPAr en los andes latinoamericanos. Por otra parte, estudios sobre EPA muestran que la población pediátrica entre los 2 y 20 años es más susceptible a los cambios de altura⁷, aunque no se conoce cuál es la incidencia en esta edad, lo que la convierte en una enfermedad muy poco documentada.

El EPA generalmente se manifiesta durante 2 a 4 días posterior al ascenso, iniciando frecuentemente durante la noche. Sus síntomas constan de disnea, debilidad y tos seca que progresa a tos productiva; al examen físico se evidencia fiebre, taquicardia, taquipnea y crépitos pulmonares. En las imágenes diagnósticas se puede observar opacidades alveolares y alteración del parénquima pulmonar, generando que el cuadro de EPA pueda confundirse fácilmente con un proceso

infeccioso pulmonar cuando el personal de salud desconoce la existencia de esta patología lo que los lleva a realizar manejos incorrectos con antibióticos, lo cual es muy frecuente en el medio hospitalario^{2,4}.

El EPA clásica o por re-ascenso, son enfermedades poco comunes pero de gran significancia clínica en países que cuentan con gran variedad de zonas geográficas en los que es muy fácil cambiar de altitud de forma rápida; la mayoría de los estudios de esta condición médica se encuentran dirigidos hacia personas que presentan EPAc pero también hay un gran número de pacientes que presenta EPAr, la cual, debido a su poca documentación suele ser sub diagnosticada, y por consiguiente los pacientes no reciben un manejo adecuado. El objetivo de este manuscrito es describir el curso clínico, diagnóstico y manejo del EPAr, para alertar al personal médicos de esta posibilidad diagnóstica y lograr un abordaje temprano que permita reducir complicaciones por tratamientos inadecuados.

Casos Clínicos

Se describen 6 casos clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados de EPAr entre 2013-2018 en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Bogotá. De los seis casos presentados cinco eran de sexo masculino y la mediana de edad fue de 11 años (Rango intercuar-tílico [RIQ] 3). Cuatro de los casos refirieron antecedentes de alguna patología respiratoria que requirió hospitalización previa como neumonía, bronquiolitis, asma o apnea obstructiva del sueño. Todos los pacientes vivían en la ciudad de Bogotá (2.640 m.s.n.m.) así al conocer el lugar de desplazamiento (Mediana de altura 326, IRQ 254 m.s.n.m.) se pudo llegar al diagnóstico

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Característica del viaje	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Altitud de Origen*	2.640	2.640	2.640	2.640	2.640	2.640
Ciudad destino	Campo alegre	Cartagena de Indias	Girardot	Santa Marta	Florenca	Yopal
Altitud de la ciudad*	525	2	326	15	242	390
Cambio de altitud*	2.115	2.638	2.314	2.625	2.398	2.250
<i>Síntomas</i>						
Tiempo de síntomas	2 días	12 horas	1 semana	1 día	2 días	1 día
Disnea	+	+	-	-	-	-
Espujo	+	-	+	+	-	+
Tos	+	+	+	+	+	+
Dolor torácico	+	-	-	-	-	-
Cianosis	+	+	+	-	-	+
Estertores o crépitos pulmonares	+	+	+	-	-	-
Dificultad respiratoria	+	+	+	-	+	+
Polipnea	-	+	+	-	-	+
Fiebre	-	-	+	-	+	-

*Metros sobre el nivel del mar.

de EPAr dado que todos los lugares se encontraban a una altitud menor que la ciudad de Bogotá (Cambio de altitud mediana de 2.625, RIQ 360 m.s.n.m.). El resto de las características generales de los casos se presentan en la tabla 1.

Cinco de los 6 pacientes requirieron manejo en unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) por la gravedad de la hipoxemia (oxígeno por sistemas de alto flujo) y presencia de dificultad respiratoria. De los estudios de laboratorio, solo a un paciente se tomó gases arteriales que mostró acidosis respiratoria (pH 7,30; PCO₂ 34,6 mmHg) con trastorno de oxigenación (PaO₂/FiO₂ 205; SatO₂/FiO₂ 303) e hiperlactatemia (4,5 mmol/L). En los demás pacientes no se les solicitó gases, pero su relación SatO₂/FiO₂ mediana de ingreso fue de 284 (RIQ 165). En 3 casos se solicitó hemograma el cual se encontraban dentro de límites normales; sin embargo, un paciente traía reporte extrahospitalario de un hemograma con leucocitosis severa (40.000 cel/mm³). En todos los casos la radiografía de tórax tenía opacidades de parénquima (tabla 2) y en 2 de los 6 casos se reportó hipertensión pulmonar por medio de ecocardiograma.

La mitad de los pacientes fueron diagnosticados en primera instancia como una enfermedad pulmonar infecciosa y tratados con antibiótico, uno de estos casos fue diagnosticado como una crisis asmática debido a los antecedentes del paciente y fue manejado con corticoide y broncodilatador; los manejos instaurados

Tabla 2. Reporte de imágenes diagnósticas

	Radiografía de tórax
Caso 1	Infiltrados alveolares difusos con atelectasia apical derecha
Caso 2	Infiltrados intersticiales difusos en lóbulos superiores bilaterales
Caso 3	Opacidades alveolares alveolares difusas
Caso 4	Infiltrados alveolares difusos
Caso 5	Patrón intersticial reticular basal derecha sin consolidación
Caso 6	Opacidades homogéneas que involucran casi la totalidad del hemitórax derecho con borramiento parcial del ángulo costo frénico derecho e infiltrados pseudonodulares en ambos campos pulmonares (Figura 1)

inicialmente fueron suspendidos posterior al diagnóstico de EPAr y recibieron el manejo apropiado que consiste en el uso exclusivo de oxígeno suplementario según necesidad todos con respuestas rápidas y evolución corta de su enfermedad (mediana de estadía hospitalaria de 5 días, RIQ 1). En la tabla 3 se detallan los manejos previos utilizados.

En dos de los casos se realizó radiografía de control a las 24 horas donde se evidenció la mejoría del edema pulmonar (figura 1). Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, la oxigenoterapia fue retirada progresivamente hasta el egreso hospitalario.

Tabla 3. Tratamientos recibidos previo al diagnóstico y estancia hospitalaria

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Oxígeno	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Furosemida	Si	Si	Si	No	No	No
Corticoide	No	No	No	No	Si	Si
Beta agonista	No	No	No	No	Si	Si
Antibiótico	No	No	Si	No	Si	Si
Estancia hospitalaria (días)	4	4	6	4	5	5

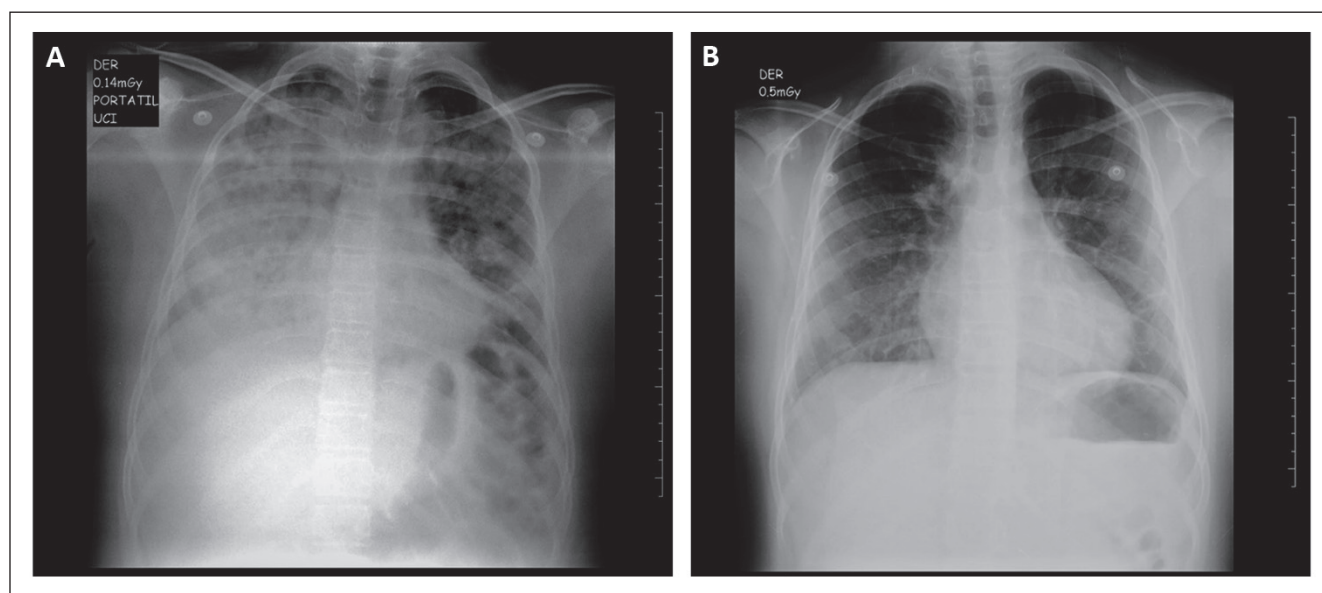


Figura 1. Caso 6, en la imagen **A** se observa la radiografía de ingreso donde se evidencian opacidades homogéneas en hemitórax derecho con borramiento parcial del ángulo costo frénico derecho e infiltrados pseudonodulares en ambos campos pulmonares. En la imagen **B** se observa la radiografía de control tomado a las 24 h en la cual se observa mejoría las opacidades pulmonares con persistencia de estas a nivel bibasal.

Discusión

Se presentan 6 casos de pacientes con edema pulmonar de alturas por re-ascenso en los cuales no se sospechó el diagnóstico de forma inicial lo que llevo a manejos innecesarios, con buena evolución clínica al retirar las terapias y permitir que la enfermedad resolviera de forma espontánea con el uso de oxigenoterapia.

Este edema se genera ante el cambio rápido de la disponibilidad de oxígeno por el cambio de altitud, lo cual desencadena una serie de procesos fisiológicos ante la exposición a hipoxia, entre los que se encuentran: vasoconstricción pulmonar irregular y exagerada, disminución de la liberación de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico, disminución en la reabsorción de secreciones alveolares y aumento del tono simpático; todo esto generando hipertensión pulmonar que

lleva a extravasación de líquido intersticial, produciendo edema pulmonar y alteración de la mecánica ventilatoria³. Todos estos procesos ocurren típicamente en personas que viven en bajas alturas y que no tienen buena capacidad pulmonar para adaptarse rápidamente a estos cambios de altitud, produciendo la forma clásica de esta entidad (EPAc).

Cuando se trata de un edema de re-ascenso (EPAr), que se produce en pacientes con tiempo de adaptación pulmonar adecuada, se ha propuesto que el músculo liso vascular de los capilares pulmonares encargados de la protección frente a hipoxemia, involuciona durante el tiempo que el individuo permanece a baja altitud dejándolo desprovisto de los mecanismos adaptativos para tolerar grandes altitudes^{8,9}; otra teoría apunta al volumen sanguíneo, puesto que la exposición prolongada a grandes altitudes genera un aumento de glóbulos rojos los cuales disminuyen a ba-

jas altitudes generado un aumento compensatorio del volumen plasmático, lo que puede explicar el edema pulmonar al retornar a altas altitudes¹⁰. Así mismo, se sabe que esta condición clínica es más frecuente en la edad pediátrica, ya que tienen un tono muscular arteriolar pulmonar aumentado por lo que la actividad vasomotora es mayor haciéndolos más hiperactivos ante los cambios de presión que los adultos⁸.

Varios estudios reportan que los pacientes con antecedentes de hipoxia perinatal, patologías pulmonares previas como infecciones virales o alteraciones anatómicas congénitas que aumenten la presión pulmonar pueden predisponer a la presentación de EPA^{8,9,11,12} lo cual es concordante con los casos expuestos que tenían antecedentes de enfermedad pulmonar que requirió hospitalización previa como neumonía, bronquiolitis, asma o síndrome de apnea obstructiva del sueño, lo cual puede estar relacionado con el desarrollo de EPA en estos pacientes.

El diagnóstico de EPA se realiza con los criterios del consenso de Lake Luise (1991), los cuales incluyen síntomas como: disnea en reposo, tos, debilidad o disminución de la tolerancia al ejercicio, y signos como: sibilancias o estertores en al menos un campo pulmonar, taquipnea o taquicardia con antecedente de viaje reciente^{3,5}. El diagnóstico se hace con al menos 2 síntomas y 2 signos, sin embargo, las manifestaciones del EPAra pueden ser más inespecíficos como cefalea, letargo, alteración en la memoria y falta de sueño, evidenciando cianosis y facies pletóricas²; por otra parte estos pacientes pueden presentar leucocitosis con neutrófilia⁶ como se evidencio en 1 de los casos presentados y la radiografía de tórax muestra hallazgos similares a un proceso neumónico, lo que hace más difícil su diagnóstico. Esto explica, que en la mitad de los casos de este reporte, se realizó un diagnóstico inicial diferente a EPA, sin embargo, debido a la evolución clínica, el lugar de residencia, el antecedente de viaje reciente a lugares de menor altitud, reporte de laboratorios no conclusivos de infección, las imágenes radiológicas compatibles con hallazgos de edema pulmonar con mejoría radiológica del mismo en las 24 horas siguientes lo cual es característico del EPA¹⁰ y la buena respuesta al retirar el manejo inicial instaurado, se logró el diagnóstico de EPAra.

El tratamiento no difiere entre el EPAC y el EPAra, la mayor evidencia se encuentra dirigida al descenso real de altura y en caso de no ser posible, la simulación del descenso se debe hacer con terapia hiperbárica o con aporte de oxígeno suplementario con el fin de disminuir la presión arterial pulmonar^{1,5,6}, lo que explica la mejoría clínica de todos los paciente al ser manejados con oxígeno suplementario de alto flujo. En 3 casos los pacientes recibieron manejo con furosemida sin ninguna complicación, sin embargo, la literatura

refiere que el manejo con diuréticos es controvertido, si bien puede ayudar en la eliminación de líquido extracelular sus efectos adversos son mayores por lo que no se recomienda su uso de rutina^{1,2,5}.

En cuanto a pronóstico, se sabe que los pacientes que presentan EPA en algún momento de su vida son más susceptibles al cambio de alturas^{3,5}, por lo tanto se recomienda un ascenso lento para permitir la aclimatación pulmonar³, también pueden usarse medicamentos como el nifedipino el cual genera una vasodilatación pulmonar y sistémica, sin embargo, por la activación simpática a grandes alturas el efecto en la circulación sistémica es mínimo⁵; la dosis recomendada es de 1-5 mg/kg/día cada 8 horas para pacientes en edad pediátrica², iniciando 1 día antes de ascender y hasta 2 días después de llegar al lugar de destino^{5,9}. Se ha planteado el uso de otros medicamentos como: beta2agonistas, inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5 e inhibidores de la anhidrasa carbónica con resultados aparentemente satisfactorios, sin embargo, las muestras de los estudios son pequeñas y no se encuentran estudios en población pediátrica por lo cual se debe tener precaución con su uso^{3,13}. Por último, en caso de que el niño este cursando con una infección respiratoria en el momento del ascenso se recomienda retrasar el viaje hasta la resolución del cuadro agudo⁹.

Conclusión

El diagnóstico oportuno (preguntar por viajes a otras altitudes en casos agudos de enfermedad pulmonar con hipoxemia), el tratamiento adecuado (soporte de oxigenoterapia según gravedad, usualmente con terapias de alto flujo por ser bien toleradas) y la prevención del EPAra (evitar ascensos rápidos en paciente susceptibles) es importante, ya que usualmente se confunde con patologías pulmonares infecciosas debido a su curso clínico similar, esto lleva a que no sea tratado de manera adecuada y puede generar complicaciones. Se sugiere que, en pacientes con historia reciente de ascenso a ciudades de elevada altitud, se considere como diagnóstico diferencial.

Responsabilidades Éticas

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

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Gutiérrez Gómez VM, Hernández Trujillo I, Reyes Ramos G, Gómez Guadarrama D. Edema pulmonar de altura. Presentación de cinco casos pediátricos. *Arch Inv Mat Inf* 2014;6(3):127-37.
- Romo Pinos E, Guevara Pérez Y, Idrovo Avecillas R, Vele Quito V. Edema pulmonar de altura. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Finlay*. 2018;8(1):80-4.
- Von Sneidern E, Whang CB, Vásquez MC, et al. Un adolescente con recurrencia de edema pulmonar de las alturas. *Pediatría*. 2012;45(4):252-8.
- Luks AM, Schoene RB, Swenson ER. High Altitude. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* 2016. p. 1367-84.e4.
- López de Guimaraes D. Edema pulmonar agudo de reascenso: caso observado en Huaraz, Ancash, Perú. *Acta Méd Peruana* 2008;25(2):92-5.
- Borda A, Bastidas A, Pernet F. Edema pulmonar inducido por las alturas. *Rev. Colomb. Neumol*. 2009;21(1):21-8.
- Ucrós S, Dueñas E, Llano G, Posada E, Triana G, Navas C. Edema Pulmonar de las Alturas en la Ciudad de Bogotá. *Pediatr. (Revista Colombiana de Pediatría)*. 2002;37:97-109.
- West JB. The Physiologic Basis of High-Altitude Diseases. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(10):789-800.
- Liptzin DR, Abman SH, Giesenhagen A, Ivy DD. An Approach to Children with Pulmonary Edema at High Altitude. *High Alt Med Biol*. 2018;19(1):91-8.
- Baniya S, Holden C, Basnyat B. Reentry High Altitude Pulmonary Edema in the Himalayas. *High Alt Med Biol*. 2017;18(4):425-7.
- Valenzuela Rodríguez G, Jerí McFarlane S. Edema pulmonar de altura. *Rev. Soc. Peru Med. Interna* 2015;28(3):132-5.
- Schwab M, Jayet P-Y, Allemann Y, Sartorini C, Scherrer U. Edema pulmonar de altura. modelo de estudio de la fisiopatología del edema pulmonar y de la hipertensión pulmonar hipoxica en humanos. *Medicina (B. Aires)* 2007;67(1):71-81.
- Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, González Garay AG, Marti-Carvajal AJ, Arevalo-Rodríguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:Cd009761.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a la oligonefronia del prematuro

A secondary focal segmental glomerulosclerosis due to prematurity

Gloria Valdés^a, Colomba Norero^b, Gonzalo P. Méndez^c

^aDepartamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bFacultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cDepartamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 11 de agosto de 2020; Aceptado: 3 de septiembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En los últimos 30 años se han acumulado evidencias del mayor riesgo de daño renal en recién nacidos prematuros y de bajo peso secundarios a un desarrollo nefronal incompleto, sobrecarga glomerular y desarrollo de una esclerosis focal y segmentaria.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La evolución de un recién nacido prematuro y de bajo peso hacia una glomeruloesclerosis focal y segmentaria a los 13 años y su progreso a insuficiencia renal terminal 23 años después busca enfatizar la detección y manejo precoz.

Resumen

Tanto el nacimiento prematuro como el bajo peso de nacimiento comprometen el desarrollo nefronal. La menor dotación de nefrones es sometida a hiperfiltración compensadora que sobrecarga a los glomérulos y lleva al círculo vicioso de deterioro progresivo de función renal. **Objetivo:** Enfatizar el riesgo del compromiso renal en esta población susceptible describiendo el caso de un paciente con seguimiento prolongado. **Caso Clínico:** Recién nacido prematuro nacido con bajo peso, que a los 3 años de edad presenta hipertensión severa, que logró controlarse con distintos tipos de antihipertensivos. Sin embargo, 10 años más tarde, se detectó proteinuria subnefrótica, con una biopsia renal que confirma una glomeruloesclerosis focal y segmentaria. A pesar de bloquear el sistema renina-angiotensina durante 23 años su función renal se deterioró progresivamente, hasta requerir hemodiálisis crónica durante los últimos 3 años. **Conclusión:** Es indispensable difundir el riesgo de daño renal en recién nacidos prematuros y de bajo peso para instalar un manejo que se extienda desde la gestación hasta la vida adulta y lograr un impacto individual y epidemiológico en la salud renal.

Palabras clave:

Prematurez;
Bajo Peso de Nacimiento;
Desarrollo Renal;
Oligomeganefronia;
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria;
Insuficiencia Renal

Abstract

Both premature birth and low birth weight compromise nephron development. The lower nephron endowment is subjected to compensatory hyperfiltration that overloads the glomeruli and leads to the vicious circle of progressive deterioration of renal function. **Objective:** To emphasize the risk of renal involvement in this susceptible population by describing the case of a patient with long-term follow-up. **Clinical Case:** Low-weight premature newborn, who presented at 3 years of age severe hypertension, which was controlled with different types of antihypertensive drugs. However, 10 years later subnephrotic proteinuria was detected; a renal biopsy confirmed a focal and segmental glomerulosclerosis. Despite blocking the renin-angiotensin system for 23 years, his renal function progressively deteriorated, until requiring chronic hemodialysis during the last 3 years. **Conclusion:** It is essential to increase the awareness of the risk of renal damage in premature and low weight newborns in order to establish management that covers from gestation to adult life and to achieve an individual and epidemiological impact on renal health.

Keywords:

Preterm Birth;
Low Birth Weight;
Kidney Development;
Oligonephronia;
Focal Segmental
Glomerulosclerosis;
Renal Failure

Introducción

El riñón del prematuro representa un gran desafío para neonatólogos, pediatras generales y nefrólogos como lo demuestra una revisión reciente que plantea un enfoque fisiopatológico que guía el manejo clínico¹. Dado que la lesión renal más característica asociada a la prematuridad y al bajo peso al nacer es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)², presentamos el caso de un prematuro nacido en 1981 seguido hasta la actualidad, que ilustra como la alteración en la programación del número de nefrones y los posteriores mecanismos adaptativos afectan la morfología de manera característica y llevan a la insuficiencia renal crónica terminal. Es probable que la evolución del deterioro anatómico y funcional podría haber cambiado si se hubiese manejado desde su nacimiento conociendo las consecuencias de la reducción de nefrones observadas por Brenner en 1988 y 1994^{3,4}. Para prevenir el defecto en la programación nefronal - ejemplo de un desarrollo intrauterino inadecuado en el origen de la enfermedad- se requiere además incorporar nuevas formas de manejo de las patologías obstétricas que contribuyen a desencadenar el trabajo de parto prematuro⁵⁻⁷. El objetivo de esta comunicación es enfatizar el riesgo del compromiso renal en esta población susceptible describiendo el caso de un paciente con seguimiento prolongado.

Caso Clínico

Varón de 39 años, nacido en 1981 del cuarto embarazo de una madre de 38 años, quien permaneció normotensa durante la gestación y no ha desarrollado hipertensión hasta la fecha. Sin embargo, desde el tercer mes presentó contracciones uterinas. A las 20 semanas se detectó retardo de crecimiento fetal y a las 30 sema-

nas se realizó cesárea por sufrimiento fetal crónico y oligohidramnios. El recién nacido pesó 1.800 g.

A los 3 años de edad fue enviado al Policlínico de Nefrología Pediátrica del Hospital San Juan de Dios con los diagnósticos de referencia de déficit ponderoestatural (percentil 10) e hipertensión arterial esencial severa. Durante los siguientes 10 años mantuvo peso y talla en p10. Recibió sucesivamente terapia antihipertensiva con betabloqueadores o antagonistas de canales de calcio o diuréticos, presentando presión arterial en rango normal para su edad, función renal normal y crecimiento renal ecográfico concordante con su talla.

A los 13 años se detectó proteinuria en rango no nefrótico, por la que se realizó biopsia renal percutánea. En el examen de microscopía óptica (figuras 1 A y B) se observó tejido cortical renal con 21 glomérulos, los que presentaron signos de hipertrofia y aparatos yuxtaglomerulares prominentes. Cinco de ellos mostraron lesiones segmentarias esclerosantes, en partes hialinas y con sinequias focales (figuras 1, A y B). Los compartimientos tubulointersticial y vascular mostraron también signos de daño crónico, de carácter intenso para el último (figura 1 A). En el análisis histomorfológico la densidad glomerular fue 0,65/mm² (N (Normal) = 7), el diámetro promedio 393 μU y su área 0,121 mm² (N = 0,015 mm²); el recuento celular de los glomérulos sin lesión segmentaria fue 160 (N = 83) y el de los aparatos yuxtaglomerulares 25 (N = 1,1-1,5); valores normales⁸⁻¹¹ (figura 1 B). La inmunofluorescencia fue levemente positiva para IgM en forma de comas mesangiales en glomérulos, con C3 positivo en las arteriolas. La microscopía electrónica (figuras 1 C y D) mostró una matriz mesangial aumentada levemente con algunas fibras colágenas tipo I y densidades poco definidas; el principal hallazgo correspondió a borramiento focalmente acentuado secundario a daño podocitario.

Conocido el diagnóstico de oligomeganefronia y glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria se

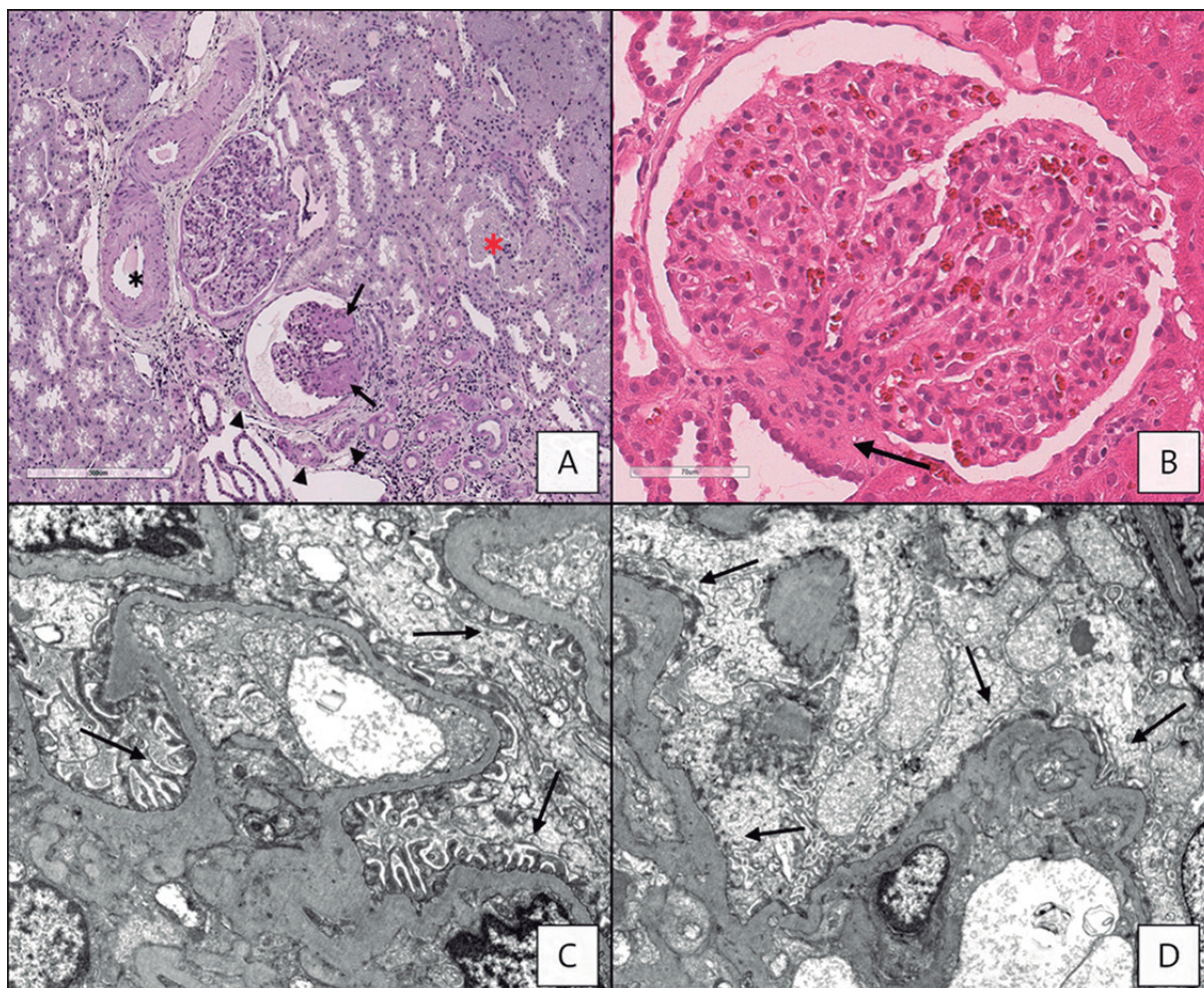


Figura 1. Biopsia renal del caso clínico. Microscopía óptica. **A.** El área cortical muestra dos glomérulos; el superior tiene signos de hipertrofia y junto a él se reconoce una rama arteriolar interlobulillar con esclerosis intimal (asterisco negro). El inferior se encuentra un foco de atrofia tubular y presenta una extensa lesión esclerosante segmentaria perihiliar (flechas); en la vecindad de hay una rama arteriolar con esclerosis y estenosis severas (puntas de flecha). Los túbulos proximales muestran signos de hipertrofia caracterizada por aumento de su diámetro y dilataciones tortuosas (asterisco rojo) (PAS; 80X). **B.** Glomérulo hipertrofico sin esclerosis segmentaria, con un aparato yuxttaglomerular prominente (flecha) (HE; 320X). Microscopía electrónica de transmisión. **C.** Segmento de ovillo glomerular cuyas asas capilares presentan pedicelos mayormente conservados a lo largo de la membrana basal (flechas) (acetato de uranilo-citrato de plomo, 6.000X). **D.** Segmento de glomérulo que muestra borramiento acentuado y completo de pedicelos a lo largo de la membrana basal en distintas asas capilares (flechas) (acetato de uranilo-citrato de plomo, 4.200X).

inició tratamiento con enalapril, que fue cambiado posteriormente por bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RAS) de más larga acción. Su función renal se deterioró lentamente y a los 36 años ingresó a hemodiálisis crónica.

Discusión

La proteinuria en rango subnefrótico y la biopsia renal del caso presentado corresponden a lo descrito en GEFS de pacientes con prematuridad y muy bajo peso para su edad gestacional². Esta forma secundaria de

GEFS es consecuencia de adaptaciones hemodinámicas debidas al bajo número de nefrones funcionantes que determina aumento de la presión intracapilar que causa hiperfiltración, formación de microaneurismas, rupturas, desprendimiento podocitario y esclerosis del segmento de ovillo capilar por acumulación de material hialino que puede causar la oclusión de este. Al análisis ultraestructural fino las alteraciones citoplasmáticas y principalmente pedicelares de los podocitos, pueden ser focalmente intensas, pero siempre parcelares y variables entre un glomérulo y otro. Esta particular característica morfológica permite el diagnóstico diferencial con la forma difusa o primaria de enfermedad

podocitaria. El correlato clínico en la mayoría de estos casos muestra proteinuria en rango no nefrótico, no acompañada de edema ni de hipoalbuminemia, pero que puede progresar hasta alcanzar el rango nefrótico, de acuerdo con la evolución del daño destructivo glomerular secundario¹².

La aparición precoz de hipertensión en el caso descrito fue probablemente el resultado de la hipoperfusión fetal prolongada que estimuló al aparato yuxtaglomerular, a la que posteriormente se sumó la severa esclerosis y estenosis arteriolar que mostró la biopsia a los 13 años. A la hiperactivación del RAS se agregó la reducción de la natriuresis de la oligonefronia³.

En prematuros y niños de bajo peso de nacimiento que presentan hipertensión arterial se recomienda bloquear el RAS con inhibidores de enzima de conversión (IECA) o antagonistas del receptor I de angiotensina II (ARA2) por beneficios adicionales a su efecto antihipertensivo sistémico. El antagonismo del RAS preferentemente vasodilata la arteriola eferente, reduce la hipertensión glomerular y por consiguiente el daño mecánico sobre la membrana glomerular y la filtración de proteínas^{13,14}. Es necesario aceptar el costo de la disminución de la velocidad de filtración glomerular, que es paradójicamente benéfica pues enlentece el deterioro de la función renal. Se ha postulado además que la nefroprotección de los IECA y ARA2 incluye un efecto específico sobre los podocitos, que expresan todos los componentes del sistema renina angiotensina¹⁵.

Reconocer el rol de un desarrollo nefronal incompleto en el prematuro de bajo peso sobre la insuficiencia renal tardía constituye un poderoso argumento para iniciar temprano y regularmente los controles obstétricos, indispensables para reducir el parto prematuro con un manejo precoz de sus causas. Las etiologías infecciosas e isquémicas representaron en un estudio nacional las causas más frecuentes de partos prematuros¹⁶. En un hospital público de Santiago un estudio reciente mostró que la infección bacteriana ascendente fue la primera causa de parto prematuro, por lo que requiere pesquisa rutinaria y tratamiento precoz junto a intervenciones para mejorar la inmunidad vaginal⁵.

Aun cuando la madre del paciente no presentó hipertensión gestacional, es importante señalar que la preeclampsia eleva el riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer 8 y 4 veces respectivamente¹⁷, por lo que su prevención debe comenzar en los controles prenatales. En éstos se deben corregir condiciones maternas que se asocian a mayor riesgo de preeclampsia, síndrome que inducirá el trabajo de parto espontáneo o precipitará la decisión médica de interrumpirlo frente a riesgo

materno y/o sufrimiento fetal; la suplementación de calcio cuando se sospecha una ingesta baja⁶, y si existen riesgos de preeclampsia el inicio de aspirina en baja dosis a las 16 semanas o antes⁶. Ante toda preeclampsia severa hay que mantener una activa interacción entre el obstetra y el neonatólogo, para sopesar la decisión del momento del parto y la necesidad de administrar glucocorticoides para inducir maduración pulmonar considerando que en modelos animales reducen la población de nefrones¹⁸.

Además de estas indicaciones se requiere sensibilizar al equipo de salud sobre el riesgo de prematuros y recién nacidos con bajo peso para incorporar en ellos el seguimiento preconizado por Cavagnaro¹. El esfuerzo conjunto para precisar la edad gestacional y el peso al nacimiento ante proteinuria y deterioro de función renal, junto a las características histológicas propias, permitirá el diagnóstico de glomeruloesclerosis focales y segmentarias secundarias a esta causa, contribuyendo a difundir la importancia de la programación intrauterina y el seguimiento posterior.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores deben agradecer al Dr. Helmar Rosenberg[†], del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, el análisis inicial de la biopsia.

Referencias

1. Cavagnaro F. El riñón en el niño prematuro. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91:325-30.
2. Hodkin JB, Rasoulpour GS, Markowitz G, et al. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:71-6.
3. Brenner BM, García DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988;1:335-47.
4. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:171-5.
5. Ovalle A, Martínez MA, Figueroa J. ¿Se puede prevenir el parto prematuro por infección bacteriana ascendente y sus resultados adversos en los hospitales públicos de Chile? *Rev Chil Infectol.* 2019;36:358-68.
6. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:639-49.
7. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S. Prevention preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14.
8. Fetterman GH, Shuplock NA, Philipp FJ, Gregg HS. The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood: studies by microdissection. *Pediatrics.* 1965;35:601-19.
9. Marini MB, Rocha LP, Machado JR, Ramalho FS, Dos Reis MA, Corrêa RR. Contribution of glomerular morphometry to the diagnosis of pediatric nephropathies. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27:493-9.
10. Rosenberg H, Pulgar A, Martínez L. El glomérulo normal en donantes vivos para trasplante renal. Estudio con microscopio de luz, microscopía electrónica e inmunofluorescencia. *Rev Med Chile.* 1983;111:559-63.
11. Parker RA. Distribution of the changes in the juxtaglomerular apparatus in human renal artery stenosis. *Nephron.* 1967;4:315-25.
12. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1989;13:443-56.
13. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, et al. ESCAPE Trial Group. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2225-33.
14. Mann JFE, Hilgers KF. Renal effects of ACE inhibitors in hypertension. En Ed. Bakris GL, Elliott WJ. *UptoDate*, Waltham, MA. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/renal-effects-of-ace-inhibitors-in-hypertension/> última visita el 29 de agosto de 2020.
15. Liebau MC, Lang D, Bohm J, et al. Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol. Renal Physiology.* 2006;290:F710-19.
16. Germain AM, Carvajal J, Sánchez M, Valenzuela GJ, Tsunekawa H, Chuaqui B. Preterm labor: placental pathology and clinical correlation. *Obstet Gynecol.* 1999;94:284-9.
17. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW (2017) Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS ONE* 2017;12:e0175914.
18. Fryer HJ, Welsh GI. Renal consequences of therapeutic interventions in premature neonates. *Nephron.* 2019;142:117-27.

Trasplante de médula ósea exitoso en un caso de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 3

Sucesfull bone marrow transplantation in a case of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3

Gabriela Caicedo-Herrera^a, Estephania Candelo^a, Manuela Olaya^b, Paola Pérez^b, Diego Medina^b, Harry Pachajoa^{a,b}

^aCentro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y enfermedades Raras, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

^bFundación Clínica Valle De Lili. Cali, Colombia.

Recibido: 16 de junio de 2020; Aceptado: 7 de septiembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), es un síndrome clínico provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante, puede ser primaria (familiar) o secundaria, pero es muy difícil diferenciar la etiología en presencia de una infección.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se demostró que el estudio molecular es una valiosa herramienta en los casos de HLH para determinar su etiología, aún en la presencia de una infección y como el TMO es la una opción curativa en esta entidad.

Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) corresponde a una activación exagerada, primaria o secundaria, del sistema inmunológico. La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 3 (LHF-3) es un desorden del sistema inmune severo, causado por mutaciones en el gen *UNC13D*, el cual codifica para una proteína esencial en la función citotóxica de los linfocitos. **Objetivo:** Describir la relevancia diagnóstica de la secuenciación de nueva generación (NGS) en el enfoque de un paciente con sospecha de LHF y demostrar la efectividad del trasplante de médula ósea como única medida curativa. **Caso Clínico:** Preescolar de 4 años masculino, previamente sano, quien debutó con un síndrome mononucleósico e IgM positiva para virus de Epstein Barr. El paciente evolucionó con hepatoesplenomegalia y deterioro clínico progresivo. Se sospechó un síndrome linfoproliferativo, el cual fue descartado por aspirado de médula ósea, encontrando evidencia de hemofagocitosis activa. El paciente cumplía criterios para síndrome hemofagocítico (por compromiso de médula ósea, pancitopenia, elevación de ferritina e hipertrigliceridemia) y ante la no respuesta al protocolo de primera línea, incluyendo terapia antiviral, se consideró la posibilidad de una etiología primaria. Se completó estudio molecular con NGS que fue positivo para LHF-3. Debido a la evolución clínica se realizó trasplante de médula ósea con resultado exitoso a los 5 años de seguimiento. **Conclusión:** La NGS es una herramienta indispensable en el diagnóstico de la LHF, principalmente cuando la respuesta al tratamiento estándar no es adecuada y facilita la instauración oportuna de las medidas terapéuticas necesarias.

Palabras clave:

Linfohistiocitosis Familiar
Hemofagocítica;
Linfohistiocitosis;
UNC13D;
Secuenciación de Nueva Generación;
Trasplante de Médula Ósea

Correspondencia:
Gabriela Caicedo-Herrera
mgcaicedo@icesi.edu.co

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an exaggerated activation of the immune system which can be either primary (familial) or secondary. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL-3) is a severe immune disorder, caused by mutations in the *UNC13D* gene, which codes for a protein crucial to the cytotoxic function of lymphocytes. **Objective:** To describe the diagnostic relevance of next-generation sequencing in the approach of a patient with suspected FHL and to demonstrate the effectiveness of bone marrow transplantation as the only curative measure. **Clinical Case:** 4-year-old preschool male, previously healthy, who presented with mononucleosis syndrome and positive IgM for Epstein Barr virus, developing hepatosplenomegaly and progressive clinical deterioration. A lymphoproliferative syndrome was suspected, which was ruled out by bone marrow aspiration, finding evidence of active hemophagocytosis. The patient met the criteria for hemophagocytic syndrome (bone marrow aspiration, pancytopenia, elevated ferritin, and hypertriglyceridemia) and, given the lack of response to first-line management, including antiviral treatment, a possible primary etiology was considered. A molecular study was completed with NGS that was positive for FHL-3. Due to the progressive clinical deterioration, a bone marrow transplantation was performed, presenting successful results after the first year had elapsed. **Conclusion:** NGS is an indispensable tool in the diagnosis of FHL, mainly when the response to standard treatment is not adequate and facilitates the timely implementation of the necessary therapeutic measures.

Keywords:

Familial
Hemophagocytic
Lymphohistiocytosis;
UNC13D;
Next-Generation
Sequencing;
Bone Marrow
Transplantation

Introducción

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es la activación desenfrenada de los linfocitos T citotóxicos, las células asesinas naturales (NK) y macrófagos¹. Puede ser primario (familiar) o secundario a diferentes etiologías tales como: infecciones, malignidad, desórdenes reumatológicos e inmunodeficiencias. Sin embargo, en ausencia de antecedentes familiares o una prueba molecular es muy difícil diferenciar la una de la otra².

La linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF) es un desorden autosómico recesivo que se presenta aproximadamente en 1 por cada 100.000 niños³. Es causado por mutaciones en genes que participan en la función de las células NK y la función citotóxica de linfocitos TCD8+ (PRF1, *UNC13D*, STX11 y STXBP2)³⁻⁴. Se caracteriza por fiebre persistente, hepato-esplenomegalia, ferritina elevada, citopenias, alteración de la citotoxicidad de las células NK y hemofagocitosis⁵. La LHF tipo 3 (MIM: 608898) es la segunda forma genética más frecuente (30%-40%). La cual es causada por mutaciones del gen *UNC13D*, que codifica para la proteína Munc13-4, que interfiere en la maduración de las vesículas durante la exocitosis y participa en la regulación de la secreción de gránulos citolíticos¹.

El curso de la LHF es rápidamente progresivo y fatal en algunos casos, a menos que un tratamiento adecuado sea instaurado. Se recomienda el trasplante de médula ósea a todos los pacientes con historia familiar o diagnóstico molecular de LHF y a los pacientes con enfermedad secundaria severa refractaria al manejo tradicional, es decir, con síntomas clínicos persistentes por 8 semanas del inicio del manejo⁶⁻⁷.

El diagnóstico del síndrome hemofagocítico es un verdadero desafío, debido a que los signos y síntomas son compatibles con otras enfermedades comunes y suele confundirse frecuentemente. Es muy importante definir si la condición es de etiología primaria o secundaria, ante la presencia de una infección viral que puede ser el desencadenante de la LHF. En el presente reporte de caso se pretende exponer las dudas al momento del diagnóstico y esclarecer cuándo sospechar una etiología primaria. Además, determinar la importancia y pertinencia de la secuenciación de siguiente generación (NGS) en este tipo de patologías y cómo el trasplante de médula ósea es una opción curativa para esta entidad. El objetivo de este reporte es describir la relevancia diagnóstica de la secuenciación de nueva generación en el enfoque de un paciente con sospecha de LHF y demostrar la efectividad del trasplante de médula ósea como opción curativa.

Caso Clínico

Preescolar de 4 años, masculino, originario del suroccidente colombiano, sin consanguinidad paternal, pero con ancestros de la misma localidad, sin antecedentes familiares de importancia (que sugieran inmunodeficiencias primarias o síndromes de desregulación). Fue admitido en el servicio de urgencias en hospital local por un cuadro febril y adenopatías cervicales de dos semanas de evolución, para lo cual recibió manejo ambulatorio para faringoamigdalitis; persistió con fiebre y con aparición de adenopatías de mayor tamaño. Se hospitalizó para iniciar estudios y administración de antibiótico endovenoso.

Durante la hospitalización presentó distensión abdominal, ictericia y hepato-esplenomegalia asociado a pancitopenia. Se realizó aspirado de médula ósea en el cual se descarta infiltración neoplásica, con representación de las tres líneas celulares y se documentó la presencia de hemofagocitosis. Se hace diagnóstico de síndrome hemofagocítico por compromiso de médula ósea, elevación de ferritina, hipertrigliceridemia, cuadro clínico sugestivo de infección por virus Epstein Barr (VEB) e IgM positiva. Inició manejo con dexametasona, etopósido y ciclosporina A según protocolo HLH 2004, sin embargo, el paciente se deterioró clínicamente (día 15 de hospitalización), con alto riesgo de falla ventilatoria, trombocitopenia y alteraciones de coagulación graves por lo que fue derivado a nuestra institución.

El paciente ingresó con ictericia generalizada, adenopatías cervicales bilaterales, hepato-esplenomegalia y ascitis marcada. Los exámenes de laboratorio mostraron panhipogamaglobulinemia, pancitopenia (Hb 8,6 g/del, plaquetas 70.000/ μ g/L, linfocitos 2.310 células/ μ g/L y neutrófilos 120), ferritina elevada (10.637 ng/mL, VN: 4-67 ng/mL), hipertrigliceridemia (397,9 mg/Dl, VN: 0-200 mg/mL) y fibrinógeno consumido (70 mg/dL) e IgM positiva para VEB. La expresión de perforinas por citometría de flujo estaba dentro de los parámetros normales y la actividad citotóxica de las NK no se tomó debido al tratamiento inmunosupresor. Por refractariedad al tratamiento y la edad del paciente se consideró la posibilidad de una etiología primaria y no secundaria a infección, para lo cual se complementó el estudio con prueba molecular tipo panel NGS que incluyó los genes PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2 para descartar LHF de etiología primaria. Se decidió continuar con el manejo para síndrome hemofagocítico según el protocolo HLH-2004 hasta completar 8 semanas y se adicionó al manejo valganciclovir, por

pruebas de PCR en líquido cefalorraquídeo y sangre positivas (31.650 copias/mL) para VEB.

El paciente completó la inducción del protocolo HLH-2004 con remisión parcial del cuadro clínico y negativización de las cargas virales para VEB. Posteriormente, evolucionó con deterioro clínico progresivo, persistencia de niveles elevados de ferritina y alteración de la función hepática, por lo que se decidió realizar trasplante de médula ósea como tratamiento curativo.

El paciente recibió régimen de acondicionamiento con Timoglobulina 5mg/kilo dosis acumulada días -9-8-7 Ciclofosfamida 14,5mg/kilo/dosis días -6 y -5, Busulfan 4,8 mg/kg/día -4, Fludarabina: 30mg/metro/dosis días -6 a -2 radioterapia TLI 750CGY día -1, y Rituximab 375mg/metro dosis días-8 y -1. El día 84 de hospitalización, recibió infusión de progenitores hematopoyéticos (Fuente: Sangre periférica, Donante: Padre Haploidentico HLA 5:10, Dosis de Células CD34: 17,8 x10E6/Kg). Recibió profilaxis antimicrobiana y antiviral de acuerdo a lineamientos institucionales. En el seguimiento post-trasplante no presentó reactivación de citomegalovirus ni Epstein barr. Presentó injerto plaquetario y de neutrofilos el día +16. El último quimerismo en linfocitos T fue del 70% y el total de 60% a los 16 meses post-trasplante. Como profilaxis de EICH recibió ciclofosfamida 50mg/kilo/días +3 y +4, Tacrolimus iniciada el día +4 para mantener niveles entre 5-12ng/dl, metotrexate 7,5mg/metro/dosis días +5,+7,+11,+15 con rescate con folinato de calcio. El día +12 presentó deterioro clínico marcado asociado a hepatomegalia, ascitis y elevación de transaminasas (ALT 886.1 - AST 1098), se sospechó enfermedad veno-oclusiva hepática por lo cual se suspendió tacrolimus y metotrexate y se inició micofenolato asociado a bolos de metilprednisolona con lo que presentó mejoría clínica marcada. Se dio de alta el día

Tabla 1. Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica⁵ y hallazgos presentes en nuestro paciente

Criterios diagnósticos para HLH	Paciente reportado
Fiebre \geq 7 días	Sí
Esplenomegalia	Sí
Citopenias (2 o más líneas)	Pancitopenia (Hb 8,6 g/dL, plaquetas 70.000/ μ g/L, leucocitos 2.310/ μ g/L)
Hipertrigliceridemia (\geq 265 mg/dL) y/o hipofibrinogenemia (\leq 150 mg/dL)	Máximo nivel triglicéridos (1.199 mg/dL) Mínimo nivel fibrinógeno (70 mg/dL)
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulo linfoide	Presente
Actividad de NK ausente o disminuida	Normal
CD 25 soluble \geq 2,400 U/mL	No analizado
Ferritina \geq 500 ng/mL	Máximo nivel ferritina (44.287 ng/mL)

**HLH: Linfohistiocitosis hemofagocítica. NK: Células "Natural killers".

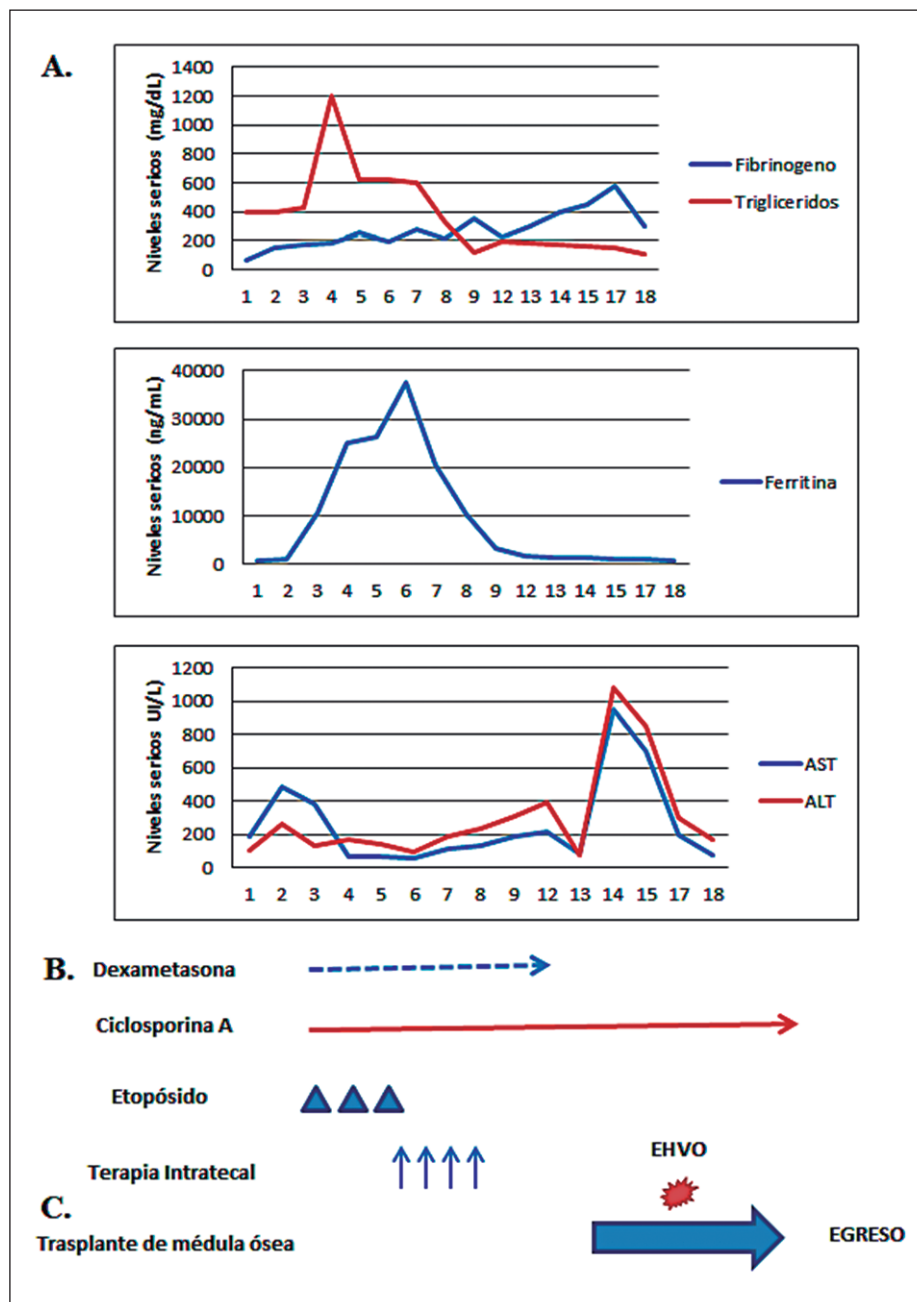


Figura 1. Evolución clínica del paciente durante la hospitalización. Representación esquemática de algunos criterios de linfohistiocitosis hemofagocítica **(A)** (niveles séricos de fibrinógeno, triglicéridos, ferritina) con su respuesta al protocolo HLH-2004 **(B)** instaurado hasta la semana 8 de hospitalización. Desde la semana 9, el paciente presentó deterioro clínico progresivo y evidencia de falla hepática (transaminasas elevadas) por lo que se realizó TMO con donante haploidéntico en la semana 12, como única medida curativa **(C)**. Durante la semana 14 y 15 presentó hepatomegalia, ascitis y elevación de transaminasas, se sospechó enfermedad veno-oclusiva hepática (EHVO), complicación que fue manejada con éxito y permitió el egreso del paciente 4 semanas después.

+29 clínicamente estable y con recuperación hematológica. Como complicación tardía presentó EICH crónico leve en piel e hígado tratado con esteroides y dosis bajas de metotrexate con buena evolución. La evolución clínica del paciente y el esquema de tratamiento recibido se muestra en la Figura 1.

El paciente continuó en manejo ambulatorio con infusiones de inmunoglobulinas inicialmente cada 2 semanas y después cada 28 días. En la última visita, 5 años posterior al trasplante, se evidenció un reconstitución inmune completa (humoral y celular). Se decidió continuar manejo multidisciplinario de manera

ambulatoria y visitas trimestrales con el servicio de inmunología, hematología pediátrica y genética clínica.

El panel NGS reportó una mutación homocigota en el exón 31 del gen UNC13D c.3049G>A (p.Glu1017.Lys) que confirmó el diagnóstico de LHF-3. El hallazgo se confirmó utilizando un secuenciador ABI 3500 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) Mediante secuenciación Sanger se realizó confirmación de la variante encontrada en la NGS. Se realizó análisis bioinformático utilizando diferentes herramientas tales como: PolyPhen-2, Mu-

tationTaster y SIFT, las cuales clasificaron la variante como “causante de enfermedad” y “dañino”. Adicionalmente se encontró un Dann Score de 0.999. Con lo anterior se clasificó la variante como “probablemente patogénico” según las pautas del American College of Medical Genetics and Genomics (PM1, PM2, PM3, PP3)⁸⁻⁹.

Discusión

El paciente reportado es un preescolar masculino previamente sano con cuadro febril prolongado refractario al tratamiento, siendo la mononucleosis infecciosa la principal sospecha diagnóstica. Sin embargo, esta patología generalmente es autolimitada y de curso benigno¹⁰, debido al deterioro progresivo se sospecha la posibilidad de malignidad. Después de estudios complementarios se encontró que el paciente cumplía con 6 de los 8 criterios para HLH (tabla 1). Además, en pacientes con HLH los síntomas frecuentemente son desencadenados por infecciones virales¹¹. Por décadas se ha reportado la asociación entre VEB y el síndrome hemofagocítico, sin embargo, la incidencia real de VEB-HLH es difícil de determinar debido a que los hallazgos son similares con otras entidades inflamatorias¹².

En la linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF) se han identificado 4 genes implicados PRF1, UNC13D, STX11 y STXBP2 causantes de LHF 2, 3, 4 y 5 respectivamente¹⁻². La edad de presentación de la enfermedad se da durante la primera década de la vida, causada principalmente por mutaciones en PRF1 y UNC13D¹³. En el presente caso, se evidenció la presencia de infección por VEB por lo que se sospechó etiología primaria, debido a la edad, el género, cuadro clínico persistente a pesar del manejo estándar y la alta probabilidad de consanguinidad parental. El paciente es portador de una mutación homocigota (c.3049G>A) en el gen UNC13D, que codifica para la proteína Munc13-4¹. Se trata de una mutación con cambio de sentido localizada en el exón 31 que provoca la sustitución de ácido glutámico por lisina en una región altamente conservada del dominio C2B de la proteína y que se predice patogénica validada por diferentes predictores bioinformáticos. Adicionalmente, fue identificada en el 2011 en heterocigosis compuesta en un paciente caucásico con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica¹⁴. En nuestro paciente se encontró en homocigosis y es la primera vez reportada en este estado.

La LHF primaria y secundaria pueden ser rápidamente fatales y requieren de un manejo temprano que consiste en un tratamiento inmunomodulador progresivo dependiendo de la severidad de cuadro con la combinación de dexametasona, ciclosporina A

y etoposido, según el protocolo HLH 2004⁶. Nuestro paciente recibió el esquema propuesto, sin embargo, el cuadro clínico persistió y esto junto la sospecha de LHF llevó a considerar el trasplante de médula ósea.

Dependiendo del tipo de donante y el régimen de acondicionamiento el trasplante alogénico de médula ósea parece proporcionar la mejor medida curativa en casos de LHF o HLH severa persistente, con una supervivencia reportada a largo plazo de 50%-70%¹⁴. Se ha reportado un caso de una niña de 20 meses con diagnóstico de LHF-3 por mutación heterocigota en el gen UNC13D desencadenada por infección por VEB quien fue tratada con TMO exitoso¹⁵, similar a lo descrito en nuestro paciente. La paciente egresó a la semana 18 desde el inicio de los síntomas, con resolución completa del cuadro hemofagocítico. El último control de nuestro paciente fue a los 5 años del trasplante, se encontró un paciente asintomático con buena calidad de vida, sin requerimiento de inmunosupresores, con reconstitución inmune completa y tiene el esquema de vacunación completo para la edad.

Conclusiones

El estudio molecular es una valiosa herramienta en los casos de HLH para determinar su etiología, aún en la presencia de una infección concomitante, si la sospecha clínica lo amerita, como en el caso reportado. El trasplante de médula ósea se propone como la única alternativa de tratamiento en casos de LHF, en este caso tipo 3 y que hasta el momento ha tenido un curso exitoso.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Front Immunol*. 2014;5:167.
2. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2018;13(1):27-49.
3. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes-an update. *Blood Rev*, 2014;28:135-42.
4. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin. Exp. Immunol*. 2011;163:271-83.
5. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(1):137-54.
6. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
7. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 115. 2003;461-73.
8. Quang D, Chen Y, Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics*. 2015;31(5):761-3.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
10. Luzuriaga K, Sullivan J. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1993-2000.
11. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:209-23.
12. Lehmborg K, Ochi F, Nichols KE, Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Malignancies and with Epstein-Barr Virus. *Histiocytic Disorders*, 2017; 215-31.
13. Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I, Histiocyte Society HLH Study Group. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet* 2008;45:15-21.
14. Aricó M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL study group of the histiocyte society. *Leukemia*. 1996;10:197-203
15. Olaya M, Alsina L, de Sevilla MF, Catalá A, López-Ramos MG, Martín Mateos MA. Epstein-Barr virus infection triggering a haemophagocytic syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:627-9.

Implante de *stent* ductal por vía axilar en neonato con cardiopatía congénita con flujo pulmonar dependiente del conducto arterioso

Stent ductal implant by axillary via in a newborn with ductal dependent pulmonary blood flow

Rafael Lince Varela^{a,b,c}, Mateo Gómez Osorio^d, Alejandro Oquendo R.^d, Johanna Osorio^d, Juan Camilo Quintero^d, Valentina Soto^d

^aClínica CardioVID. Medellín, Colombia

^bHospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

^cHospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

^dEstudiante de Internado. Facultad de Medicina. Universidad CES. Medellín, Colombia

Recibido: 7 de agosto de 2020; Aceptado: 5 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El implante de *stent* ductal en conductos arteriosos con anatomías y orígenes inusuales, plantea retos para el intervencionismo cardiovascular pediátrico. La vía arterial axilar ofrece una opción segura y efectiva para el acceso a estos conductos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este reporte de caso demuestra la factibilidad de utilizar vías arteriales diferentes a la arteria femoral en pacientes de bajo peso que requieren implante de *stent* ductal en circulación pulmonar dependiente del conducto arterioso.

Resumen

El implante de *stent* en el conducto arterioso es una alternativa paliativa para neonatos con flujo pulmonar dependiente. **Objetivo:** Presentar una alternativa de acceso arterial para intervención percutánea en neonatos. **Caso Clínico:** Neonato a término con bajo peso, con diagnóstico de atresia pulmonar con septum interventricular intacto e hipoplasia grave de la válvula tricúspide con circulación coronaria dependiente. Por el riesgo quirúrgico y de daño arterial femoral y por la anatomía del conducto se decidió punción arterial axilar izquierda por donde se implantó exitosamente *stent* ductal coronario de 3,5 milímetros. Se presentó espasmo axilar que resolvió espontáneamente. **Conclusión:** Los accesos arteriales alternativos diferentes a la vía arterial femoral son una opción para neonatos de alto riesgo quirúrgico y bajo peso.

Palabras clave:

Cardiopatías
Congénitas;
Cateterismo Cardíaco;
Stents;
Uso Terapéutico;
Complicaciones

Correspondencia:
Rafael Lince Varela
rafalince@yahoo.com

Abstract

Ductus arteriosus stenting is a palliative alternative for neonates with ductal-dependent pulmonary flow. **Objective:** To present an alternative of arterial access for percutaneous coronary intervention in neonates. **Clinical Case:** A term neonate with low weight diagnosed with pulmonary atresia with intact ventricular septum and severe hypoplasia of the tricuspid valve with dependent coronary circulation. Due to the surgical risk and femoral artery damage and the anatomy of the ductus arteriosus, a left axillary arterial puncture was decided where a 3.5-millimeter coronary *stent* was successfully placed. The patient developed an axillary spasm that resolved spontaneously. **Conclusion:** Alternative arterial access other than the femoral artery route is an option for neonates with high surgical risk and low birth weight.

Keywords:

Congenital Heart Defects;
Cardiac Catheterization;
Stents;
Therapeutic Use;
Complications

Introducción

La implantación de *stent* en el conducto arterioso (CA) ha sido reportado como una alternativa paliativa a la fístula de Blalock-Taussig en neonatos con lesiones obstructivas al tracto de salida del ventrículo derecho^{1,2}. Este procedimiento permite flujo pulmonar de forma segura, mientras se realiza la corrección quirúrgica de las cardiopatías de base, además promueve el crecimiento de las ramas de las arterias pulmonares lo que se traduce en un mejor balance de la vasculatura pulmonar, lo que significa que las ramas pulmonares crecen de forma más simétrica³⁻⁵. Sin embargo, las variaciones en el origen, la orientación y la morfología del CA en aquellas cardiopatías congénitas donde se compromete el flujo pulmonar, hace necesario variar el abordaje habitual a través de la arteria femoral por lo difícil que resulta este acceso, cuando el ángulo ductal es mayor de 90°. Esta dificultad además se exagera por la naturaleza tortuosa del ductus arterioso en estos pacientes y en menores de 15 kg, el acceso femoral se ha asociado con mayor riesgo de trombosis^{6,7}.

Otros accesos vasculares que han sido empleados incluyen el abordaje por la vena femoral, sin embargo, no es una opción para todo tipo de cardiopatías y la arteria carótida, es otra opción efectiva para liberar el *stent* en neonatos con buena alineación del conducto^{7,8}. Otra aproximación es a través de la arteria axilar, la cual ha mostrado pocas complicaciones y de modo similar al acceso por la carótida, permite alineación directa con el conducto, más rápido acceso y una mayor posibilidad de éxito que cuando se compara con el acceso por la arteria femoral⁸.

El objetivo de este reporte de caso, fue presentar el manejo percutáneo de un neonato con atresia pulmonar al cual se le implantó un *stent* en el CA por vía axilar.

Caso Clínico

Neonato de sexo masculino de 37+1 semanas de edad gestacional con diagnóstico prenatal de retardo

en el crecimiento intrauterino tipo I. Parto vértice espontáneo, posición cefálica, APGAR 6 al minuto y 8 a los cinco minutos. Peso 2.180 g, talla 45 cm. Con mala adaptación neonatal, requirió presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por su sigla en inglés), por aumento del trabajo respiratorio e hipoxemia. Por deterioro respiratorio es trasladado a cuidados intensivos neonatales, allí se realizó intubación orotraqueal y se inició prostaglandina E1. La primera ecocardiografía mostró atresia pulmonar con septum intacto; saturación de O₂ 78%, FIO₂ 50%, frecuencia cardíaca 165 latidos por minuto, presión arterial 80/32/48 mmHg, ruidos cardíacos rítmicos con segundo ruido único. El neonato es remitido a centro cardiovascular de cuarto nivel para cardiopatías congénitas al segundo día de vida (figura 1).

Ayudas diagnósticas

Se le realizó ecocardiografía que reporta: atresia pulmonar con septum intacto, válvula tricúspide con hipoplasia grave (Z score -4.04) y flujos anormales compatibles con sinusoides intramiocárdicos y sospecha de circulación coronaria dependiente del ventrículo derecho por la presencia de sinusoides intramiocárdicos; CA permeable restrictivo con cortocircuito de izquierda a derecha, tortuoso con al menos dos curvas. No se observa origen del conducto de la curvatura menor del arco aórtico. Ramas pulmonares confluentes y estenosis leve en el origen de la rama izquierda. Foramen oval permeable no restrictivo con cortocircuito derecha a izquierda; hipertrofia e hipoplasia grave del ventrículo derecho; el ventrículo derecho bipartita; dilatación del atrio derecho.

Se realizó tomografía axial computadorizada que mostró arterias pulmonares confluentes, arteria pulmonar derecha de 2,5 mm e izquierda menor, de 1,8 mm CA permeable que se origina desde la cara lateral izquierda del arco aórtico con dirección anterior y medial hacia el aspecto dorsal de la arteria pulmonar izquierda proximal. El ductus mide 2,5 mm en su origen desde la aorta, 1,5 mm en el tercio medio y 2 mm

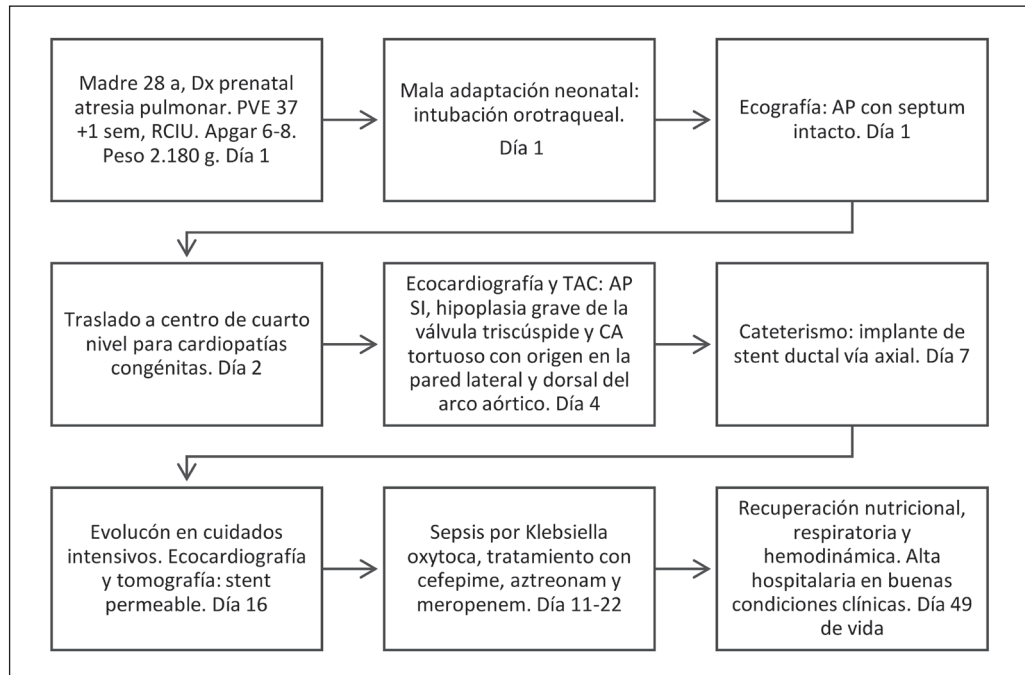


Figura 1. Línea de tiempo. RCIU: retardo crecimiento intrauterino; AP: atresia pulmonar; TAC: tomografía axial computarizada; SI: septum intacto; CA: conducto arterioso.

en su llegada la arteria pulmonar izquierda. Material de baja atenuación hacia la válvula tricúspide y pulmonar que se correlacionan con los diagnósticos conocidos de atresia pulmonar e hipoplasia tricúspidea. Configuración bovina del arco aórtico. Conexiones venosas sistémicas y pulmonares normales. Disminución significativa del diámetro del bronquio fuente izquierdo a 4 mm de la carina, de predominio en el plano anteroposterior (1 mm *versus* 4 mm del contralateral) por hipoplasia o broncomalacia. Se realizó reconstrucción

tridimensional y se decidió abordaje por vía axilar izquierda (figura 2).

Al cuarto día de vida del paciente, es discutido en reunión médico quirúrgica, en la cual participan pediatras cardiólogos (ecocardiografistas, hemodinamistas, intensivistas), cirujanos cardiovasculares pediátricos y anestesiólogos cardiovasculares pediátricos. Por tratarse de un neonato, de bajo peso, con un origen anómalo del CA, se decide llevar a cateterismo cardíaco para evaluar la circulación coronaria y la posibilidad de implantar *stent* ductal. Se decidió intentar el abordaje axilar porque se pensó que era la vía más directa para la implantación del *stent* si bien se discutió la posibilidad de un abordaje trans carotídeo el cual es otra opción para este tipo de anatomías complejas.

Cateterismo cardíaco

A los siete días de vida, es llevado a sala de cateterismo cardíaco con uso de sistema biplano (Allura Xper®, Phillips, Holanda). El paciente es ubicado en posición invertida (con los pies en la parte superior de la mesa) la cual permite un acceso a la arteria axilar izquierda del neonato, de forma segura y cómoda para los hemodinamistas, además de una adecuada visualización de los monitores de angiografía. El procedimiento se realizó con oxígeno al 100%, intubación orotraqueal bajo cuidado de anestesia cardiovascular se tomó consentimiento informado y medidas totales de protección personal por la pandemia COVID-19.

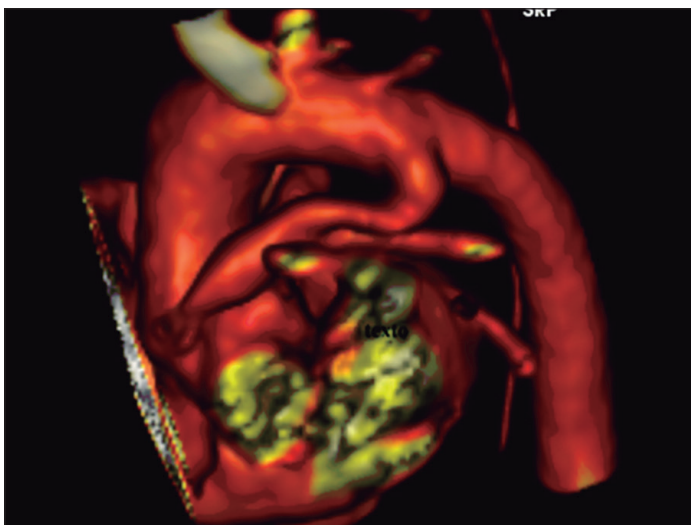


Figura 2. Representación volumétrica tridimensional del arco aórtico con configuración tortuosa del conducto arterioso.

Según protocolo institucional en pacientes con circulación pulmonar dependiente del CA la suspensión de la prostaglandina E1 se realizó 1 hora antes de iniciar el procedimiento.

Descripción del procedimiento

Bajo guía ecográfica vascular se realizó punción directa de la arteria axilar izquierda con aguja No. 21. Al obtener reflujo sanguíneo a través de la aguja se avanzó una guía de micro punción de 0,18'', se retiró la aguja y sobre la guía se avanzó un introductor 4 French (F) *Terumo*®. A través de este introductor se avanzó un catéter *Non Taper Angle*® (Glidecath Radiofocus, Tokio), 4F sobre guía hidrofílica 0,035''. En la angiografía con inyección manual se observó compromiso coronario bilateral. La arteria coronaria derecha con atresia distal, solo se identificó la región proximal de la coronaria y en la arteria coronaria izquierda se observan zonas de estenosis graves en la descendente anterior. Por lo cual se consideró que la circulación coronaria era dependiente del ventrículo derecho al no llenar adecuadamente en forma anterógrada. Se realizó aortograma torácico para evaluar las dimensiones del CA: extremo pulmonar 1,5 milímetros, extremo aórtico 3 mm y longitud de 8 mm. Se avanzó con dificultad la guía coronaria *Balance Heavy Weight*® (Abbott, Estados Unidos), 0,014'', hasta las ramas pulmonares por las zonas de estenosis y el nacimiento anómalo del CA en la aorta. Por la dificultad para el avance de la guía por lo tortuoso del CA se pasó un micro catéter distal en la rama derecha y se avanzó más profundo la guía. Se logró posicionar distalmente la guía en la rama derecha

de la arteria pulmonar y posteriormente se avanzó una guía 0,014 distal en la rama izquierda para hacer la técnica de "buddy wire" (consiste en el uso de dos guías simultáneas lo cual facilita el avance del *stent* en el CA), la cual avanzó sin complicaciones.

Se avanzó un *stent* medicado *Resolute Onix* (Medtronic®, Irlanda) de 3,5 mm por 12 mm el cual se implantó en el CA a 10 atmósferas de presión. El diámetro del *stent* se seleccionó en función del peso del paciente y la longitud con base en las mediciones angiográficas y tomográficas, buscando cubrir completamente todo el CA para evitar dejar áreas del mismo no cubiertas por el *stent*.

La angiografía de control mostró el *stent* en buena posición, con llenado completo de las ramas pulmonares sin extravasación de medio de contraste y espasmo de la arteria axilar. No se presentaron otras complicaciones. El tiempo de fluoroscopia fue de 49 min, el tiempo de cateterismo fue 120 min y se utilizaron 25 ml de medio de contraste no iónico (figuras 3 y 4).

Cuidados intensivos

Una vez finalizado el cateterismo, el paciente regresó a la unidad de cuidados intensivos para soporte ventilatorio y cuidado integral. Fue anticoagulado por vía intravenosa con heparina a 28 unidades x kilogramo de peso x hora, para evitar la trombosis aguda del *stent* y manejo del espasmo arterial con control de tiempo parcial de tromboplastina y posterior cambio a tratamiento antiagregante con aspirina y clopidogrel. Al día siguiente el paciente había resuelto el espasmo y tenía pulso radial presente.

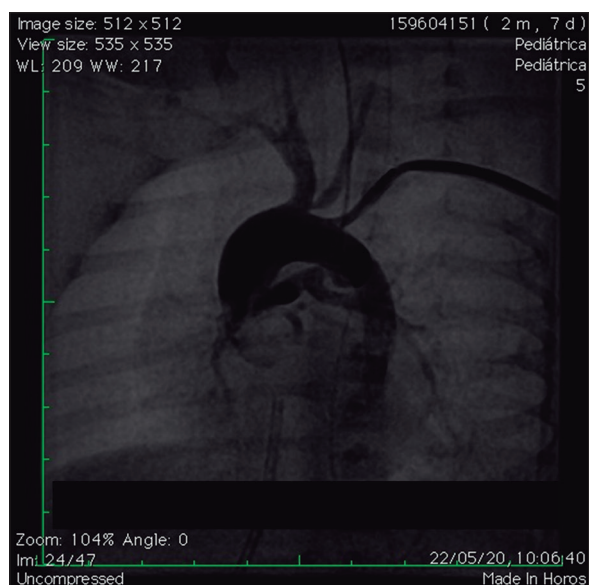


Figura 3. Angiografía vía arteria axilar izquierda. Conducto arterioso tortuoso con origen en región inferior aórtico.

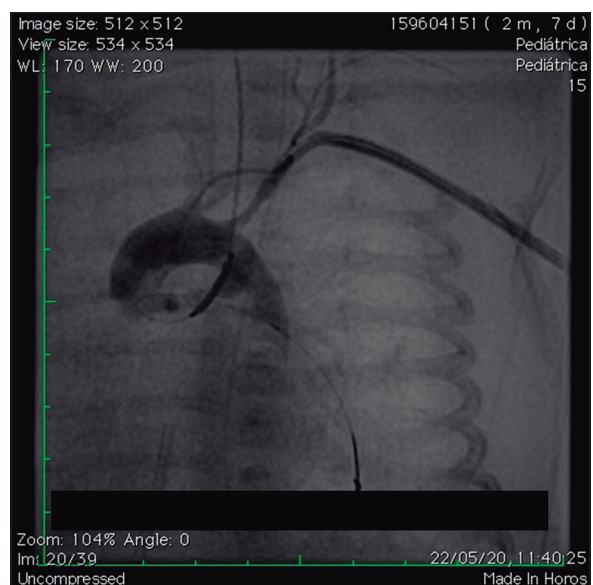


Figura 4. Angiografía vía arteria axilar. Conducto arterioso permeabilizado con el *stent*.

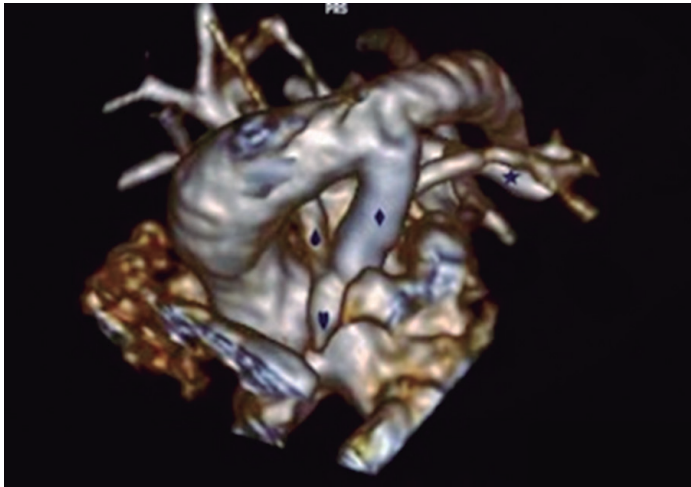


Figura 5. Representación volumétrica tridimensional del stent ductual.

Uno de los eventos fisiopatológicos que se pueden presentar en este tipo de pacientes es el hiperflujo pulmonar que puede desencadenar una insuficiencia cardíaca congestiva de difícil control. Este evento fisiopatológico depende en gran medida del tamaño del *stent* implantado. Otra complicación frecuente en este tipo de pacientes es fenómeno del “robo diastólico” el cual se presenta al caer la presión arterial diastólica, lo cual genera insuficiencia coronaria e isquemia. Ninguna de estas dos complicaciones se presentó en nuestro paciente.

Durante la evolución, el neonato presentó episodios de desaturación e hipoxemia, para lo cual se solicitó ecocardiograma y tomografía, los cuales mostraron permeabilidad del *stent* (figura 5). Posteriormente, se diagnosticó sepsis por *Klebsiella oxytoca* (R) para lo cual fue tratada con antibiótico con negativización de los hemocultivos. Luego de 22 días de hospitalización en cuidados intensivos fue trasladado a hospitalización de cardiología pediátrica donde permaneció por 27 días más hasta que se resolvió la sepsis, los problemas para la alimentación enteral y se hizo un seguimiento estrecho de la evolución del paciente y el *stent*.

Los 49 días de hospitalización se explican no solo por lo complejo de la cardiopatía, y los riesgos inherentes a la estadía en cuidados intensivos como el descondicionamiento físico, la pérdida de la nutrición enteral, el uso de catéteres centrales y la sepsis, sino también por las circunstancias socio-familiares.

Se obtuvo consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad de la información. Se cumplieron las normas éticas internacionales para investigación relacionada con la salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Este manuscrito se

preparó siguiendo las guías CARE para reporte de casos⁹.

Discusión

Se describe la implantación de un *stent* medicado ductal por vía axilar en un neonato de siete días de vida y bajo peso, con circulación pulmonar flujo dependiente del CA, secundario a atresia pulmonar con septum interventricular intacto, hipoplasia grave de la válvula tricúspide y circulación coronaria dependiente del ventrículo derecho.

Los primeros reportes de esta vía de acceso para intervencionismo neonatal, se remontan al año 2004 con Michel-Behnke, et al., posteriormente, este mismo grupo publica otras series de casos con énfasis en la técnica. En el conocimiento de los autores, son pocos los casos descritos en Latinoamérica de acceso vascular axilar para implantación de *stent* en CA¹⁰⁻¹². En Brasil, se reportó esta técnica por Arrieta et al., en una serie de casos que incluyó cinco pacientes con implante de *stent* en CA, con edades en un rango de cuatro a nueve días de vida¹⁰.

El abordaje axilar, representa una alternativa al acceso femoral en pacientes como el descrito aquí (neonato de bajo peso) en quienes el riesgo de lesión arterial femoral es alto. La ventaja potencial del abordaje axilar es el acceder al CA con anatomía compleja que no permite el fácil abordaje por vía femoral. Por tanto, este tipo de abordaje puede ser preferido para CA que nacen de la región inferior del arco aórtico con un ángulo agudo^{2,6,8}. El implante de un *stent* ductal por vía axilar, es un enfoque relativamente novedoso, por lo tanto, solo se cuenta con pequeñas series de casos, que muestran la factibilidad de este abordaje¹⁰. En nuestro paciente, el implante del *stent* ductal fue exitoso teniendo como complicación el espasmo de la arteria axilar el cual resolvió durante la hospitalización en cuidados intensivos. Este tipo de complicación ha sido descrita por Breatnach et al., en un estudio que incluyó 20 pacientes de los cuales el 15% tuvo complicaciones en la arteria axilar (2 con disección parcial, 1 pseudoaneurisma)⁵. Otra ventaja adicional del abordaje axilar es el buen suministro de circulación colateral de esta arteria, lo cual permite proteger la arteria femoral que no ofrece esta ventaja¹⁸.

Si bien, se han presentado avances en la implantación de *stent* ductal, desde su introducción en 1992, persiste una proporción de intentos fallidos, especialmente cuando se trata de implantarlo por vía arteria femoral en CA con origen anormal de la aorta. En neonatos, la experiencia en estos casos es incluso menor¹¹⁻¹⁴. En cuanto a la implantación de *stent* medicado en neonatos y en este caso de bajo peso, es escasa

la experiencia actualmente disponible. Se han descrito niveles altos del medicamento (zotarolimus), hasta 20 veces y depuración más baja, hasta 30 veces, comparado con niños mayores y adultos. Sin embargo, dada la necesidad de garantizar que el *stent* permanezca permeable y que la proliferación neointimal sea menor, se ha permitido el uso creciente de este tipo de *stent* incluso en neonatos. En cuanto a los efectos secundarios o complicaciones de estos *stent* medicados, se ha descrito que los niveles de inmunosupresión son bien tolerados en este tipo de pacientes¹¹. Estudios multicéntricos recientes comparan esta técnica percutánea con el manejo quirúrgico, dentro de las conclusiones se menciona la no diferencia en el desenlace primario (muerte o reintervención no planeada para tratar la cianosis), sin embargo, otros marcadores de morbilidad y tamaño de la arteria pulmonar favorecen al grupo intervenido con *stent*, lo cual soporta que el *stent* ductal es una alternativa razonable a la fístula quirúrgica en pacientes seleccionados. El *stent* ductal está emergiendo como una alternativa preferida a la fístula quirúrgica para el tratamiento paliativo de neonatos con flujo pulmonar dependiente del CA, por mayor estabilidad^{12,13}.

Este caso permite identificar riesgos como el espasmo arterial axilar, así como las dificultades propias de la técnica del implante del *stent* ductal en CA con anatomía compleja que hace necesario el uso de herramientas adicionales como los micro catéteres que permiten posicionar en forma más precisa las guías y lograr mayor estabilidad para el avance del *stent*. Como lección aprendida la vía arterial axilar es otra opción para el abordaje intervencionista de cardiopatías congénitas complejas. Este tipo de abordaje puede hacerse más frecuente a medida que se disponga de mejor tecnología con introductores de más bajo perfil y se incrementa la curva de aprendizaje de los hemodinamistas pediátricos.

Conclusión

Se presentó el caso clínico de un neonato en la primera semana de vida, con bajo peso, al cual se le implantó un *stent* en el CA de morfología atípica (vertical), por acceso arterial axilar. Como complicación temprana del procedimiento, el neonato tuvo espasmo de la arteria axilar el cual se resolvió espontáneamente. Finalmente, se requiere más estudios para establecer la seguridad de este abordaje vascular y las implicaciones clínicas del mismo.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Dr. Rafael Correa Velásquez

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, et al. Comparison between patent ductus arteriosus stent and modified Blalock-Taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow: insights from the congenital catheterization research collaborative. *Circulation*. 2018;137(6):589-601.
- Bentham JR, Zava NK, Harrison WJ, et al. Duct stenting versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates with duct-dependent pulmonary blood flow: associations with clinical outcomes in a multicenter national study. *Circulation*. 2018;137(6):581-8.
- Santoro G, Capozzi G, Caianiello G, et al. Pulmonary artery growth after arterial duct stenting in completely duct-dependent pulmonary circulation: arterial duct stenting versus surgical shunt. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2180-6.
- Santoro G, Capozzi G, Caianiello G, et al. Pulmonary artery growth after arterial duct stenting in completely duct-dependent pulmonary circulation. *Heart*. 2016;102(6):459-64.
- Breatnach CR, Aggarwal V, Al-Alawi K, et al. Percutaneous axillary artery approach for ductal stenting in critical right ventricular outflow tract lesions in the neonatal period. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;1-7. DOI: 10.1002/ccd.28302.
- Ding L, Pocket C, Moore J, El-Said H. Long sheath use in femoral artery catheterization in infants < 15 kg is associated with a higher thrombosis rate: proposed protocol for detection and management. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(7):1108-12.
- Choundry S, Balzer D, Murpy J, Nocolas R, Shahnavaz S. Percutaneous carotid artery access in infants > 3 months of age. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(4):757-61.
- Rehman R, Marhisham MC, Alwi M. Stenting the complex patent ductus arteriosus in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia: challenges and

- outcomes. *Future Cardiol.* 2019;14(1):55-73.
9. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:218-35.
 10. Dua JS, Osborne NJ, Tometzki AJ, Martin RP. Axillary artery approach for balloon valvuloplasty in Young infants with severe aortic valve stenosis: medium-term results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(6):929-35.
 11. Lee KJ, Seto W, Benson L, Chaturvedi RR. Pharmacokinetics of sirolimus-eluting stents implanted in the neonatal arterial duct. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002233.
 12. Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, et al. Comparison between patent ductus arteriosus stent and modified Blalock-Taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow. *Circulation.* 2018;137(6):589-601.
 13. Bentham JR, Zava NK, Harrison WJ, et al. Duct stenting versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates with duct-dependent pulmonary blood flow: associations with clinical outcomes in a multicenter national study. *Circulation.* 2018;137(6):581-8.

¿Qué sabemos de la enfermedad de Kawasaki y COVID 19?

What do we know about Kawasaki disease and COVID-19?

Jeffrey James William Alberto Hernandez Arias^{a,b}, Rosa Elena Herrera de la Hoz^b,
Pedro Luis Lequerica Segrera^c

^aUnidad de Urgencias, ESE Hospital San Juan de Dios. Rionegro, Colombia

^bUniversidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

^cDepartamento de Pediatría, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

Recibido: 30 de junio de 2020; Aceptado: 6 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La relación entre la enfermedad de Kawasaki y COVID-19 es un tema de interés creciente entre los profesionales de la salud, y los conocimientos hasta la fecha son escasos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se hace una revisión de la literatura y compila la información hasta la fecha sobre enfermedad de Kawasaki y COVID-19, dejando en evidencia la definición de un nuevo síndrome.

Resumen

Adicional a la ya existente preocupación generada durante el actual brote pandémico por el COVID-19 en adultos, vemos como esta patología afecta de igual forma a la población pediátrica. Varios países han declarado alertas sanitarias por un nuevo síndrome que ocurre de manera tardía en niños expuestos a COVID-19, denominado “síndrome inflamatorio multisistémico”, quienes manifiestan síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki, pero en edades poco frecuentes, siendo considerado como la forma de manifestación de una tormenta de citoquinas en niños. El objetivo de esta revisión es presentar la información disponible sobre COVID-19 y su relación con la enfermedad de Kawasaki, además de explicar la hipótesis vigente de este nuevo síndrome, su fisiopatología, presentación clínica, diferencias claves con la enfermedad de Kawasaki y sus posibles intervenciones terapéuticas.

Abstract

In addition to the existing concern generated during the current COVID-19 pandemic outbreak in the adult population, we see how this pathology affects the pediatric population in the same way. Several countries have declared health alerts for a new syndrome that occurs late in children exposed to COVID-19, called “multisystem inflammatory syndrome”. These patients manifest symptoms similar to Kawasaki disease, but at rare ages, and it is considered as the cytokine storm manifestation in

Palabras clave:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Enfermedad de
Kawasaki;
Síndrome Inflamatorio
Multisistémico;
Pediátrico

Keywords:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Kawasaki Disease;
Multisystem
Inflammatory
Syndrome;
Pediatric

Correspondencia:
Jeffrey James William Alberto Hernandez A.
Jeffreyha95@gmail.com

children. The objective of this review is to present the available information on COVID-19 and its relationship with Kawasaki's disease, as well as to explain the current hypothesis of this new syndrome, its physiopathology, clinical presentation, key differences with Kawasaki's disease, and its possible therapeutic interventions.

Introducción

En el contexto de la actual coyuntura sanitaria, donde nos encontramos en medio de una pandemia causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), vemos como ésta no es ajena a ningún grupo etario y se ha expandido globalmente. Aun así, el camino para su total entendimiento está comenzando, puesto que el personal de la salud, investigadores, epidemiólogos y demás, están en simultáneo atendiendo pacientes afectados por esta enfermedad en la primera línea, a la vez que están tratando de caracterizarla.

La enfermedad por coronavirus se define como la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que ha sido más recientemente descubierto (enfermedad COVID-19), mientras el patógeno es llamado SARS-CoV-2 (anteriormente 2019-nCoV)¹. Se conoce de la presentación de casos desde asintomáticos a críticamente enfermos, siendo los síntomas más comunes fiebre, síntomas respiratorios altos, tos seca, disnea, fatiga, mialgias, vómitos e incluso diarrea¹.

A nivel mundial la población pediátrica se ve menos afectada, con una incidencia menor del 4%², soliendo cursar con un espectro de enfermedad más leve³. En Colombia, a la fecha, van 53.063 casos confirmados, de los cuales 12,2% corresponde a pacientes menores de 19 años según el Instituto Nacional de Salud. Aunado a esto, varios países han declarado con preocupación el aumento de cuadros parecidos a enfermedad de Kawasaki, en el contexto de pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19⁴.

La enfermedad de Kawasaki por su parte, esta descrita como una rara vasculitis sistémica, predominantemente de vasos medianos y pequeños, que afecta típicamente a niños prescolares, provocando que sus vasos sanguíneos se inflamen y congestionen⁵. Los síntomas típicos incluyen fiebre, exantema, ojos rojos, labios o boca seca o agrietada, enrojecimiento de palmas de manos y plantas de pies, y ganglios inflamados⁶. Si bien su etiología es incierta, se cree que algún agente infeccioso puede desencadenar esta condición en individuos con cierta predisposición genética, siendo ésta una entidad rara vez mortal, si se trata adecuadamente⁷.

Nuestro objetivo fue presentar una revisión con la información disponible sobre COVID-19 y su relación con la enfermedad de Kawasaki, además de explicar la hipótesis de un nuevo síndrome, su fisiopatología, pre-

sentación clínica y diferencias claves de la enfermedad de Kawasaki.

Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos en PUBMED, MEDLINE, Preprint Server, EBSCO usando los términos "COVID-19", "SARS-CoV-2" "KAWASAKI DISEASE", "INFLAMMATORY MULTISYSTEM DISEASE", "CHILDREN", "PAEDIATRIC". Los artículos científicos fueron seleccionados e incluidos de acuerdo a la relevancia sobre pandemia de COVID-19 en pediatría y síntomas similares a enfermedad de Kawasaki publicados hasta la fecha 31 de mayo de 2020. Se analizaron 12 publicaciones resultado de la búsqueda bibliográfica, de las cuales 11 fueron incluidas y sólo 1 se excluyó, dado que no arrojaba información pertinente sobre los casos reportados (tabla 1).

COVID-19

COVID-19 es una enfermedad declarada epidemia por Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020, causada por el SARS-CoV-2, un virus de la familia Coronaviridae, que infecta a humanos y animales, y causa enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. Existen 4 subfamilias de Coronavirus (CoVs): α , β , γ y δ , perteneciendo SARS-CoV-2 a la subfamilia β -CoVs. Pertenecen a los 6 Coronavirus humanos (HCoV), compuesto por los α y β -CoVs⁸. Es un virus RNA de cadena simple envuelto, que comparte más de 70% de su genoma con el SARS-CoV, y tiene 96% de concordancia con el genoma de un coronavirus aislado en murciélagos, por lo que se supone este es el hospedero original y que, a través de diversos hospederos intermedios y mutaciones, se transmitió a los humanos. Se ha demostrado que su transmisión es de humano a humano, a través de contacto y gotas respiratorias⁹ y posiblemente por aerosoles^{8,10}. Se ha aislado el virus en las heces de pacientes confirmados para COVID-19, pero aún no se demuestra transmisibilidad por vía fecal-oral. En cuanto a las manifestaciones clínicas, existe un amplio rango de presentación que va desde los casos asintomáticos, casos leves, moderados, severos e incluso fulminantes¹.

Basado en la evidencia actual, comparado con

Tabla 1. Publicaciones incluidas en el análisis, las cuales identifican asociación entre COVID-19 y Enfermedad de Kawasaki

Estudio	Autor	Año	Doi
1. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.	Ye Q, Wang B, Mao J.	2020	doi: 10.1056/NEJMc2004973
2. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case.	Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al.	2020	doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
3. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.	Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al.	2020	doi: 10.1016/S01406736(20)31103-X
4. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.	Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P.	2020	doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
5. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19.	Rivera-Figueroa E, Santos R, Simpson S, Garg P	2020	doi: 10.1007/s13312-020-1900-0
6. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic.	Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al	2020	doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
7. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic.	Viner RM, Whittaker E	2020	doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
8. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children.	Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al	2020	doi: 10.1542/peds.2020-1711
9. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children.	Mahase E.	2020	doi: 10.1136/bmj.m1710
10. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 pandemic: a case series.	Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al.	2020	doi: 10.1093/jpids/piaa069
11. COVID-19 and Kawasaki disease: finding the signal in the noise.	Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL.	2020	doi: 10.1542/hpeds.2020-000356.

los pacientes adultos, las manifestaciones clínicas del COVID-19 en niños pueden ser menos severas^{3,11}, con un mejor pronóstico². En una cohorte de 2143 pacientes pediátricos en China, se evidenció que los casos severos y crítico constituyeron solo el 5,9%, frente a lo encontrado en adultos de 18,5%. Además, se reportó una mayor gravedad en niños más pequeños, particularmente los lactantes, que constituían un 10,6% de casos severos y críticos. En otra serie más amplia, evidenciaron que los pacientes más comprometidos fueron en su mayoría lactantes menores (53,8%), los cuales requirieron mayor admisión a UCI². Los síntomas más frecuentes fueron la tos (43-49%), fiebre (43-47%) dolor de garganta (20-36%) y síntomas gastrointestinales (7-17%)^{2,3}. Los niños de todas las edades pueden ser susceptibles a SARS-CoV-2 y la transmisión en la población pediátrica ocurre de persona a persona¹¹, con un periodo de incubación de 2 a 14 días², no identificándose hasta el momento transmisión vertical y ni tampoco por lactancia materna.

La enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2), es un receptor funcional por el cual SARS-CoV-2 entra a las células. ACE2 es una proteína de membrana tipo I expresada en pulmón, corazón, riñones, e intestinos,

ampliamente asociada con enfermedades cardiovasculares. Esta enzima también provee un sitio de unión directo para la proteína S de CoVs. Las proteínas S de los SARS-CoV-2 probablemente se unan a la ACE2 con una afinidad aumentada de 10 a 20 veces respecto al SARS-CoV, donde evidencia reciente sugiere que el complejo ACE2-B0AT1 (transportador de aminoácidos neutros dependientes de sodio B (0) AT1) puede ligar 2 proteínas S simultáneamente⁸. Se presume que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio mucoso de las vías respiratorias altas, con una multiplicación más extensa en la vía respiratoria baja y mucosa gastrointestinal, dando una viremia leve. Muchos de los pacientes expresan síntomas no-respiratorios como lesión hepática aguda, lesión cardíaca, falla renal, diarrea, entre otras implicando que hay participación de múltiples órganos. Así, la ACE2 es ampliamente expresada en mucosa nasal, bronquios, pulmón, corazón, esófago, riñones, estómago, vejiga e íleon, siendo estos órganos más vulnerables al SARS-CoV-2⁸.

La tormenta de citoquinas es considerada una de las mayores causas de Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica en adultos. La desregulada y excesiva respuesta inflamatoria me-

diada por citoquinas juega un rol importante en la inmunopatología durante la infección viral. Evidencia reciente sugiere que la respuesta proinflamatoria juega un rol en la patogénesis de los HCoV. Esta elevación de los niveles de citoquinas está dada por macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas en sangre periférica, por inducción retrasada. El interferón de tipo 1 (IFN-1) es una molécula clave que juega un rol antiviral en la fase temprana de las infecciones por estos microorganismos. La rápida elevación de citoquinas y quimioquinas, como la interleucina-6 (IL-6), atrae muchas células inflamatorias, resultando en una excesiva infiltración de los tejidos. Además, esto induce la apoptosis de tejido epitelial pulmonar y células endoteliales, que se manifiesta como daño en la microvasculatura, generando una extravasación vascular, edema pulmonar, y conduciendo eventualmente a hipoxemia. La tormenta de citoquinas es además un factor clave en propiciar el curso clínico de la falla multiorgánica extra pulmonar, debido a que, como se sabe hoy en día, el aumento inusitado de las citoquinas inflamatorias es la causa del daño de los múltiples tejidos y órganos comprometidos, como corazón, hígado, intestino y riñones¹².

La hipótesis hasta el momento que podría explicar por qué hay una menor susceptibilidad de los niños al SARS-CoV-2 es por la menor maduración y función de las ACE2 respecto a los adultos^{2,3,11}, y a que el sistema inmune aún está en desarrollo, llevando a responder a patógenos de manera diferente que los adultos. Otra razón fundamental es que a estas edades hay una exposición a muchas variedades de virus, planteándose que puede existir una posible inmunidad cruzada entre estos y el SARS-CoV-2^{2,11}.

En lo que respecta a los paraclínicos, se constató mayormente leucopenia (21% de los casos), elevación de procalcitonina (41%), elevación de biomarcadores cardíacos como CK-MB (27%), lo que sugiere que

la lesión cardíaca es más probable que ocurra dentro de la población pediátrica³. Respecto a estas últimas, recientemente Estados Unidos, Italia, Reino Unido y Francia emitieron una alerta por el aumento de casos atípicos de enfermedad de Kawasaki y un síndrome inflamatorio multisistémico en el brote de la pandemia de COVID-19⁴.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki o síndrome mucocutáneo linfo-nodular, fue descrita por primera vez por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki, del cual recibe su nombre en 1967⁷. Es una vasculitis febril cuyo diagnóstico se basa en signos y síntomas, con soporte en hallazgos de laboratorio⁷. Es una enfermedad multisistémica que afecta arterias de mediano y pequeño calibre, especialmente las arterias coronarias¹³. Compromete mayormente a niños menores de 5 años con mayor riesgo en hombres frente a mujeres, con una relación 1,5:1⁷. Su incidencia es mayor en invierno, lo que plantea la existencia de agentes desencadenantes de transmisión aérea, que entran en contacto con el tracto respiratorio y genera la respuesta inmune⁷. La enfermedad de Kawasaki es un reto clínico, dado que tiene una gran variedad de presentaciones clínicas y es similar a muchas enfermedades bacterianas y virales^{7,13}. La presentación típica se basa en fiebre prolongada, que no responde a antipiréticos o antibióticos, más 4 de 5 otros síntomas (tabla 2)^{6,7,13}. La enfermedad de Kawasaki incompleta se define como menos de 4 signos positivos, más fiebre y paraclínicos anormales, mientras que la enfermedad de Kawasaki atípica se refiere a pacientes que presentan síntomas raros, como deterioro de la función renal^{7,13}. Tiene una predilección por complicaciones cardiovasculares como valvulitis, miocarditis, pericarditis y síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki⁷.

La etiología de la enfermedad de Kawasaki es incierta. Se plantea que es debido a una interacción entre susceptibilidad genética y un desencadenante infeccioso, seguido de una respuesta inmune anormal. Se ha descrito al momento polimorfismos en genes como ITPKC, CASP3, BLK, CD40 Y HLA dentro de pacientes con enfermedad de Kawasaki⁷. Todos estos polimorfismos inducen un incremento de la activación de células T, con aumento de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias^{6,7}. En cuanto a los desencadenantes infecciosos, se ha observado una incidencia mayor en las estaciones de invierno y primavera, siendo auto resuelta en 1 a 3 semanas. Se presenta predominantemente en el rango de edad de 6 meses a 5 años, quienes son el subgrupo etario más susceptibles a infecciones dentro de la población pediátrica^{7,13}. Se cree que algu-

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki⁶

Fiebre prolongada de ≥ 5 días mas al menos 4 de los siguientes signos clínica que no se explique por otro proceso patológico:

1. Inyección conjuntival bilateral
2. Cambios en las membranas mucosas orofaríngeas (incluya ≥ 1 de los siguientes síntomas: inyección o fisura labios, lengua de fresa, inyección faríngea)
3. Cambios en las extremidades periféricas, incluyendo eritema o edema en las manos y los pies o descamación periungueal
4. Rash polimórfico, primeramente, en tronco, no vesicular
5. Linfadenopatías cervical: nodo linfático cervical anterior de al menos 1,5 cm de diámetro

Traducido y modificado de: Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(1):63-73. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.010.

nos superantígenos bacterianos puedan estar relacionados como causa de la enfermedad de Kawasaki, tales como TSST-11 y toxina piógena estreptocócica^{6,7,13}. También, se ha planteado que sea secundaria a una infección viral del sistema respiratorio, reportándose agentes como *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, adenovirus, rinovirus, enterovirus, bocavirus, e incluso otros coronavirus^{6,7,13,14}.

Enfermedad de Kawasaki y COVID-19

El primer caso reportado de enfermedad de Kawasaki y COVID-19 fue un paciente de meses de edad, que cursó con fiebre de 2 días de evolución, rash persistente, conjuntivitis que respetaba la zona límbica, labios secos y quebrados, linfadenopatías, elevación de reactantes de fase aguda, anemia normocítica, leucocitosis con desviación a la izquierda, hiponatremia e hipoalbuminemia, con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, sin síntomas respiratorios ni signos de infección focal¹⁵. Ulteriormente, varias series de casos han sido publicadas.

La serie italiana, incluyó 10 casos reportados durante el pico de la pandemia en la ciudad de Bérgamo, comparándola con una cohorte pre-pandemia. La incidencia fue de 10 casos/mes, con una edad promedio de 7,5 años, y 7 días de fiebre. El 50% de los casos cursaron con enfermedad de Kawasaki incompleta, el 50% cursó además con evidencia bioquímica de síndrome de activación de macrófagos (MAS, por sus siglas en inglés). El 40% presentó signos clínicos propios del síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki, y 70% tuvo resistencia a inmunoglobulina intravenosa (IVIG), lo que sugiere un curso más severo de la enfermedad. El 80% con tuvo serología IgG positiva para SARS-CoV-2, solo un 20% positivos para hisopado y 30% para IgM; sugiriendo un inicio de síntomas de Kawasaki tardío a la infección por SARS-CoV-2. Se evidenció un incremento en la incidencia de hasta 30 veces respecto a 5 años previos a la pandemia¹⁶.

En el Reino Unido reportaron 8 casos de niños con shock hiperinflamatorio, con características similares a la enfermedad de Kawasaki atípica, síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki o síndrome de shock tóxico. La presentación clínica fue similar, con fiebre, rash variable, conjuntivitis, edema periférico, dolor generalizado en extremidades, y síntomas gastrointestinales. El 87,5% requirió soporte ventilatorio y cardiovascular. Adicionalmente tenían derrame pleural, pericárdico y ascitis, sugiriendo proceso inflamatorio difuso, con reactantes de fase aguda elevados y paraclínicos que sugirieron infección o inflamación. Todos tuvieron resultado negativo para SARS-CoV-2 en aspirado bronco alveolar, y no se realizaron pruebas

serológicas, aunque todos tuvieron exposición a este virus¹⁷.

En Estados Unidos reportaron un caso de enfermedad de Kawasaki incompleto con resultado positivo de SARS-CoV-2. Se trató de un paciente de 5 años de edad, afroamericano, con fiebre de 8 días, rash, inflamación en plantas y palmas, conjuntivitis, diarrea, disuria y dolor abdominal, buscándose la explicación del problema con una prueba rápida para antígeno estreptocócico. Hallazgos clínicos principales, labios eritematosos secos y quebrados, conjuntivitis no exudativa, linfadenopatías cervicales, edema escrotal con criterios de enfermedad de Kawasaki incompleta. Paraclínicos que mostraron leucocitosis, trombocitopenia, elevación de marcadores inflamatorios, hiponatremia, piuria, hipoalbuminemia, enzimas hepáticas y cardíacas elevadas. RT-PCR para SARS-CoV-2 fue positivo en hisopado nasofaríngeo. Dicho paciente fue trasladado a Unidad de cuidados intensivos (UCI) por hipotensión, cursando con síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki¹⁸.

En todos los casos reportados hasta la fecha, los signos clínicos se superponen con la enfermedad de Kawasaki, siendo otra característica fundamental las destacadas manifestaciones gastrointestinales, pudiéndose explicar quizás por la infección en enterocitos que manifiestan ACE2. Los pacientes vistos están en un grupo etario mayor que en la clásica enfermedad de Kawasaki con una media de edad de 9 años⁴.

Un último estudio publicado en la American Heart Association (AHA), llevado a cabo en Francia y Suiza, recopiló 35 casos de niños con falla cardíaca y fiebre con exposición previa a SARS-CoV-2¹⁹. La mediana de edad fue de 10 años, concordando con los casos previamente publicados. En total 88,5% de los casos fueron confirmados para infección por SARS-CoV-2, y 86% tuvo anticuerpos positivos. Todos presentaron fiebre y astenia, y 80% síntomas gastrointestinales. Las características clínicas sugerían enfermedad de Kawasaki incompleta (rash cutáneo, queilitis, adenopatía cervical, meningismo). Los síntomas de falla cardíaca aparecieron al 6º día. El 82,8% fueron admitidos inmediatamente a UCI y, dentro de las primeras 24 horas, la totalidad. De estos últimos, el 80% requirió soporte inotrópico para manejar shock cardiogénico, 2/3 soporte de ventilación mecánica y 28% oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los paraclínicos mostraron un estado inflamatorio severo, con elevaciones de la PCR, dímero D e IL-6, y una disminución de la función sistólica ventricular, un 28% de los pacientes evidenció una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVi) < 30%, y el 82,8% entre 30-50%. Solo 17% de los pacientes cursaron con dilatación de las arterias coronarias. En cuanto al manejo, el 71% recibió inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), y 34,8%

esteroides intravenosos. La evolución de esta cohorte fue favorable.

Se asume entonces que en esta nueva entidad se traslapan características de enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock toxico y síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki, siendo una enfermedad post-infecciosa, con una instauración entre 2-4 semanas después de la infección por el SARS-CoV-2, en pacientes con predisposición genética, con edades comprendidas entre 6 meses y 17 años⁴, mediada por anticuerpos o complejos inmunes²⁰. En adultos, los efectos proinflamatorios del SARS-CoV-2 que se han reportado son mayormente las complicaciones respiratorias severas^{12,16}. Muchos de estos pacientes tuvieron una constelación de características clasificadas bajo el término de tormenta de citoquinas^{4,12}, tales como fiebre, linfopenia, elevación de transaminasas, lactato deshidrogenasa (LDH), Dímero D y ferritina, concordante con el MAS. La positividad de IgG sugiere una instauración tardía de la enfermedad comparado con la infección primaria, debido a la respuesta inmune del huésped^{4,19}. Esto soportaría la hipótesis que la respuesta inmune exagerada al SARS-CoV-2 es responsable de una enfermedad similar al Kawasaki en pacientes susceptibles¹⁶, que vendría siendo la manifestación en pediatría de la tormenta de citoquinas observada en adultos⁴. Ésta desencadena una respuesta desequilibrada por factores proinflamatorios y regulatorios de células T^{12,19}, con aumento de la migración e infiltración de neutrófilos y monocitos en órganos dianas del SARS-CoV-2^{8,12}, llegando a causar daños en múltiples órganos¹². También se sugiere la hipótesis de un tropismo capilar del SARS-CoV-2, causando infección viral directa en el endotelio, que desencadena inflamación endotelial difusa con la subsecuente inflamación capilar. Esto produciría micro vasculopatía, con ulterior extravasación capilar y acumulación de líquido en cavidades corporales, como ocurre en la peritonitis infecciosa felina (síndrome hiperinflamatorio causado por coronavirus felino en gatos)²¹.

Estos casos han tenido en común una sobreposición de características de síndrome de shock toxico y enfermedad de Kawasaki atípica con parámetros sanguíneos consistentes con COVID-19 severo en niños^{19,22}. Este estado inflamatorio multisistémico es una presentación clínica donde muchas de las citoquinas producidas conducen a extravasación sanguínea, causando hipotensión y acumulación de fluidos en pulmones y otros órganos, requiriendo soporte UCI²².

Además, el mecanismo de falla cardiaca que se presenta en este nuevo síndrome no es consistente con daño miocárdico, como se ve en adultos, sino a “aturdimiento” o edema miocárdico producto de la reacción inflamatoria¹⁹. Esta manifestación post-infecciosa del COVID-19 es un síndrome hiperinflamatorio distinto a la forma clásica de la enfermedad de Kawasaki, y ocurre después de la recuperación a la infección aguda por SARS-CoV-2. Otras diferencias con la enfermedad de Kawasaki son la presencia de trombocitopenia^{18,21,23}, disfunción sistólica ventricular izquierda asociado a hipotensión sistólica, edema o aturdimiento miocárdico evidenciado por elevación de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP)²³, una edad de presentación distinta (mayores de 5 años)¹⁹, hiponatremia²³, elevación de marcadores de inflamación (PCR, PTC, ferritina-IL-6)^{17-19,21,23}, síntomas gastrointestinales^{17-19,21,23} y neurológicos²³. Para diferenciarlo de la enfermedad de Kawasaki clásica, distintas sociedades científicas sugieren llamar a esta constelación de características clínicas y paraclínicas, como “síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2” (PIMS-TS, por sus siglas en inglés) o síndrome multisistémico inflamatorio en niños (MIS-C), hasta dilucidar claramente su fisiopatología, con futuros estudios prospectivos^{20,24}.

Conclusión

En vista del actual brote mundial de la entidad COVID-19, y los distintos estudios respecto a ella, con diferentes asociaciones e implicaciones a otras patologías, se sugiere que la respuesta inmune exagerada al SARS-CoV-2 es responsable de una enfermedad similar al Kawasaki, que sería la manifestación pediátrica de la tormenta de citoquinas descrita en pacientes adultos.

Se hace fundamental caracterizar cuidadosamente este nuevo síndrome, comprender la causalidad y describir las posibles intervenciones de tratamiento a partir de futuros estudios con una metodología robusta, que diluciden el rol patogénico que juega el SARS-CoV-2 en el hasta ahora llamado PIMS-TS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:44-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.
2. Mustafa NM, Selim LA. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol.* 2020. 128:104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395.
3. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review of Demographic, Clinical, Laboratory and Imaging Features in 2,597 Pediatric Patients. *J Med Virol.* 2020. [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jmv.26023
4. Fabre A, Morand A, Urbina D. COVID-19 and Kawasaki Like Disease: The Known-Known, the Unknown-Known and the Unknown-Unknown. Preprint. 2020. DOI: 10.20944/preprints202005.0160.v1
5. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front pediatr.* 2018;6:198. doi: 10.3389/fped.2018.00198.
6. Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):63-73. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.010.
7. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert rev clin immunol.* 2017;13(3):247-58. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232165.
8. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.
9. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020. 16(3):240-6. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
11. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* Preprint. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702 .
12. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J infect.* 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
13. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):78-90. doi: 10.1542/pir.2016-0182.
14. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone P-N, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2015;136(3):e609-e14. doi: 10.1542/peds.2015-0950.
15. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-40. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
16. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10239): 1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
17. Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020; 395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
18. Rivera-Figueroa E, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19. *Indian pediatr.* 2020; 57(7):680-681. doi: 10.1007/s13312-020-1900-0.
19. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Online ahead of print.
20. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395(10239):1741-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
21. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* 2020; 146(2):e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711.
22. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ.* 2020; 369:m1710. doi: 10.1136/bmj.m1710.
23. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9(3):393-8. doi: 10.1093/jpids/piaa069.
24. Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL. COVID-19 and Kawasaki disease: finding the signal in the noise. *Hosp Pediatr.* 2020; hpeds.2020-000356. doi: 10.1542/hpeds.2020-000356. Online ahead of print.

Errores de medicación en pediatría

Medication errors in pediatrics

Andrés Felipe Valencia Quintero^{a,b,c}, Pedro Amariles^{b,c},
Natalia Rojas Henao^{a,b,c}, Johan Granados^{b,c}

^aHospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. Colombia.

^bUniversidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

^cQuímica/o farmacéutica/o

Recibido: 5 de agosto de 2019; Aceptado: 15 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los errores de medicación (EM) pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en cualquiera de las etapas del uso del medicamento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El presente trabajo permitió identificar la ocurrencia de errores de medicación en la población pediátrica, así como su clasificación de acuerdo con la etapa del uso del medicamento donde se presentaron.

Resumen

Los errores de medicación (EM) son incidentes prevenibles relacionados a la utilización inapropiada de los medicamentos por el personal de salud o por el mismo paciente; pueden presentarse en cualquiera de las etapas del uso del medicamento, generan considerables costos en el sistema de salud y en algunos casos pueden llevar incluso a la muerte. La población pediátrica se considera susceptible a los EM con una prevalencia 3 veces mayor respecto a los adultos. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de errores de medicación en pacientes pediátricos hospitalizados, así como su clasificación de acuerdo a la etapa del uso del medicamento donde se presentaron. **Método:** Se realizó una revisión de la literatura de EM en pediatría, a través de una búsqueda en Pubmed/Medline empleando términos Mesh (“Medication Errors” y “Pediatrics”) en los últimos 10 años. Los artículos identificados fueron revisados por tres investigadores de forma independiente, teniendo en cuenta la lista de verificación STROBE para estudios observacionales. **Resultados:** Se identificaron 192 referencias bibliográficas, 22 fueron elegibles para revisión y extracción de datos. Los estudios reportaron una proporción de errores entre 1%- 58% de las órdenes de medicamentos evaluadas. Se reportaron errores en diferentes procesos del uso del medicamento. Nueve artículos (41%) describieron errores relacionados sólo con la prescripción, la mayoría relacionados con dosis incorrecta, 6 (27%) errores relacionados con la prescripción, administración y otros procesos, 3 (14%) relacionados con la prescripción y administración, 2 (9%) describieron errores relacionados sólo con la administración, 1(4%) artículo

Palabras clave:

Errores de Medicación;
Pediatría;
Seguridad del Paciente;
Errores Médicos

Correspondencia:
Andrés Felipe Valencia Quintero
valquife@gmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(2):288-297. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.1357

reportó errores relacionados con la conciliación y 1(4%) errores relacionados con la preparación y administración. **Conclusión:** Los estudios reportaron diferentes errores de medicación en la población pediátrica. La mayoría reportaban EM relacionados a la prescripción seguido de los EM en la administración. Conocer la proporción de los EM permite focalizar intervenciones encaminadas a disminuir su ocurrencia.

Abstract

Medication errors (ME) are preventable incidents of inappropriate use of medications by health personnel or by the patient. These events can occur at any stage of drug use generating significant costs to the health system and, in some cases, these can even lead to death. The pediatric population is considered susceptible to ME with a prevalence 3 times higher than adult patients. **Objective:** To identify the prevalence of medication errors in hospitalized pediatric patients, as well as their classification according to the stage of use of the medication when they occurred. **Method:** A literature review of ME in pediatrics was carried out through a Pubmed / Medline search using Mesh terms (“Medication Errors” and “Pediatrics”) in the last 10 years. Three investigators reviewed independently the identified articles considering the STROBE checklist for observational studies. **Results:** 192 bibliographic references were identified, 22 of them were eligible for review and data collection. Studies reported an error rate between 1% and 58% of the evaluated medication indications, with errors reported in different processes of drug use. 9 articles (41%) described errors related only to prescription, mainly associated with incorrect dosage, 6 (27%) errors related to prescription, administration, and other processes, 3 (14%) related to prescription and administration, 2 (9%) related only to administration, 1 (4%) article reported errors related to conciliation, and 1 (4%) described errors related to preparation and administration. **Conclusion:** The studies reported different medication errors in the pediatric population. Most of them reported ME related to prescription followed by ME in the administration. Knowing the proportion of ME allows focusing interventions aimed at reducing their prevalence.

Keywords:

Medication Errors;
Pediatrics;
Patient Safety;
Medical Errors

Introducción

Los errores de medicación (EM) se definen como “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del mismo paciente. Pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en cualquiera de las etapas del uso del medicamento: prescripción, transcripción, validación, dispensación, preparación, etiquetado, administración, educación, monitoreo del paciente”¹.

En general, los EM representan aproximadamente el 37% de los errores en la atención en salud que generan eventos o incidentes adversos², generando gastos adicionales en los sistemas de salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima un costo mundial anual de US\$ 42.000 millones asociados a errores de medicación, casi un 1% del gasto sanitario mundial⁴.

Diferentes factores han sido identificados como causantes de EM, algunos relacionados al medicamento, como fármacos con nombres y apariencia similar, medicamentos de estrecho margen terapéutico y aquellos con condiciones especiales para su administración, otros factores relacionados al paciente como alteración

de la función renal o hepática, deterioro cognitivo y polimedicación y finalmente factores relacionados con los profesionales de la salud como el grado de entrenamiento y nivel de estudio, excesiva carga laboral entre otros⁵.

La población pediátrica se considera vulnerable a la ocurrencia de EM, con una prevalencia 3 veces mayor al comparar los datos reportados en pacientes adultos, aproximadamente por cada 1.000 pacientes pediátricos hospitalizados se presentan de 100 a 400 errores de prescripción^{3,6}.

Dentro de las principales causas de error descritas en este grupo etario se encuentran³⁻⁶:

- Necesidad de calcular las dosis de acuerdo con el peso, edad, superficie de área corporal, errores pequeños de cálculo como el uso de decimales pueden desencadenar graves consecuencias.
- La mayoría de los medicamentos no han sido aprobados para el uso en pacientes pediátricos y no se han elaborado guías de prescripción adecuadas para esta población por lo que se extrapola la información descrita en los adultos.
- Ausencia de formas farmacéuticas diseñadas para dosificaciones pediátricas por lo que se requiere realizar ajustes y mayor manipulación de los medicamentos a la hora de su administración.

Teniendo presente la importancia de los EM en los sistemas de salud de todo el mundo y los efectos negativos para la salud que estos generan, en el 2017 la OMS promulgó una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años, convocando a las instituciones y autoridades sanitarias a incentivar el desarrollo de estrategias para el cumplimiento de esta meta⁴.

Como punto de partida para la prevención de los EM se requiere su identificación y determinación de las causas de ocurrencia. En este contexto, el objetivo de este trabajo fue identificar la prevalencia de errores de medicación en pacientes pediátricos hospitalizados, así como su clasificación de acuerdo a la etapa del uso del medicamento donde se presentaron.

Métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos PubMed/Medline de artículos publicados en idioma inglés y español, con acceso a texto completo desde junio de 2009 hasta mayo de 2019. La búsqueda se realizó con los siguientes términos Mesh: “*Medication Errors*” y “*Pediatrics*”, se aplicó el filtro de estudios realizados en humanos, en idioma español e inglés publicados en los últimos 10 años. Los criterios de

inclusión fueron artículos que describieran en el título o resumen información de errores de medicación en pacientes pediátricos hospitalizados. Fueron excluidos los artículos sin ninguna relación con los objetivos de la revisión, sin acceso al texto completo, estudios de pacientes en situaciones simuladas y aquellos que no cuantificaban los errores de medicación reportados o no permitían calcular la prevalencia de EM.

Los artículos identificados fueron revisados por tres investigadores de forma independiente, teniendo en cuenta la lista de verificación STROBE para estudios observacionales. Se revisaron los títulos y resúmenes de todas las publicaciones identificadas, para decidir su elegibilidad, los artículos seleccionados se analizaron conjuntamente y, por consenso, se definió su inclusión o no. Los errores fueron clasificados de acuerdo con la etapa del uso del medicamento donde se presentaron, es decir, la prescripción, validación, administración entre otros.

Resultados

Se identificaron 192 referencias bibliográficas, 22 fueron elegibles para revisión y extracción de datos, en la figura 1 se detalla el proceso de selección y exclusión de los artículos. Al revisar en los artículos incluidos el

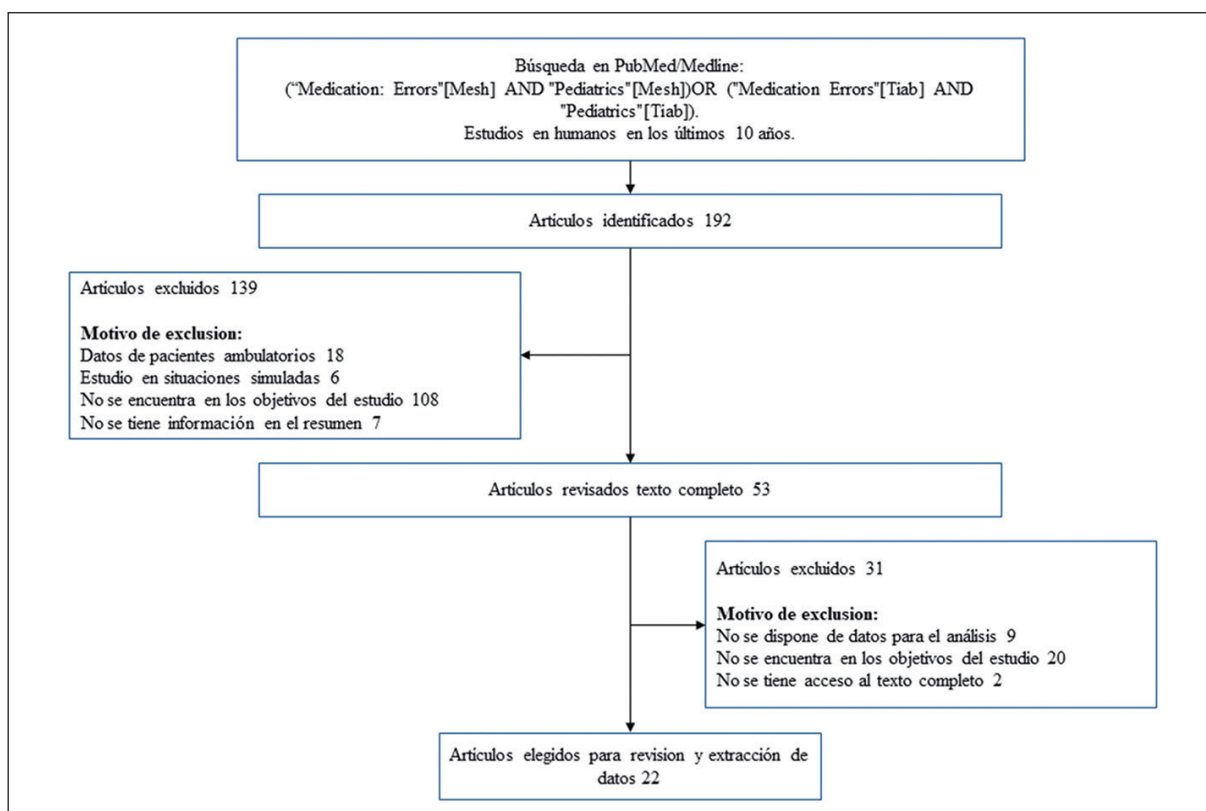


Figura 1. Selección y exclusión de artículos.

cumplimiento por secciones de los ítems sugeridos en la declaración STROBE, se evidenció que en general se cumplió con un 84% de las recomendaciones incluidas en la sección “Título y resumen”, 95% en el apartado “Introducción”, 42% en las recomendaciones relacionadas con “Métodos”, 50% con “Resultados” y 73% con la “Discusión”. Menos del 50% de los artículos cumplió con los aspectos metodológicos recomendados alcanzando sólo un 14 % de cumplimiento en lo relacionado con el control de fuentes potenciales de sesgo y la metodología estadística empleada para controlar factores de confusión, y un 36% de cumplimiento al describir el cálculo del tamaño muestral.

Los estudios seleccionados reportaron una proporción de errores entre 1%-58% de las órdenes de medicamentos evaluadas. De los 22 artículos incluidos 9 (41%) describieron errores relacionados sólo con la prescripción⁷⁻¹⁵ (tabla 1). Seis artículos (27%) errores

relacionados con la prescripción, administración y otros procesos¹⁶⁻²¹ (tabla 2). Tres (14%) relacionados con la prescripción y administración²²⁻²⁴ (tabla 3), 2 (9%) artículos describieron errores relacionados sólo con la administración^{25,26}, 1(4%) artículo errores relacionados con la conciliación²⁷ y 1(4%) errores relacionados con la preparación y administración²⁸ (tabla 4).

Los errores relacionados al proceso de prescripción fueron los más prevalentes, relacionados principalmente a la prescripción de dosis incorrectas. La mayoría de los errores relacionados a la administración reportaron la administración de medicamento incorrecto, los demás reportaron la administración por una vía incorrecta, concentración incorrecta, error de en la preparación y omisión de dosis. En la conciliación de medicamentos se encontró errores relacionados a la falta de prescripción de un medicamento necesario.

Tabla 1. Artículos que describen errores de medicación (EM) en relación con la prescripción

Tipo de estudio	Año publicación	País	Tiempo de estudio (meses)	# órdenes	% órdenes con EM	Total EM	# EM (%)	Tipo de error	Referencia
Corte Transversal	2015	EEUU	12	350	13	46	17 (37) 22 (48) 7 (15)	- Otro - Dosis incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta	(7)
Cuasiexperimental	2012	España	Sin dato	2.228	0,72	16	16 (100)	- Dosis incorrecta	(8)
Corte Transversal	2009	EEUU	Sin dato	374	11	41	16 (39) 12 (29) 13 (32)	- Dosis incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta - Vía de administración incorrecta	(9)
Corte Transversal	2014	Etiopía	1	384	58	223	70 (31) 16 (7) 10 (5) 4 (2) 2 (1) 121 (54)	- Dosis incorrecta - Forma farmacéutica incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta - Medicamento incorrecto - Vía de administración incorrecta - Otro	(13)
Corte Transversal	2011	España	0,2	1.906	5	92	50 (54) 42 (46)	- Medicamento incorrecto - Dosis incorrecta	(10)
Casos y controles	2014	EEUU	2	1.361	15	201	201 (100)	- Sin dato	(12)
Corte Transversal	2015	EEUU	5	2.941	6	173	4 (2) 102 (60) 7 (4) 5 (3) 11 (6) 44 (25)	- Medicamento incorrecto - Dosis incorrecta - Forma farmacéutica incorrecta - Vía de administración incorrecta - Concentración incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta	(14)
Corte Transversal	2011	EEUU	27	360	34,72	125	125 (100)	- Dosis incorrecta	(15)
Cohorte	2011	Irán	Sin dato	7.137	29,61	2.113	2.113 (100)	- Sin dato	(11)

EM: Errores de medicación.

Tabla 2. Artículos que describen errores de medicación (EM) relacionados con la prescripción, administración y otros procesos

Tipo de estudio	Año publicación	País	Tiempo de estudio (meses)	# órdenes	% órdenes con EM	Total EM reportados	# EM (%)	Proceso en el que se reporta el EM	Tipo de error	Referencia
Corte Transversal	2017	Francia	7	4.722	4	179	60 (34) 57 (32) 30 (17) 12 (7) 10 (5) 10 (5)	Prescripción	- Frecuencia de administración incorrecta - Dosis incorrecta - Concentración incorrecta - Medicamento contraindicado - Falta de monitorización - Interacción medicamento-medicamento	(16)
Corte Transversal	2012	EEUU	2	5.432	6	322	237 (74) 55 (17) 21 (6) 7 (2) 2 (1)	Prescripción Transcripción Otro Administración Dispensación	- Sin dato - Sin dato - Sin dato - Sin dato - Sin dato	(17)
Cohorte	2014	China	36	1.474	5	71	35 (49) 19 (27) 7 (10) 7 (10) 3 (4)	Prescripción Administración Otro Validación	- Dosis incorrecta - Medicamento incorrecto - Omisión de dosis - Sin dato - Medicamento incorrecto	(18)
Corte Transversal	2012	España	36	61.458	2	1.494	363 (24) 88 (6) 945 (63) 43 (3) 11 (1) 41 (3) 3 (0)	Prescripción	- Medicamento incorrecto - Via de administración incorrecta - Dosis incorrecta - Omisión de dosis - Falta de monitorización - Via de administración incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta	(19)
Corte Transversal	2016	Etiopía	1	1.115	46	513	235 (46) 21 (4) 202 (39) 12 (2) 43 (8)	Prescripción Dispensación Administración Transcripción Monitoreo del paciente	- Sin dato - Sin dato - Sin dato - Sin dato - Falta de monitorización	(20)
Corte Transversal	2015	Korea	276	1.222	19	236	15 (6) 62 (26) 134 (57) 4 (2) 3 (1) 10 (4) 8 (3)	Prescripción Administración	- Medicamento incorrecto - Dosis incorrecta - Medicamento incorrecto - Dosis incorrecta - Forma farmacéutica incorrecta - Via de administración incorrecta Sin dato	(21)

EEM: errores de medicación.

Tabla 3. Artículos que describen errores de medicación (EM) relacionados con la prescripción y administración

Tipo de estudio	Año publicación	País	Tiempo de estudio (meses)	# órdenes	% órdenes con EM	Total EM	# EM (%)	Proceso en el que se reporta el EM	Tipo de error	Referencia
Corte Transversal	2010	EEUU	3	1.802	9	161	112 (70) 45 (27)	Prescripción	- Dosis incorrecta - Medicamento incorrecto	(22)
Corte Transversal	2018	Francia	5	11.573	1	102	4 (3) 57 (55) 20 (20) 9 (9) 8 (8) 5 (5) 1 (1)	Administración Prescripción	- Vía de administración incorrecta - Duración de tratamiento incorrecta - Dosis incorrecta - Falta de prescripción de un medicamento necesario - Medicamento incorrecto - Forma farmacéutica incorrecta - Monitorización insuficiente del tratamiento	(23)
Corte Transversal	2017	Israel	12	3.780	8	310	1 (1) 1 (1) 3 (1) 16 (5) 12 (4) 51 (16) 17 (5) 120 (39) 2 (1) 81 (26) 8 (3)	Administración Prescripción	- Vía de administración incorrecta - Técnica de administración incorrecta - Omisión de dosis - Dosis incorrecta - Vía de administración incorrecta - Vía de administración incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta - Vía de administración incorrecta - Omisión de dosis - Dosis incorrecta	(24)

EM: Errores de medicación.

Tabla 4. Artículos que describen errores de medicación (EM) en diferentes procesos

Tipo de estudio	Año publicación	País	Tiempo de estudio (meses)	# órdenes	% órdenes con EM	Total EM	# EM (%)	Tipo de error	Referencia
<i>Artículos que relacionan errores relacionados con la administración</i>									
Quasiexperimental	2015	Alemania	2	1.920	58	1.113	1.113 (100)	- Sin dato	(25)
Corte Transversal	2010	Malasia	3	857	12	104	14 (13) 7 (7) 36 (35) 30 (29) 17 (16)	- Dosis incorrecta - Medicamento incorrecto - Concentración incorrecta - Frecuencia de administración incorrecta - Omisión de error	(26)
<i>Artículos que relacionan errores relacionados con la conciliación</i>									
Corte Transversal	2018	Jordania	3	411	3	13	8 (61) 5 (39)	- Falta de prescripción de un medicamento necesario - Medicamento no indicado	(27)
<i>Artículos que relacionan errores relacionados con la preparación y administración</i>									
Quasiexperimental	2012	Holanda	1	595	44	263	65 (25) 198 (75)	- Preparación incorrecta - Administración incorrecta	(28)

EM: Errores de medicación.

Discusión

Los diferentes estudios incluidos en la revisión permitieron identificar la ocurrencia de errores de medicación en la población pediátrica, así como su clasificación de acuerdo con la etapa del uso del medicamento donde se presentaron. Los resultados reportaron errores en la prescripción, validación, dispensación, preparación, administración, monitoreo del paciente, conciliación e involucraron diferentes actores de la salud como el médico, farmacéutico, enfermera entre otros, sugiriendo vulnerabilidad en la prevalencia de estos sin discriminar actor o profesión¹.

La declaración STROBE proporciona recomendaciones valiosas que ayudan a los autores a informar los resultados de sus estudios observacionales, a los editores y revisores quienes consideran la publicación de estos trabajos, así como a los lectores que valoran dichas investigaciones²⁹. Los 22 artículos incluidos en la revisión final cumplieron el 100% con las recomendaciones 2 y 18 que se encuentran en la sección de "introducción" y "discusión", respectivamente. Estos resultados son esperables puesto que la recomendación 2 se refiere al fundamento científico de la investigación y generalmente, todos los trabajos deben conocer las bases para realizar la pregunta y cuáles son los aspectos que justifican que el trabajo se lleve a cabo. Jeeline y colaboradores evaluaron 80 estudios de corte transversal publicados en una revista de la India, encontraron que el 100% cumplían con la recomendación 2 y 78(98%) se adherían a la número 18³⁰. Ninguno de los estudios incluidos cumplió con el ítem 12e que sugiere describir los "análisis de sensibilidad", similar a lo encontrado por Poorolajal y colaboradores en 60 trabajos evaluados³¹. El cálculo del tamaño muestral fue uno de los ítems con un menor cumplimiento debido a que en muchos de los trabajos incluidos en la revisión se realizó muestreo por conveniencia al tratarse de estudios de sistemas de reporte espontáneo de EM y de corte transversal que describían los EM detectados en un periodo de tiempo específico.

Puede identificarse que si bien la mayoría de los estudios incluidos en la revisión final procedían de Estados Unidos (7 de 22), se encontraron trabajos de diferentes países como Francia, Israel, España, Inglaterra, lo que evidencia que tal como lo describe la Organización Mundial de la Salud (OMS) los errores de medicación son una problemática global que afecta los diferentes sistemas de salud del mundo poniendo en riesgo la calidad de la atención incluso comprometiendo la vida de los pacientes, asunto que amerita especial atención principalmente en la población pediátrica teniendo presente que se ha reportado que la prevalencia es 3 veces mayor al comparar con datos reportados en pacientes adultos^{3,4}. La OMS informó que sólo en

los Estados Unidos de América los errores de medicación en la población en general provocan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año⁴; los estudios incluidos en la presente revisión no describieron en detalle datos de mortalidad o desenlace de los EM, sólo reportaron el proceso donde se presentaron con su respectiva proporción. Con relación a lo anterior, se hace necesario la realización de estudios que permitan estimar con mayor precisión el impacto en la seguridad del paciente así como los costos adicionales que generan los EM en los sistemas de salud y en la atención del paciente.

La proporción total de EM reportados en las órdenes de medicamentos evaluadas en los diferentes estudios fue variable, así como el tiempo de estudio, adicional se encontró que la manera de reportar y clasificar los EM no fue homogénea, algunos describieron reportes de sistemas de seguridad del paciente de las instituciones, otros datos reportados por farmacéuticos en el proceso de validación de las órdenes de medicamentos, por lo que dificulta la comparación entre los resultados obtenidos. En este sentido, Falconer y colaboradores realizaron una revisión que describió los numerosos términos empleados para describir eventos relacionados con medicamentos encontrando falta de coherencia en las definiciones, clasificaciones y aplicaciones, incluyendo palabras ambiguas, falta de claridad y consenso en las subclasificaciones. Finalmente, hace un llamado y plantea la necesidad urgente sobre la necesidad de mayor discusión y consenso internacional sobre este tema mediante la adopción de descriptores estándar por grupos de profesionales, organizaciones normativas y gubernamentales que fomentan la mejora de la calidad y la seguridad del paciente³².

El proceso de prescripción fue el que recopiló la mayor cantidad de estudios que reportaron EM asociados, siendo la principal causa, órdenes de medicamentos con dosis incorrectas. Los errores de dosificación en la población pediátrica se presentan principalmente al realizar cálculos con relación al peso y/o superficie corporal de los pacientes, así como realizar conversión de unidades (mililitros a gotas, microgramos a gramos, miliequivalentes a miligramos) en el proceso de prescripción¹⁵. Adicionalmente, la mayoría de los medicamentos que se encuentran en el mercado no han sido aprobados para uso en pacientes pediátricos por lo que se extrapola la información descrita para la población adulta y en ocasiones se ha encontrado falta de conocimiento y experticia del personal sanitario para atender este grupo etario^{3,33}. Por lo anterior y de acuerdo con los datos recopilados en los estudios mencionados, se hace necesario prestar especial atención al proceso de prescripción de los medicamentos. Se ha descrito que la capacitación y entrenamiento del personal de salud así como la estandarización y realización de protocolos

de manejo médico generan una disminución en la incidencia de EM¹⁴.

Con relación a los EM en la administración, la concentración incorrecta fue el tipo de error más frecuente asociado a falta de conocimiento de las concentraciones adecuadas para la administración segura de los medicamentos y a errores en la realización cálculos en las diluciones²⁴. Los errores en los cálculos de igual manera se podrían presentar al fraccionar dosis, convertir unidades de dosificación, así como al estimar velocidades de infusión. Otros EM relacionados a la administración consisten en fraccionar indebidamente medicamentos con propiedades farmacéuticas especiales como tabletas con cubierta entérica o de liberación extendida para su administración por sonda, así como la administración intravenosa concomitante de medicamentos incompatibles^{21,25,26}.

Conocer las causas de los errores de medicación, así como el detalle de su distribución en las etapas del uso del medicamento permite dimensionar el error y focalizar intervenciones para mejorar el sistema y prevenir la incidencia de errores similares en el futuro. Aprender más acerca de los EM puede mejorar la capacidad de los profesionales de la salud de brindar una atención más segura a los pacientes⁵.

Diferentes recomendaciones para prevenir EM han sido emitidas por instituciones que trabajan en torno a la seguridad del paciente como la Asociación Americana de Hospitales (AHA: American Hospital Association), el Instituto para el mejoramiento del cuidado de la salud (IHI: Institute for Healthcare Improvement), el instituto para el uso seguro de medicamentos (ISMP: Institute for Safe Medication Practices) y la Organización internacional Joint Commission of Healthcare Organizations), entre otras³⁴. Dentro de dichas recomendaciones se encuentran el desarrollo y estandarización de las prescripciones médicas mediante el empleo de Historia clínica electrónica (HCE) que ha reportado disminuir hasta el 40 % de los EM³⁵; la incorporación de sistemas de soporte de decisión clínica en la HCE que en un hospital de Estados Unidos mostró la disminución en un 86% de los EM serios³⁶; el empleo de bombas de infusión inteligentes para la administración de medicamentos intravenosos que ha demostrado reducir sustancialmente los errores relacionados a los cálculos de las velocidades de infusión; la vinculación activa de profesionales farmacéuticos en el equipo interdisciplinario de atención del paciente, lo que ha reportado una mayor detección y reducción de errores de prescripción mediante la validación farmacéutica de las órdenes de medicamentos y la monitorización de la terapia farmacológica, la estandarización de protocolos de tratamiento principalmente en procedimientos especiales, establecer políticas y

lineamientos institucionales en el manejo de medicamentos de alto riesgo, el uso de tecnología de códigos de barra en la dispensación y administración de medicamentos, la estandarización en la prescripción y preparación de medicamentos de alto riesgo como electrolitos concentrados, agentes sedantes opioides, benzodiazepinas, inotrópicos, incentivar la formación continua y específica del personal en el uso seguro y adecuado de los medicamentos así como en la atención del paciente pediátrico, identificar y segregar en el almacenamiento medicamentos con apariencia y nombre similar que pudieran confundirse al ser dispensados y administrados, controlar condiciones de trabajo como luminosidad, estrés, carga de trabajo, interrupciones, incentivar la colaboración y ayuda multidisciplinaria entre los diferentes colectivos involucrados en el uso del medicamentos, así como educar e involucrar al paciente y familiares en el manejo de la enfermedad y el tratamiento farmacológico³⁷.

Este estudio tiene como limitación que la búsqueda se restringió a la base de datos PubMed/Medline y sólo emplearon los términos “*Medication Errors*” y “*Pediatrics*” impidiendo la identificación de otros trabajos que contuvieran datos de interés obtenidos en países latinoamericanos, sin embargo, la información analizada en este trabajo permite dar a conocer datos relevantes de esta problemática en la población pediátrica.

Conclusiones

La revisión realizada permitió identificar estudios que reportan diferentes errores de medicación en la población pediátrica, así como su distribución en las etapas del uso del medicamento. La mayoría de los estudios reportaban EM relacionados a la prescripción seguido de los EM en la administración.

Conocer la proporción de los EM permite focalizar intervenciones encaminadas a disminuir la prevalencia de estos.

Los sistemas de notificación espontánea son una fuente importante que permite conocer eventos adversos y errores de medicación en las instituciones de salud, por lo anterior su implementación y permanencia deben incentivarse, apuntando a diseñar programas y procesos que consideren la participación activa del personal asumiendo el reporte como parte de las labores asistenciales con visión de mejoramiento continuo incentivando el cambio actitudinal y trabajando en pro de la calidad y de una atención segura de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC, MERP). National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Taxonomy of medication errors [Internet]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
- Sánchez-Muñoz LA, Mayor-Toranzo E, Rodríguez-Martín C. Análisis modal de fallos y efectos del sistema de utilización de medicamentos. *Farm Hosp*. 2012;36(4):299-300.
- Gutiérrez S, Mogni A, Berón A, Iramain R. Errores de medicación en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug*. 2011;82(3):133-40.
- OMS | La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años [Internet]. WHO. [citado el 17 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medication-related-errors/es/>
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication Errors: An Overview for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1116-25.
- Miller M, Robinson K, Lubomski L, Rinke M, Pronovost P. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(2):116-26.
- Nelson CE, Selbst SM. Electronic Prescription Writing Errors in the Pediatric Emergency Department: *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(5):368-72.
- Martínez-Anton A, Sánchez JI, Casanueva L. Impact of an intervention to reduce prescribing errors in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1532-8.
- Lee BH, Lehmann CU, Jackson EV, et al. Assessing Controlled Substance Prescribing Errors in a Pediatric Teaching Hospital: An Analysis of the Safety of Analgesic Prescription Practice in the Transition From the Hospital to Home. *J Pain*. 2009;10(2):160-6.
- Vilà-de-Muga M, Colom-Ferrer L, González-Herrero M, Luaces-Cubells C. Factors associated with medication errors in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(4):290-4.
- Kazemi A, Ellenius J, Pourasghar F, et al. The effect of Computerized Physician Order Entry and decision support system on medication errors in the neonatal ward: experiences from an Iranian teaching hospital. *J Med Syst*. 2011;35(1):25-37.
- Condren M, Honey BL, Carter SM, et al. Influence of a systems-based approach to prescribing errors in a pediatric resident clinic. *Acad Pediatr*. 2014;14(5):485-90.
- Zelege A, Chanie T, Woldie M. Medication prescribing errors and associated factors at the pediatric wards of Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *Int Arch Med*. 2014;7:18.
- Honey BL, Bray WM, Gomez MR, Condren M. Frequency of prescribing errors by medical residents in various training programs. *J Patient Saf*. 2015;11(2):100-4.
- Hoyle JD, Davis AT, Putman KK, Trytko JA, Fales WD. Medication dosing errors in pediatric patients treated by emergency medical services. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2012;16(1):59-66.
- Alhanout K, Bun S-S, Retornaz K, Chiche L, Colombini N. Prescription errors related to the use of computerized provider order-entry system for pediatric patients. *Int J Med Inf*. 2017;103:15-9.
- Cunningham KJ. Analysis of Clinical Interventions and the Impact of Pediatric Pharmacists on Medication Error Prevention in a Teaching Hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):365-73.
- Rashed AN, Wilton L, Lo CCH, Kwong BYS, Leung S, Wong ICK. Epidemiology and potential risk factors of drug-related problems in Hong Kong paediatric wards. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):873-9.
- Fernández-Llamazares CM, Calleja-Hernández M-Á, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Durán-García E, Sanjurjo-Sáez M. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1339-45.
- Dedefo MG, Mitike AH, Angamo MT. Incidence and determinants of medication errors and adverse drug events among hospitalized children in West Ethiopia. *BMC Pediatr*. 2016;16:81.
- Woo Y, Kim HE, Chung S, Park BJ. Pediatric medication error reports in Korea adverse event reporting system database, 1989-2012: comparing with adult reports. *J Korean Med Sci*. 2015;30(4):371-7.
- Condren M, Studebaker IJ, John BM. Prescribing errors in a pediatric clinic. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(1):49-53.
- Lalande J, Vrignaud B, Navas D, et al. A prospective observational study of medication errors in a pediatric emergency department. *Arch Pédiatrie*. 2018;25(6):355-8.
- Mekory TM, Bahat H, Bar-Oz B, Tal O, Berkovitch M, Kozler E. The proportion of errors in medical prescriptions and their executions among hospitalized children before and during accreditation. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 2017;29(3):366-70.
- Niemann D, Bertsche A, Meyrath D, et al. A prospective three-step intervention study to prevent medication errors in drug handling in paediatric care. *J Clin Nurs*. 2015;24(1-2):101-14.
- Chua SS, Chua HM, Omar A. Drug administration errors in paediatric wards: a direct observation approach. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):603-11.
- Abu Farha R, Abu Hammour K, Al-Jamei S, AlQudrah R, Zawiah M. The prevalence and clinical seriousness of medication discrepancies identified upon hospital admission of pediatric patients. *BMC Health Serv Res [Internet]*. 2018 [citado 26 de julio de 2019];18(1). Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3795-1>
- Chedoe I, Molendijk H, Hospes W, Van den Heuvel ER, Taxis K. The effect of a multifaceted educational intervention on medication preparation and administration errors in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F449-455.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9
- Jeelani A, Malik WR, Hq I, Aleem S, Mujtaba M, Syed N. Cross sectional studies published in Indian Journal of Community Medicine: evaluation of adherence to Strengthening the Reporting of observational studies in epidemiology statement. *Ann Med Health Sc Res* 2014; 4: 875-8.
- Poorolajal J, Cheraghi Z, Doosti A, Rezaeian S. Quality of Cohort Studies Reporting Post the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). *Statement. Epi* 2011; 33: 1-4
- Falconer N, Barras M, Martin J, Cottrell N. Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):137-45.
- Wong E, Taylor Z, Thompson J, Tuthill D. A simplified gentamicin dosing chart is quicker and more accurate for nurse verification than the BNFC. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):542-5.

34. Encina Contreras P, Rodríguez Galán MA, Boletín de farmacovigilancia, Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Errores de Medicación. 2016.
35. Tolley CL, Forde NE, Coffey KL, et al. Factors contributing to medication errors made when using computerized order entry in pediatrics: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2018;25(5):575-84.
36. Bates DW, Teich JM, Lee J, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 1999;6(4):313-21.
37. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp*. 2003;27(3):137-49.

Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos (ARFID): Lo que el pediatra debe saber

Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID): What the pediatrician should know

Valeria De Toro^a, Karina Aedo^b, Pascuala Urrejola^c

^aDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Trastorno de la Conducta Alimentaria. Sección Psiquiatría Infante Juvenil. Departamento Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^cUnidad de Adolescencia y Trastorno de la Conducta Alimentaria, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 2 de julio de 2020; Aceptado: 26 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El diagnóstico de Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos fue incorporado al DSM-5 en el año 2013 en los Trastornos Alimentarios y de Ingesta, para describir conductas alimentarias evitativas/restrictivas que no están motivadas por alteración de la imagen corporal o el deseo de adelgazar.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Debido a la reciente incorporación del diagnóstico al DSM-5, existe aún escasa evidencia respecto a su enfrentamiento. El propósito de esta revisión es exponer criterios diagnósticos, subtipos clínicos (selectivo, apetito/ingesta limitada y aversivo), enfrentamiento progresivo y tratamiento.

Resumen

Los problemas en la alimentación durante la infancia han sido descritos a lo largo del tiempo por diversos autores. El diagnóstico de Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos, (ARFID, de sus siglas en inglés) fue incluido en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5ta Edición (DSM-5) el año 2013, como un nuevo diagnóstico dentro de los Trastornos Alimentarios y de Ingesta (TAI) para describir un grupo de pacientes que tienen conductas alimentarias evitativas o restrictivas que no están motivadas por una alteración de la imagen corporal o un deseo de adelgazar. Este trastorno puede manifestarse en una pérdida de peso significativa y/o deficiencia nutricional y/o una marcada interferencia en el funcionamiento psicosocial. Se describen tres formas de presentación que pueden ocurrir en conjunto o de manera independiente: (i) Niños con aversiones sensoriales (selectivos), que rechazan algunas comidas por sus sabores, texturas, olores o

Palabras clave:

Ingesta Restrictiva/
Evitativa;
ARFID;
Trastorno de
Alimentación
Pediátrica;
Dificultad de
Alimentación;
Niño Que No Quiere
Comer;
Neofobia alimentaria

Correspondencia:
Pascuala Urrejola
purrejol@med.puc.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(2):298-307. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.2794

formas; (ii) otros que presentan inapetencia, baja ingesta o poco interés en alimentarse (ingesta limitada); (iii) y los que rechazan algunos alimentos o dejan de comer después de un evento traumático asociado (aversivos). Debido a la incorporación reciente del diagnóstico al DSM-5, existe aún escasa evidencia respecto a su enfrentamiento. El propósito de esta revisión es clarificar criterios diagnósticos, y exponer un manejo progresivo de enfrentamiento y tratamiento, con un enfoque multidisciplinario, sin ahondar en la resolución de las causas médicas orgánicas.

Abstract

Feeding problems during childhood have been described over time by various authors. In 2013, Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) was included in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5), as a new diagnosis within the Feeding and Eating disorders, to describe a group of patients with avoidant or restrictive eating behaviors unrelated to body image disorder or weight loss desire. ARFID may appear as significant weight loss and/or nutritional deficiency and/or a marked interference in psychosocial functioning. There are three forms of presentation, which can co-occur or occur independently. The first one includes children with sensory aversions (selective), who reject certain foods due to their taste, texture, smell, or shape; the second one includes those children with poor appetite or limited intake (limited intake); and the third one includes those children who reject certain foods or stop eating as a result of a traumatic event (aversive). Due to the recent incorporation of ARFID into the DSM-5, there is a lack of information regarding its treatment. The purpose of this review is to clarify diagnostic criteria and to describe targeted management and treatment interventions with a multidisciplinary approach, without deepening on the treatment of organic medical causes.

Keywords:

Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder; ARFID; Pediatric Eating Disorder; Pediatric Feeding Disorder; Child Refusing to Eat; Food Neophobia

Introducción

La dificultad en la alimentación en pediatría es un espectro que va desde un comportamiento alimentario normal que se percibe como un problema desde la mirada de los padres, pasando por un rechazo o evitación en la alimentación sin causa aparente y que puede llegar a trastornos alimentarios de causa orgánica^{1,2}.

La alimentación es un proceso complejo que requiere de una interacción coordinada entre los sistemas nervioso, cardiopulmonar, gastrointestinal y los mecanismos orofaríngeos. Esta coordinación requiere además, de habilidades adquiridas apropiadas para la etapa del desarrollo del niño y ocurre dentro del contexto de la diada cuidador-niño, por lo que los trastornos de alimentación pueden ser la manifestación de una alteración en cualquier área descrita previamente³. Este proceso puede tener consecuencias tanto en el niño, en su función física, social, emocional y/o cognitiva, como en el cuidador, aumentando el estrés y pre-disponiendo a una patología de salud mental⁴.

Los criterios diagnósticos han variado según las distintas publicaciones, debido a la carencia de una definición universalmente aceptada. Sin embargo, el año 2013 se estableció el diagnóstico en el DSM-5⁵ de ARFID (“Avoidant/Restrictive Food Intake Disorders” en español, Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos, TERIA) cuyos criterios diagnósticos se describen en la tabla 1. Los criterios ARFID

enfatan los comportamientos alimentarios, en particular la selectividad, el apetito deficiente y la aversión a comer, simultáneamente disminuyen el papel que juegan las comorbilidades médicas o psicológicas en los problemas de alimentación⁶. Bryant-Waught et al.³ y Kreipe y Palomaki⁷ explican en sus revisiones la nueva definición del DSM-5, y al igual que Milano et al.⁶ reconocen estas tres entidades clínicas (inapetencia, selectividad y aversión postraumática), las cuales pueden ocurrir en cualquier momento del ciclo vital, incluso en la edad adulta.

Epidemiología

Dado su reciente incorporación al DSM-5, los reportes epidemiológicos disponibles en la actualidad son aún escasos. Su prevalencia varía según el perfil de atención donde se realiza el estudio, desde un 3,2% en población escolar de 8-13 años⁸, hasta un 14-23% en centros de tratamiento diurno en patología alimentaria⁹ y esto aumenta aún más (80%) en niños con trastorno del espectro autista (TEA)¹⁰, alergias alimentarias múltiples (AAM)¹¹ y pacientes prematuros¹².

Etiología

La etiología es aún desconocida y se encuentra en estudio. Se postula un origen multifactorial donde se

incluyen factores biológicos, psicológicos, y ambientales que confluyen para el inicio de la enfermedad^{13,14}. Dentro de los factores *biológicos* involucrados se postulan alteraciones hormonales y en péptidos reguladores del apetito; alteraciones en la sensibilidad y percepción del gusto o la falta de exposición de algunos sabores^{15,16}. La exposición precoz a factores de estrés incluyendo factores intrauterinos, prematuridad, alteraciones vinculares y eventos traumáticos durante el desarrollo, se asocian con el desarrollo de *psicopatología* que dentro de sus manifestaciones presentan alteraciones en la alimentación¹⁷. Por otro lado, un desarrollo motor normal es fundamental para poder succionar, deglutir, y aprender a comer solo, además de hacer la progresión de una alimentación líquida a una dieta semi-sólida y sólida acorde a la adquisición de habilidades motoras¹⁸.

Los factores *ambientales* pueden afectar la capacidad de aprendizaje del niño en el “*dónde, cómo y cuánto es adecuado comer*” a través de la ausencia de modelajes apropiados (tanto en el tipo de alimentación como en la atmósfera relacionada a ella), presión de los padres para comer, o la falta de exposición a nuevos alimentos. Además influye el tipo de estilo de crianza¹⁹ utilizado: autoritativo (receptivo), autoritario (controlador), permisivo (indulgente), y negligente. La práctica ideal es el estilo autoritativo (receptivo)²⁰, el cual permite tanto la aceptación como el rechazo de los nuevos alimentos, estableciendo límites adecuados^{21,22}, al contrario de los estilos autoritario y negligente que son los más asociados a ARFID.

El resultado de respuestas negativas asociadas con experiencias aversivas como vómitos repetidos, episodios de asfixia durante la alimentación o procedimientos médicos²³ y la presencia de psicopatología en los padres, principalmente de trastornos de la conducta alimentaria o del ánimo, también han sido descritos

como un factor de riesgo en el desarrollo de trastornos de la alimentación de su prole. Por último se ha asociado la aparición de ARFID a una variedad de patologías como TEA, prematuridad y alergia alimentarias múltiples¹⁰⁻¹².

Manifestaciones clínicas y Diagnóstico

Existen múltiples síntomas asociados, sin embargo se pueden englobar en tres formas de presentación clínica^{6, 13} para facilitar su enfrentamiento (tabla 2): i) ARFID de variedad limitada (selectivos), aquellos pacientes que rechazan de forma selectiva algunos alimentos por sus características sensoriales, como el sabor, texturas, olor y/o forma; ii) ARFID de ingesta limitada (falta de interés), aquellos que presentan una escasa conciencia de apetito y poco interés en la comida; iii) ARFID aversivo (postraumático) aquellos que abruptamente dejan de aceptar todos o un grupo de alimentos por el miedo a tener consecuencias adversas al ingerirlos, tales como atorarse o vomitar, habitualmente después de haber vivido una de esas experiencias. También se puede observar posterior a un evento traumático que no tenga relación directa con la alimentación, como la muerte de algún familiar, inicio de algún medicamento, hospitalización o procedimiento médico. Estos pacientes tienen en general, un temperamento ansioso y una hipersensibilidad a las sensaciones corporales, es por esto que frente a una experiencia traumática en la alimentación, aumenta su miedo inicial rápidamente desde lo agudo y normativo a lo crónico e intenso²⁴. Este miedo los lleva a sobreestimar la probabilidad de que este evento se repita en el tiempo con el mismo o distintos alimentos, debido a esto comienzan a limitar la ingesta de lo que produjo el

Tabla 1. Definición del trastorno de evitación y restricción de la ingesta de alimentos (DSM-5)⁵

Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos (ARFID)

Fracaso persistente para cumplir las adecuadas necesidades nutricionales y/o energéticas asociadas a uno o más de los hechos siguientes (al menos 1):

- Pérdida de peso significativa (o fracaso para alcanzar el aumento de peso esperado o crecimiento escaso en los niños)
- Deficiencia nutricional significativa
- Dependencia de alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral

ARFID no incluye

- No se debe a la falta de alimentos disponibles o a una práctica asociada culturalmente aceptada
- No se produce exclusivamente en el curso de la anorexia nervosa o la bulimia nervosa (no hay distorsión de la imagen corporal)
- No se atribuye a una afección médica concurrente o no se explica mejor por otro trastorno mental
- Si se produce en el contexto de otra afección o trastorno y la gravedad excede a la que suele asociarse a dicha afección, se justifica la atención clínica adicional
- No se refiere a comportamientos normales del desarrollo (por ejemplo, comer selectivamente en niños pequeños o ingesta reducida en adultos)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas según subtipo del trastorno de evitación y restricción de la ingesta de alimentos

Selectivo	Ingesta limitada	Aversivo (postraumático)
Dificultad con la textura, sensaciones, sabor, olor o forma de los alimentos	Disminución del tamaño de las porciones	Miedo a distintos eventos; vomitar, asfixiarse, alimentos contaminados
Aversión a los líquidos	Apetito disminuido	Historia de algún evento traumático
Historia de ser "mañoso/ regodeón/ caprichoso"	Desinterés por la alimentación	
Restricción de alimentos específicos	Saciedad precoz	

trauma, y luego lo amplían a otros similares. En casos graves llegan a limitar toda la ingesta sólida, y consumir sólo alimentos líquidos o blandos. Para evitar estos alimentos, tampoco se exponen a situaciones en donde puedan probarlos, eliminando así las predicciones negativas sobre el peligro y seguridad de los alimentos²⁵.

Los dos primeros grupos aparecen generalmente durante los primeros años de vida, teniendo una forma de presentación crónica, de los cuales la selectividad se hace evidente al introducir alimentos más enteros. La presentación aversiva o postraumática puede presentarse durante todo el ciclo vital y ocurrir en combinación o de manera independiente.

Se describe en la literatura que los ARFID presentan mayor comorbilidad psiquiátrica y dentro de estos se encuentran los trastornos del ánimo, trastornos ansiosos, trastornos obsesivos, trastornos de estrés postraumático y trastornos del neurodesarrollo, dentro de los que destacan el trastorno del espectro autista y el trastorno de déficit atencional con hiperactividad²⁶. Otros síntomas asociados que se deben considerar en la sospecha de ARFID, además de sus criterios diagnósticos y subtipos son: disfagia, dolor abdominal, reflujo, náuseas, ansiedad y tiempo prolongado de alimentación²⁴.

Patologías asociadas

ARFID y trastorno del espectro autista (TEA)

La selectividad alimentaria (tipo, textura y/o tipo de presentación) es el trastorno de alimentación más frecuente asociado a los pacientes con TEA, y por otro lado, este trastorno de conducta alimentaria puede ser el primer síntoma que se manifiesta en niños con trastornos del neurodesarrollo que aún no se ha realizado el diagnóstico. Además de la selectividad, presentan rechazo de alimentos, conductas disruptivas a la hora de comer y pueden tener preferencias por alimentos no saludables o en proporciones inadecuadas, como carbohidratos, golosinas, texturas crujientes y/o alimentos procesados; coexistiendo de forma paralela un rechazo

a las frutas (27%) y verduras (67%)²⁷. Su prevalencia aún no está aclarada, sin embargo estudios previos estiman que entre el 46-89% de los niños con TEA presentan hábitos de alimentación atípicos. Sharp et al. en su metaanálisis¹⁰ indica que aproximadamente el 95% presenta alguna dificultad para alimentarse en comparación a sus pares con desarrollo normal. La posible etiología se debería a un procesamiento sensorial anormal, así como la insistencia en las rutinas. Asociado a esta condición pueden coexistir patologías como prematuridad, reflujo gastroesofágico o alergia alimentaria, que podrían intensificar las dificultades, pero no ser los causantes propiamente tal²⁷. Dentro de las manifestaciones clínicas destacan la fuerte respuesta emocional, en especial cuando se introduce un alimento nuevo o se ofrece algún alimento que no es de su agrado, como alejar la comida, girar la cabeza, levantarse de la mesa, gritar, arrojar alimentos y conductas agresivas.

ARFID y alergias alimentarias múltiples

La eliminación estricta de los posibles alérgenos ha sido el principal tratamiento de las AAM, el cual podría contribuir a la aparición de ARFID, ya que no permite la interacción natural del niño en etapas tempranas con la comida, la familia y el medio ambiente²⁸. La prevalencia varía desde un 40%²⁹ a un 94%¹¹. Su etiopatogenia no está aclarada, y se postula la influencia de la introducción tardía de alimentación grumosa (después de los 9 meses)³⁰ y variedad restringida de alimentos. En trastornos gastrointestinales eosinofílicos además hay prevalencia de síntomas dolorosos asociados a la alimentación o ansiedad/miedo que conducen a la evitación (ARFID aversivo)³¹.

ARFID y Prematurez

Los niños que nacen prematuros experimentan frecuentemente problemas con la alimentación oral, dejándolos más vulnerables a obtener una adecuada nutrición, desarrollo y crecimiento. Presentan dificultad con la coordinación de la succión, deglución y respiración lo que puede traducirse en un retraso para el desarrollo de habilidades para comer, rechazo de ali-

mentos y dificultad para la transición en las texturas. Su etiopatogenia no está aclarada, pero se atribuye a la inmadurez y a las exposiciones frecuentes a estímulos sensoriales nocivos (intubación, aspiración, sonda enteral)¹². Su prevalencia oscila entre 25-80%¹² y destacan que entre mayor sea la prematurez y la asociación de comorbilidades, mayor es el impacto^{32,33}. Las manifestaciones clínicas descritas son disfunción motora oral, aspiración, asfixia y los diferentes subtipos de ARFID^{12,32}.

Complicaciones

Las complicaciones asociadas a ARFID pueden involucrar el estado nutricional como el aporte de micronutrientes. Los pacientes pueden estar normo peso, bajo peso o sobrepeso, asociado o no a deficiencias de micronutrientes (minerales, vitaminas o elementos traza). En los pacientes con rechazo alimentario de larga data, la disminución de la ingesta conduce a una desnutrición crónica que pone en marcha los mecanismos fisiológicos compensatorios frente a un ayuno prolongado como el descenso del metabolismo basal y modificaciones hormonales que producen alteraciones cardiovasculares, renales, gastrointestinales, hematológicas, y óseas. Por otro lado, los niños selectivos pueden presentar signos carenciales dependiendo del tipo de déficit de micronutrientes. En los niños con TEA el estado nutricional destaca por su mayor prevalencia de malnutrición por exceso que la población normal, y los rangos varían dependiendo del estudio llegando a un 63% en comparación con un 38% del grupo control³⁴.

El diagnóstico de deficiencias nutricionales persiste siendo poco descrito y se basa en el historial de ingesta dietética, signos y síntomas y laboratorio. La mayoría de los estudios describen baja de peso, pero se reportan deficiencias que pueden incluir diversos minerales, vitaminas como A, C, E, K, D, B₁₂ y folatos y dependiendo de la severidad de la restricción se pueden encontrar distintas consecuencias (tabla 3)³⁵⁻³⁸.

Tabla 3. Complicaciones nutricionales del trastorno de evitación y restricción de la ingesta de alimentos

Complicaciones crónicas	Déficit Nutricional
Raquitismo o alteración metabolismo óseo	Calcio y Vitamina D
Edema	Aporte proteico
Hiperhomocisteinemia	Vitamina B ₁₂ , Ácido fólico
Anemia microcítica	Hierro y Vitamina C
Escorbuto	Vitamina C
Estrés oxidativo	Zinc, Selenio

Cualquiera de las formas de presentación clínica puede ir acompañada de un estrés tanto para el paciente como para su familia, ya sea por el manejo del ARFID (visitas hospitalarias, reemplazo de la sonda de alimentación, terapias de alimentación, entre otros), el estrés generado durante las comidas (que pueden llevarlos a evitar comer en escuelas, trabajo, comidas sociales, etc.) y los problemas relacionados con la interacción entre padres e hijos³⁹.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento y seguimiento psicológico, donde destacan la terapia cognitivo conductual en niños y adolescentes; y la terapia vincular en lactantes o preescolares, sigue siendo el pilar principal para los pacientes pediátricos que requieren de un enfoque multidisciplinario y por ahora hay pocos estudios que hayan monitoreado los resultados del tratamiento⁴⁰.

La evaluación médica nutricional debe incluir tres pasos: (i) historia alimentaria detallada y registro de ingesta, (ii) curva de crecimiento y (iii) búsqueda de complicaciones médicas agudas o a largo plazo secundarias al bajo peso, obesidad o al déficit de vitaminas y/o minerales. Se deben descartar enfermedades orgánicas, tales como enfermedad celíaca, AAM, enfermedad de Crohn y trastornos alimentarios funcionales que pueden contribuir al desarrollo o mantención del ARFID¹.

El *registro de ingesta* determinará la ingesta calórica y la variedad de alimentos. La *historia alimentaria* debe incluir dificultades para alimentar durante la lactancia o al introducir alimentos más enteros³⁰ como también el lugar, el tiempo y la posición al alimentar, y la presencia de arcadas y vómitos anticipatorios. Se debe evaluar además el funcionamiento psicosocial, considerando la historia e hitos del desarrollo neurológico del niño¹⁸, temperamento, estilos de apego, relación con cuidadores, alteraciones sensoriales, dificultades vividas o presentadas a lo largo de la vida, síntomas somáticos, comorbilidad psiquiátrica tanto del paciente como de sus cuidadores²⁴, entre otros, así como también evaluar el impacto que tiene presencia de ARFID dentro su núcleo familiar⁴.

La *curva de crecimiento* nos informará de la trayectoria del peso, talla y circunferencia craneana, además se puede observar el quiebre o cambio de carril de estos parámetros y así observar la relación entre el inicio de los síntomas o sugerir posibles etiologías orgánicas dependiendo de la edad. La *búsqueda de complicaciones médicas* a través de la solicitud de exámenes de laboratorio complementarios dependerá de la información proporcionada por la anamnesis y el examen físico³⁵.

Los *objetivos del tratamiento* se deben adaptar de

acuerdo con las necesidades del paciente: disminuir riesgos nutricionales, físicos y emocionales, mientras se ayuda al paciente a manejar la ansiedad al alimentarse, si la presenta, y ampliar su rango de alimentos. Aún no hay consenso en la literatura de cual es el tratamiento óptimo, pero este debe ser realizado por un equipo multidisciplinario conformado por: nutriólogo/a, nutricionista, profesional de salud mental, terapeuta ocupacional y fonoaudiología, con estrecha colaboración de padres y/o cuidadores⁴⁰. La intensidad y número de profesionales dependerá del tipo y de la severidad del ARFID. La mayoría de los tratamientos incluyen psicoeducación a los padres, enseñar a regular al niño, analizar y planificar cambio de rutinas y hábitos para luego trabajar con el niño para introducir los alimentos.

Una de las estrategias para el enfrentamiento de esta patología según Milano et al.⁶ es un enfoque progresivo que va desde un comportamiento alimentario normal percibido como un problema hasta trastornos sustanciales. Se sugiere iniciar: con la (i) identificación de banderas rojas que pongan al niño en una amenaza grave según las distintas áreas (médico, nutricional, de desarrollo y psicosocial); (ii) detección de alguna disfunción motora u oral, que deben ser manejados inmediatamente por un equipo multidisciplinario; (iii) estabilización de la ingesta de nutrientes, requiere de un aporte calórico-proteico adecuado, mientras se realizan las distintas intervenciones sin ir en desmedro del estado nutricional; y (iv) finalmente la eliminación de prácticas de alimentación aversiva (tabla 4).

Posterior a estas etapas de enfrentamiento progre-

sivo, podremos iniciar intervenciones más específicas, las cuales pueden ser englobadas en las tres ya mencionadas conductas alimentarias predominantes¹³ (figura 1). En aquellos niños con un ARFID de ingesta limitada, su intervención se debe centrar en mejorar los ciclos de hambre/saciedad al mismo tiempo de entregar una nutrición adecuada. Para esto se debe favorecer una mayor densidad calórica sin cambio en los volúmenes de forma abrupta, horarios, agrandar porciones paulatinamente y en paralelo hacer un manejo cognitivo conductual a base de recompensas que deben eliminarse gradualmente y participación en la preparación de las comidas, evaluando la presencia de comorbilidades psiquiátricas que puedan ser intervenidas. La falla en el crecimiento y déficits de micronutrientes se asocian en general a los casos más severos.

En niños con ARFID de variedad limitada (selectivo) se realiza una desensibilización sistemática y un plan nutricional estructurado con terapia basada en la exposición gradual, técnicas de relajación y juego. Para evitar una pérdida de peso, la ingesta nutricional debe ser proporcionada a través de cantidades suficientes de los alimentos preferidos y/o suplementos líquidos, reservando la alimentación por sonda en casos muy extremos. Los alimentos problemáticos son progresivamente incorporados. Es necesario educar a los padres, aconsejándoles a exponer a los niños a nuevos alimentos firme y repetidamente. Los alimentos deben ser ofrecidos de 8-15 veces sin presión para lograr su aceptación. Pueden ser necesarias otras técnicas, como “esconder” verduras en salsas, utilizar “aditivos” para

Tabla 4. Estrategias de enfrentamiento del trastorno de evitación y restricción de la ingesta de alimentos

Paso 1 Banderas rojas	Paso 2 Signos de deterioro de desarrollo oral	Paso 3 Estabilización de ingesta de nutrientes	Paso 4 Pautas para evitar prácticas aversivas
Síntomas cardio-respiratorios crónicos	Dificultad para manejar alimentos o líquidos en la boca	Aporte calórico adecuado para recuperación nutricional	Limitar la duración de cada alimentación (20-30 min)
Deficiencias nutricionales	Dificultad para lograr los hitos alimentarios	Polivitamínico y suplementación de minerales para ingesta de variedad limitada	Tolerar desorden apropiado para la edad
Vómitos y diarrea	Tono muscular alterado	Suplementación de deficiencia específica	Evitar jugo y dar sólo agua para la sed
Retraso en el desarrollo	Presencia de náuseas o atoro		Mantener una actitud neutral
Disfagia	Rechazo de nuevas texturas		Comidas cada 3-4 h
Aspiración	Salivación excesiva		Dar alimentos apropiados para la edad
Retraso del crecimiento	Control postural deficiente		Ofrecer nuevos alimentos (8-15 veces)
			Evitar las distracciones
			Estimular el comer solo

*Tabla adaptada de Milano et al.⁶

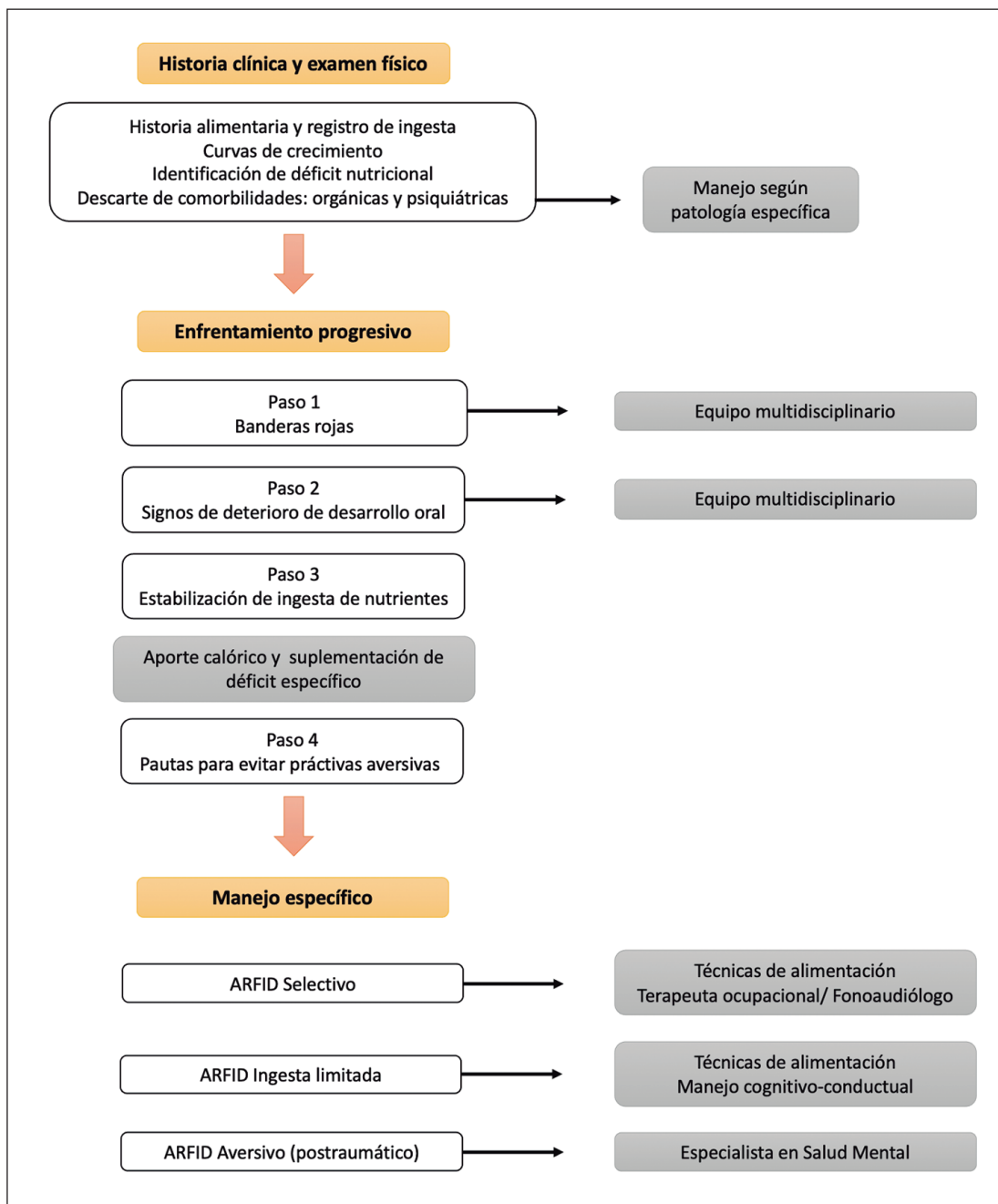


Figura 1. Flujograma de enfrentamiento y manejo de Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos (ARFID).

mejorar el sabor, modelar la alimentación, dar a los alimentos nombres atractivos, involucrar a los niños en la preparación, y presentarlos en diseños atractivos. La técnica del “encadenamiento de los alimentos” que consiste en el reemplazo gradual de alimentos que son aceptados por otros con características o formas similares, en que los volúmenes ofrecidos van intercambiándose progresivamente⁴¹. Otras técnicas conductuales incluyen la distracción para evitar náuseas, y el uso de técnicas para que el alimento no quede retenido en las mejillas, recorriendo la boca del niño con la cuchara, o guiando al niño físicamente para aceptar la comida.

Se debe evaluar la presencia de alteraciones sensoriales que puedan influir en el rechazo alimentario que pueden ser trabajadas por terapeutas ocupacionales o fonoaudiólogos con experiencia en el tema, así como ser exhaustivo en la búsqueda de comorbilidad psiquiátrica, principalmente de trastornos del neurodesarrollo. La mayoría no presentan alteración de crecimiento pero al ser altamente selectivos, especialmente de alimentos como carnes, frutas y verduras, en algunos casos pudieran requerir suplementos de micronutrientes que contengan vitaminas, calcio, hierro y zinc³⁵.

En el caso de los niños con TEA, la intervención

conductual representa un tratamiento respaldado para los trastornos de alimentación en pacientes pediátricos y es utilizado en ellos, ya que se ha observado mejoría en la expansión de la variedad nutricional. Sin embargo, estas estrategias han sido llevadas a cabo en recintos hospitalarios, en pocos lugares geográficos y con alto costo, por lo que actualmente ensayos clínicos postulan las terapias grupales para padres, debido al rol central que cumplen diariamente en modificaciones conductuales y en un entorno más familiar^{42,43}.

En ARFID aversivo (postraumático) se debe buscar algún gatillante del cambio en la conducta alimentaria, así como la presencia de síntomas ansiosos y fóbicos a lo largo de la vida²⁶, en estos casos la literatura sugiere manejo por especialistas de salud mental, tratamiento con psicoterapia de base cognitivo conductual y evaluar el uso de psicofármaco, si corresponde^{44,45}. Existen escasas publicaciones de casos de tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y/o de antipsicóticos, el uso de estos fármacos debe ser reservado para uso caso a caso por especialistas que evalúen riesgo versus beneficio. Algunas técnicas que podrían ser utilizadas son cambiar el entorno de la alimentación, usar utensilios diferentes, terapia de juego como aumentar secuencialmente el contacto con los alimentos, seguido de felicitaciones y recompensas.

En los casos más severos de ARFID, algunos pacientes pueden requerir hospitalización⁴⁰ para completar estudio e iniciar la realimentación, utilizando sonda nasogástrica (SNG). El uso de SNG debe ser considerado si el niño no es capaz de cumplir con sus requerimientos a través de la alimentación oral o en el contexto de inestabilidad médica como severa malnutrición o deficiencia de micronutrientes que pueden conducir a mayor morbimortalidad. Sin embargo, hasta la fecha existe poca evidencia de su recomendación en ARFID y las guías clínicas están basadas principalmente en experiencias, consensos e información extrapolada de pacientes con anorexia nervosa. Katzman et al.⁴⁶ recomienda que al momento de decidir su instalación se debe considerar sus posibles consecuencias negativas en un paciente estable, como contribuir a la aversión alimentaria en contexto de clínica sugerente de hipersensibilidad y náuseas. Además la instalación de SNG no debe asociarse a un cese del esfuerzo en lograr la rehabilitación oral y debe ser removida al lograr objetivos nutricionales⁴⁷. La gastrostomía está solo reservada para casos severos que no responden a tratamiento multidisciplinario.

Fármacos

El uso de estimulantes del apetito como la ciproheptadina podría ser de utilidad en niños con ARFID de limitada ingesta, pero su mecanismo de acción no es bien conocido. Harrison et al.⁴⁸ en su revisión incluye diez artículos de niños con bajo peso, quienes mejoran su peso en algún grado, pero en ninguno de ellos se objetiva el cambio de apetito. Los suplementos de vitamina B₁₂, hierro, zinc, calcio, vitamina D o polivitamínicos están recomendados en los casos de baja ingesta o deficiencia, en especial en el período de recuperación nutricional por un aumento de los requerimientos.

En relación al manejo psiquiátrico de los pacientes con ARFID, no existe indicación de tratamiento farmacológico basado en la evidencia. Spettigue et al. describe seis casos de comorbilidad de ARFID y ansiedad que responde bien al uso de farmacoterapia y terapia familiar, todos fueron tratados con un antipsicótico en conjunto con un ISRS^{49,50}. En relación a los pacientes con ARFID aversivos, donde se ha producido un evento de asfixia seguido de un rechazo a alimentarse y/o ingerir líquidos, en reportes de casos se han descrito como útiles los ISRS^{44,45}.

Conclusión

Los trastornos de alimentación en la edad pediátrica han sido descritos históricamente y van desde una percepción errónea de los cuidadores hasta una patología orgánica. El diagnóstico de ARFID nace de la necesidad de establecer una entidad clínica, la cual previamente se clasificaba como otros trastornos de la conducta alimentaria o inespecíficos. El enfrentamiento progresivo nos facilita el manejo y tratamiento, permitiendo pesquisar las distintas etapas de gravedad. Tanto los trastornos leves como los moderados pueden ser enfrentados con diferentes técnicas de alimentación y estilos parentales, dejando los casos más severos para los equipos multidisciplinarios. Por ahora la evidencia de las estrategias terapéuticas es escasa, por lo que es vital reportar la experiencia clínica para generar mayor conocimiento.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Kerzner B, Milano K, MacLean WC, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344-53.
- Bourne L, Bryant-Waugh R, Cook J, Mandy W. Avoidant/restrictive food intake disorder: A systematic scoping review of the current literature. *Psychiatry Res*. 2020;288:112961.
- Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, Walsh BT. Feeding and eating disorders in childhood. *Int J Eat Disord*. 2010;43(2):98-111.
- Silverman AH, Erato G, Goday P. The relationship between chronic paediatric feeding disorders and caregiver stress. *J Child Heal Care*. 2020;1367493520905381 (publicado en línea).
- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.
- Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(10):51.
- Kreipe RE, Palomaki A. Beyond picky eating: Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):421-31.
- Kurz S, van Dyck Z, Dremmel D, Munsch S, Hilbert A. Early-onset restrictive eating disturbances in primary school boys and girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(7):779-85.
- Nicely TA, Lane-Loney S, Masciulli E, Hollenbeak CS, Ornstein RM. Prevalence and characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in a cohort of young patients in day treatment for eating disorders. *J Eat Disord* 2014;2(1):21.
- Sharp WG, Berry RC, McCracken C, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(9):2159-73.
- Mulkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics*. 2010;126(3):e672-7.
- Pagliari CL, Bühler KEB, Ibidi SM, Limongi SCO. Dietary transition difficulties in preterm infants: Critical literature review. *J Pediatr (Rio. J)*. 2016;92(1):7-14.
- Zimmerman J, Fisher M. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(4):95-103.
- Thomas JJ, Lawson EA, Micali N, Misra M, Deckersbach T, Eddy KT. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: a Three-Dimensional Model of Neurobiology with Implications for Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(8):54.
- Menzel JE, Reilly EE, Luo TJ, Kaye WH. Conceptualizing the role of disgust in avoidant/restrictive food intake disorder: Implications for the etiology and treatment of selective eating. *Int J Eat Disord*. 2019;52(4):462-5.
- Zickgraf HF, Richard E, Zucker NL, Wallace GL. Rigidity and Sensory Sensitivity: Independent Contributions to Selective Eating in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2020;19:1-13 (publicado en línea).
- Cerniglia L, Marzilli E, Cimino S. Emotional-Behavioral Functioning, Maternal Psychopathologic Risk and Quality of Mother-Child Feeding Interactions in Children with Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3811.
- Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, et al. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J*. 2019;17(9):5780.
- Baumrind D. Current patterns of parental authority. *Dev Psychol*. 1971;4(1)Part 2:1-103.
- Lopez NV, Schembre S, Belcher BR, et al. Parenting styles, food-related parenting practices, and children's healthy eating: A meditation analysis to examine relationships between parenting and child diet. *Appetite*. 2018;128:205-13.
- Savage JS, Fisher JO, Birch LL. Parental influence on eating behavior: Conception to adolescence. *J Law Med Ethics*. 2007;35(1):22-34.
- Finistrella V, Manco M, Ferrara A, Rustico C, Presaghi F, Morino G. Cross-sectional exploration of maternal reports of food neophobia and pickiness in preschooler-mother dyads. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(3):152-9.
- Thomas JJ, Brigham KS, Sally ST, Hazen EP, Eddy KT. Case 18-2017 - An 11-Year-Old Girl With Difficulty Eating After a Choking Incident. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2377-86.
- Cooney M, Lieberman M, Guimond T, Katzman DK. Clinical and psychological features of children and adolescents diagnosed with avoidant/restrictive food intake disorder in a tertiary care eating disorder program: a descriptive study. *J Eat Disord*. 2018;6:7.
- Thomas JJ, Eddy KT. 2019. Cognitive-behavioral therapy for avoidant/restrictive food intake disorder: children, adolescents and adults. 1era edición. University Printing House, Cambridge, United Kingdom.
- Kambanis PE, Kuhnle MC, Wons OB, et al. Prevalence and correlates of psychiatric comorbidities in children and adolescents with full and subthreshold avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord*. 2020;53(2):256-65.
- Sharp WG, Postorino V, McCracken CE, et al. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(10):1943-50.
- Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689-704.
- Meyer R, Rommel N, Van Oudenhove L, Fleming C, Dziubak R, Shah N. Feeding difficulties in children with food protein-induced gastrointestinal allergies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(10):1764-9.
- Coulthard H, Harris G, Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr*. 2009;5(1):75-85.
- Robson J, Laborda T, Fitzgerald S, et al. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder in Diet-treated Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):57-60.
- Park J, Thoyre SM, Pados BF, Gregas M. Symptoms of Feeding Problems in Preterm-born Children at 6 Months to 7 Years Old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):416-21.
- Sanchez K, Spittle AJ, Slattery JM, Morgan AT. Oromotor Feeding in Children Born Before 30 Weeks' Gestation and Term-Born Peers at 12 Months' Corrected Age. *J Pediatr*. 2016;178:113-18.e1.
- Criado KK, Sharp WG, McCracken CE, et al. Overweight and obese status in children with autism spectrum disorder and disruptive behavior. *Autism*. 2017;22(4):450-9.
- Feillet F, Bocquet A, Briend A, et al. Nutritional risks of ARFID (avoidant restrictive food intake disorders) and related behavior. *Arch Pediatr*. 2019;26(7):437-41.
- Chiarello F, Marini E, Ballerini A, Ricca V. Optic neuropathy due to nutritional deficiency in a male adolescent with Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: a case report. *Eat Weight Disord*. 2018;23(4):533-5.
- Yanagimoto Y, Ishizaki Y, Kaneko K. Iron deficiency anemia, stunted growth, and developmental delay due to avoidant/restrictive food intake disorder by restricted eating in autism spectrum

- disorder. *Biopsychosoc Med.* 2020;14:8.
38. Sharp WG, Berry RC, Burrell L, Scahill L, McElhanon BO. Scurvy as a Sequela of Avoidant-Restrictive Food Intake Disorder in Autism. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41(5):397-405.
 39. Krom H, van der Sluijs Veer L, van Zundert S, et al. Health related quality of life of infants and children with avoidant restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord.* 2019;52(4):410-8.
 40. Sharp WG, Volkert VM, Scahill L, McCracken CE, McElhanon B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intensive Multidisciplinary Intervention for Pediatric Feeding Disorders: How Standard Is the Standard of Care?. *J Pediatr.* 2017;181:116-24.e4.
 41. Fishbein M, Cox S, Swenny C, Mogren C, Walbert L, Fraker C. Food chaining: A systematic approach for the treatment of children with feeding aversion. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(2):182-4.
 42. Sharp WG, Burrell TL, Jaquess DL. The Autism MEAL Plan: A parent-training curriculum to manage eating aversions and low intake among children with autism. *Autism.* 2014;18(6):712-22.
 43. Sharp WG, Burrell TL, Berry RC, et al. The Autism Managing Eating Aversions and Limited Variety Plan vs Parent Education: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 2019;211:185-92.e1.
 44. Hosoglu E, Akça ÖF. Escitalopram in the Treatment of a 3-Year-Old Child with Posttraumatic Feeding Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(2):153-4.
 45. Celik G, Diler RS, Tahiroglu AY, Avci A. Fluoxetine in posttraumatic eating disorder in 2-year-old twins. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(2):233-6.
 46. Katzman DK, Norris ML, Zucker N. Avoidant restrictive food intake disorder: First do no harm. *Int J Eat Disord.* 2019;52(4):459-61.
 47. Edwards S, Davis AM, Bruce A, et al. Caring for tube-fed children: A review of management, tube weaning, and emotional considerations. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(5):616-22.
 48. Harrison ME, Norris ML, Robinson A, Spettigue W, Morrissey M, Isserlin L. Use of cyproheptadine to stimulate appetite and body weight gain: A systematic review. *Appetite.* 2019;137:62-72.
 49. Spettigue W, Norris ML, Santos A, Obeid N. Treatment of children and adolescents with avoidant/restrictive food intake disorder: A case series examining the feasibility of family therapy and adjunctive treatments. *J Eat Disord.* 2018;6:20.
 50. Couturier J, Isserlin L, Norris M, et al. Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. *J Eat Disord.* 2020;8:4.

Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre priorización de personas con Síndrome de Down y otras condiciones poco frecuentes en la Campaña de Vacunación COVID-19

Consensus of the Genetics Branch of the Chilean Society of Pediatrics on the prioritization of people with Down syndrome and rare diseases for vaccination against SARS-CoV-2

Víctor Faundes^a, Rosa Pardo^{b,c,d}, Francisco Cammarata-Scalisi^e,
Pablo Alarcón^{b,d}, Guillermo Lay-Son^{d,f}, Esteban San Martín^g

^aLaboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile

^bSección de Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

^cUnidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

^dUnidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

^eServicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Chile

^fUnidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile

^gUnidad de Genética y Cáncer Hereditario, Hospital Regional de Concepción, Chile

Recibido: 25 de febrero de 2021; Aceptado: 15 de marzo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La vacunación contra el virus SARS-CoV-2 en personas con Síndrome de Down o discapacidad mental no tiene datos consolidados, solo existen reportes de experiencias en algunos países que se encuentran iniciando este proceso de vacunación en el mundo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se hace una revisión sistemática de la información referente a la COVID-19 en pacientes con Síndrome de Down en Chile y el mundo, así como de los procesos de priorización de personas con discapacidad intelectual para la vacunación contra el virus SARS-CoV-2, esperando sea una herramienta de utilidad para la toma de decisiones de las autoridades de salud.

Correspondencia:
Víctor Faundes
vfaundes@inta.uchile.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(2):309-315. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.3716

Resumen

En el marco de la campaña de vacunación contra el virus SARS-CoV-2, el Ministerio de Salud de Chile solicitó asesoría a la de Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, para definir el nivel de priorización para pacientes con Síndrome de Down. Un panel de Genetistas trabajó en el desarrollo de este consenso, en el cual se incluyeron no solo los pacientes con Síndrome de Down, sino que se amplió la búsqueda a pacientes con otros tipos de discapacidades, en edades tanto pediátricas como adultas con el fin de aportar al desarrollo de medidas de salud pública frente a la pandemia de la COVID-19. El consenso concluye que, dados los antecedentes epidemiológicos de comorbilidades asociadas al Síndrome de Down, la mayor incidencia de casos de infección grave en este grupo de la población y mayor mortalidad, se debe considerar a los individuos con Trisomía 21 como una población de alto riesgo, y por ende, la vacunación contra SARS-CoV-2 debe tener prioridad alta para todas las personas con Síndrome de Down independiente de su edad (salvo el límite establecido por los ensayos clínicos de cada vacuna), debiendo ser precedidas solo por los grupos de personal de la salud y adultos con $\geq 60-65$ años. Así mismo este grupo de expertos insta a las autoridades de salud a incluir como población prioritaria a las personas con discapacidad intelectual y condiciones relacionadas (otras anomalías cromosómicas diferentes a Síndrome de Down, discapacidad intelectual, anomalías congénitas y condiciones causantes de discapacidad con microcefalia), así como a los cuidadores de personas con este tipo de patologías. La vacunación en niños con este tipo de enfermedades debería considerarse como parte del primer grupo de prioridad, una vez se disponga de vacunas contra SARS-CoV-2 seguras para ser empleadas en los niños, niñas y adolescentes.

Palabras clave:

Síndrome de Down;
Inmunización;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Discapacidad Intelectual;
Alteraciones Cromosómicas

Abstract

In the framework of the vaccination campaign against the SARS-CoV-2 virus, the Chilean Ministry of Health requested advice from the Genetics Branch of the Chilean Society of Pediatrics, to define the level of prioritization for people with Down Syndrome. A panel of geneticists worked on the development of this consensus, in which not only patients with Down syndrome were included, but the search was extended to patients with other types of disabilities, in both pediatric and adult ages in order to contribute to the development of public health measures against the COVID-19 pandemic. The consensus concludes that, given the prevalence of comorbidities associated with Down syndrome, the higher incidence of cases with severe COVID-19 in this population group and a higher mortality, individuals with trisomy 21 should be considered as a high-risk population, and therefore, vaccination against SARS-CoV-2 should have a high priority for all people with Down syndrome regardless of their age (except for the age limit established by the clinical trials of each vaccine), and should be preceded only by the groups of health personnel and adults aged $\geq 60-65$ years. Likewise, this group of experts urges health authorities to include people with intellectual disabilities and related conditions as a priority population (other chromosomal abnormalities other than Down syndrome, intellectual disability, congenital anomalies and conditions that cause disability with microcephaly), as well as the caregivers of people with this type of conditions. Vaccination in children with this type of disorders should be considered as part of the first priority group, once safe vaccines against SARS-CoV-2 are available for use in children and adolescents.

Keywords:

Down Syndrome;
Immunization;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Intellectual Disability;
Chromosomal Abnormalities

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. El 30 de enero 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el brote de la COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de importancia Internacional y el 11 de marzo 2020 la declara pandemia global^{1,2}. Para la segunda semana de febrero de 2021, a nivel mundial se había reportado un total de 106.991.090 casos confirmados y 2.347.015

fallecimientos por la COVID-19, constatándose una mortalidad global de 2,2%³.

En Chile, se diagnosticó el primer caso el 3 de marzo 2020, y la incidencia acumulada, es decir, el total de casos diagnosticados (confirmados y probables) al 12 de febrero de 2021, era de 4.514,6 por 100.000 habitantes, con 878.458 casos notificados⁴. En Chile, conforme con este informe epidemiológico, la mediana de edad actual de los casos es 38 años, encontrándose la mayor proporción de ellos en el rango etario de 30-44 años

(29,1%) y los grupos con menos casos, son los de edades extremas, de 0-19 años (11,2%) y de 65 años o más (10,9%). Desarrollaron enfermedades más severas, que requirieron hospitalización el 0,9% de los casos ocurridos en el país, siendo los menores de 18 años quienes representan el 2,4% y los adultos de 60 años o más el 51,9%. Además, la mayoría de los casos severos en adultos ocurren en el sexo masculino, sin evidenciarse diferencias entre sexos en la edad pediátrica⁴.

No existe ningún tratamiento específico para la COVID-19, patología que continúa generando en el mundo entero graves efectos a nivel de salud, calidad de vida y comprometiendo el desarrollo de las naciones diezmando sus poblaciones y ampliando las inequidades socioeconómicas en ellas. La disponibilidad acotada de vacunas con efectividad comprobada para la prevención de casos graves de la COVID-19, plantean a las autoridades de salud, la necesidad de establecer prioridades en la aplicación de estas. Dado el corto periodo de conocimiento de la enfermedad en el ser humano, las mejores evidencias para definir el orden de priorización de los grupos a vacunar corresponden a datos sobre epidemiología, historia natural de la enfermedad, e investigaciones sobre el virus y el genoma humano y/o sus interacciones.

En el marco de la campaña de vacunación contra el virus SARS-CoV-2 iniciada en el 24 de diciembre de 2020, el Ministerio de Salud de Chile solicitó asesoría a la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, para definir el nivel de priorización para pacientes con Síndrome de Down (SD). Un panel de Genetistas trabajó en el desarrollo de este consenso, en el cual se incluyeron no solo las personas con SD, cuya prevalencia en Chile se estima en 24 por cada 10.000 nacidos vivos⁵, sino que se amplió la búsqueda a pacientes con otros tipos de discapacidades, en edades tanto pediátricas como adultas con el fin de aportar al desarrollo de medidas de salud pública frente a esta pandemia.

Si bien hasta el momento no hay vacunas aprobadas en Chile para la edad pediátrica, conforme se culminen los estudios experimentales que se encuentran en curso en niños, niñas y adolescentes (NNA) de las diferentes vacunas, en el mediano plazo, Chile podrá contar con esta nueva herramienta para afrontar la pandemia y resguardar con ella de riesgos a los NNA. Así, se protegerá el derecho a la salud de los 4.733.634 NNA que habitan el país, asegurando oportunidad de acceso a prestaciones conforme la pandemia y la ciencia avanza en el conocimiento del virus.

Para fines del actual consenso se revisaron las publicaciones nacionales e internacionales referentes a personas en edad pediátrica y adulta con la COVID-19 y que tuvieran SD; así como datos referentes a enfermedades raras, huérfanas o poco frecuentes y su priorización de vacunación.

COVID-19 y Síndrome de Down

Síndrome de Down, sistema inmune y comorbilidades

Las personas con SD serían particularmente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, sobre todo si se consideran las comorbilidades de riesgo como las cardiopatías congénitas⁶⁻¹⁰, especialmente aquellas con reemplazo valvular quirúrgico, hipertensión pulmonar⁸, alteraciones de la vía aérea (estrechamiento de la vía aérea superior, glosoptosis, hipertrofia de adenoides/amígdalas, tráquea más pequeña y laringotraqueomalacia^{6,7}), apnea obstructiva del sueño^{8,11}, alteraciones gastrointestinales^{9,12}, hipotiroidismo¹², sobrepeso^{9,11}, obesidad¹⁰⁻¹³, diabetes¹⁰, hipercolesterolemia, deficiencias de vitaminas y minerales¹², envejecimiento prematuro^{10,14,15} y desregulación inmune^{12,16}.

En las personas con SD el fenotipo inmunológico varía con la edad, inicialmente están más expuestos a infecciones respiratorias, pero a lo largo de la vida son más susceptibles a desarrollar condiciones autoinmunes como enfermedad celíaca, enfermedad de Hashimoto, diabetes mellitus tipo I, vitiligo, alopecia, artritis juvenil idiopática, entre otras^{12,14}. La respuesta antiinflamatoria débil acompañada de niveles bajos de interleucina 6 (IL-6) y TNF- α podrían explicar la alta susceptibilidad de estos individuos a las infecciones, y a las enfermedades autoinmunes¹².

En los primeros años de vida presentan evidencia de una inmunodeficiencia combinada, con niveles disminuidos de interleucinas proinflamatorias (IL-2) y niveles elevados de interleucinas antiinflamatorias (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α)^{12,17}, además se observa una involución tímica acelerada en los niños con SD con disminución del número de células T¹⁸, modificando la función inmunitaria mediada por células^{6,12}. Por otra parte, se ha demostrado aumento en el estrés oxidativo debido a la disminución de los niveles de glutatión¹⁹. Lo anterior junto a la presencia de cardiopatías congénitas, anomalías anatómicas y fisiológicas de las vías respiratorias, hipotonía y microaspiraciones explicarían la mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio en la infancia¹⁸, siendo las cardiopatías congénitas y la neumonía las causas más importantes de mortalidad en el SD¹⁸⁻²¹.

Las neumonías son más frecuentes y graves en niños con SD²², y además tienen un 30% más de riesgo de mortalidad por sepsis que otros pacientes²³. Se ha descrito mayor riesgo de muerte relacionada con la infección con el virus respiratorio sincicial²⁴ y el virus H1N1²⁵. De acuerdo con estudios sobre la pandemia H1N1 de 2009, hay incremento significativo de las probabilidades de hospitalización, intubación y muerte en pacientes con SD²⁵. Por el contrario, en los adultos con SD se describe un estado proinflamatorio con niveles

elevados de las citoquinas proinflamatorias mencionadas, que hiperactivan la respuesta mediada por interferón (IFN)²⁶. Esta hiperactivación es inherente al SD, ya que estaría influenciada por la sobreexpresión de cuatro receptores de IFN codificados en el cromosoma 21²⁷⁻²⁹. La hiperactividad del IFN junto con la desregulación de las células T, y otros factores como la sobreexpresión del gen *KSP37*³⁰ contribuyen a la autoinmunidad en el SD²⁶.

Por otra parte, la sobreexpresión del gen *KSP37*, comúnmente expresado por las células NK, LT CD8(+), LT $\gamma\delta$ y LT CD4(+) explicaría la mayor susceptibilidad a las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB)³⁰.

Los pacientes con SD tienen niveles de expresión 60% más altos del gen *TMPRSS2*²⁶, ubicado en el cromosoma 21, el cual codifica una proteína que se ha visto asociada a la permeabilización de la célula del huésped a la proteína S del virus SARS-CoV-2, condición que los podrían hacer más susceptibles a la infección por este agente³¹. Además, aunque la hiperactivación de IFN podría aumentar la respuesta antiviral inicial, el pronóstico de los pacientes con SD podría empeorar debido a la regulación al alza de los genes inflamatorios que podrían favorecer la tormenta de citoquinas^{31,32}.

COVID-19 en adultos con síndrome de Down

Las múltiples comorbilidades descritas en los individuos con SD, hacían inferir que podrían tener alto riesgo de desarrollar la forma de COVID-19 más severa^{6,17}. Los adultos con SD, al tener un estado proinflamatorio y un deterioro de la función inmunitaria mediada por células, podrían generar una respuesta inflamatoria exacerbada anormal y una enfermedad más grave en respuesta a la infección por SARS-CoV-2³⁵. Esta actividad proinflamatoria podría predisponer a la sobreproducción de citocinas y a un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, daño miocárdico, insuficiencia orgánica e infecciones bacterianas secundarias²³.

Existe actualmente evidencia que apoya su clasificación como población de alto riesgo para la COVID-19. Krishman et al, 2020, describieron una serie de casos de pacientes que requirieron hospitalización poniendo énfasis en el riesgo aumentado por la asociación del SD con anomalías cardiopulmonares que requieren tratamiento crónico⁸. Por su parte, Huls et al., 2020, realizaron una encuesta internacional para clínicos y cuidadores de personas con SD afectados con la COVID-19, en la cual el promedio de edad fue de 29 años, siendo los síntomas similares a la población general. Sin embargo, presentaron mayor tasa de hospitalización y de mortalidad³³. Además, en esta misma serie se detectó un incremento significativo de morbilidad desde los 40 años, o en edades más tempranas en compa-

ración con los pares sin la entidad^{22,23}. Concordando con estos resultados, el seguimiento de una cohorte de ocho millones de pacientes en Inglaterra estimó que los pacientes adultos con SD tienen cuatro veces más riesgo de hospitalización y 10 veces más riesgo de muerte asociada a la COVID-19³⁴.

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con SD hospitalizados por la COVID-19 tenían comorbilidades como hipotiroidismo, diabetes, epilepsia y demencia, más frecuentemente que el resto de la población; y que presentaron más complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia renal aguda, sepsis y encefalopatía, además de requerir tiempos de hospitalización más prolongados frente a paciente sin SD³⁴. Estos datos han sido corroborados por otros estudios³⁵⁻³⁷.

COVID-19 en niños, niñas y adolescentes en Chile

La caracterización del perfil de NNA entre 0 y 18 años de edad con la COVID-19 en Chile, a noviembre 2020³⁸, considerando una muestra de 57.375 casos, describía que 50,7% de los casos fueron de sexo femenino, siendo la mayoría de nacionalidad chilena (94,7%) y 3,8% (n = 2.163) de pueblos originarios. Respecto a la edad, su mediana fue 11 años (con rango intercuartílico de 10), reuniéndose casi la mitad de los casos en dos grupos, de 15 a 18 años (29,6%) y de 11 a 14 años (20,6%), siendo los menores de 2 años (12,6%) quienes tenían menos casos.

La minoría de los niños incluidos en este registro eran asintomáticos (20,2%), y dentro de los sintomáticos, se presentaron más frecuentemente cefalea (38,4%), tos (36,6%), fiebre (34,4%), mialgia (26%), y odinofagia (24,9%), seguidos de coriza/rinorrea/congestión nasal (17%), vómitos (1,8%), decaimiento (0,7%), eritema cutáneo y exantema (0,4%), y conjuntivitis (0,2%).

Dentro del 59,8% de los casos que contaban con registro de comorbilidades, las más frecuentes fueron asma (7,8%), obesidad (1,9%), enfermedad pulmonar crónica (0,6%), enfermedad neurológica crónica (0,5%), inmunosupresión (por enfermedad o tratamiento) (0,5%), cardiopatía crónica (0,4%), diabetes (0,3%), hipertensión arterial (0,3%), enfermedad renal crónica (0,2%), enfermedad cardiovascular (0,1%), y enfermedad hepática crónica (0,03%). De esta muestra, 1.739 (3%) NNA requirieron hospitalización. Algunos de ellos desarrollaron síndrome inflamatorio multisistémico, cuadro similar a la enfermedad de Kawasaki, con alta mortalidad.

Un total de 48 (0,08%) NNA fallecieron, sin predominio de ningún sexo, la mayoría eran mayores de dos años (66,6%) y 62,5% tenían al menos una comorbilidad siendo las más frecuentes: compromiso de la inmunidad (primaria o secundaria), enfermedad pul-

monar crónica, enfermedad neurológica crónica, cardiopatía y asma.

COVID-19 en niños, niñas y adolescentes con síndrome de Down

Los NNA con SD en Chile presentan dentro de sus comorbilidades asociadas: cardiopatías congénitas (40-60%), rinitis alérgica (51,1%), roncopatía (47%), hipertrofia adenoamigdalina (42,7%), obesidad y sobrepeso (37,1%), apneas obstructivas de sueño (17,9%), laringomalacia (12,7%), sinusitis recurrente (6,7%), síndrome bronquial obstructivo recurrente (34,6%), neumonía recurrente (18,7%), asma (17,2%), enfermedades autoinmunes (16,4%), reflujo gastroesofágico (23,1%), malformaciones gastrointestinales (9%) y trastorno de deglución (7,5%)^{39,40}. Los NNA con SD presentan además, enfermedades respiratorias infecciosas y requerimiento de hospitalizaciones más frecuentemente que sus hermanos⁴¹⁻⁴⁴. Siendo su principal factor de riesgo para mortalidad, las cardiopatías congénitas (CC)^{45,46}.

En un estudio de cohorte chileno en un centro hospitalario de alta complejidad, con seguimiento durante el primer año de vida, la tasa de hospitalizaciones en niños con SD sin CC fue de 0,8 hospitalizaciones/niño/año, y en niños con CC de 1 hospitalización/niño/año y la sobrevida de 93%⁴⁷. En otro estudio descriptivo de 161 NNA chilenos con SD hasta los 15 años de vida⁴⁸ se reportó que las principales causas de hospitalización en ellos fueron: cardiocirugía 59,4%, 25% por patologías respiratorias, 6,8% enfermedades infecciosas no respiratorias, 3,6% enfermedades gastrointestinales no infecciosas (malformación, fecaloma y colestasia), 2,3% por patologías neurológicas (epilepsia y síndrome atáxico) y 1,8% por trastornos hemato-oncológicos (neoplasias, trastornos de coagulación), presentando mortalidad de 1,2%. Los autores de dicho trabajo resaltan que el 3% de los pacientes hospitalizados durante el periodo estudiado fueron niños con SD, considerándolo como alto, estimando la baja prevalencia de la condición en NNA, pero concordante con lo reportado en la literatura internacional, que describe que el ingreso hospitalario en niños con SD es entre dos y cinco veces mayor que la población general⁴⁹⁻⁵¹.

La COVID-19 severa es poco frecuente en niños a nivel mundial, 1 a 8% de los casos diagnosticados. China, con una muestra de 2.143 niños con COVID-19, reportó que el 5,6% tenía una enfermedad severa definida como hipoxia y el 0,6% una falla multiorgánica o síndrome de dificultad respiratoria del adulto⁵². También han sido descritos casos severos en otros países como Canadá y Estados Unidos, quienes analizando 48 niños hospitalizados por la COVID-19 describieron además que el 83% tenían comorbilidades, 50% solo una, 17% tenían dos y 19% tres o más⁵³, siendo las más

frecuentes: patologías médicas complejas que requerían equipos de soporte (por ejemplo traqueostomía) en contexto de pacientes con retraso en el desarrollo y anomalías genéticas (40%), inmunosupresión/cáncer (23%), obesidad (15%), diabetes (8%), epilepsia (6%), cardiopatías (6%), anemia de células falciformes (4%), enfermedad pulmonar crónica (4%) y anomalías congénitas (4%), reportando este grupo de investigadores una mortalidad de 4%⁵³.

En la literatura se han reportado casos de NNA con SD que han evolucionado a cuadro de neumonía COVID-19, y dentro de ellos se describen comorbilidades tales como obesidad, cardiopatía congénita, obstrucción de la vía aérea superior, disfagia, epilepsia, hipotiroidismo, neoplasias y un reciente metanálisis sugiere que los NNA con SD tienen mayor tasa de muerte si desarrollan neumonía en la COVID-19, así como mayor chance de requerimiento de manejo en UTI frente a otras neumonía adquiridas en la comunidad⁵³. Además, el SD puede ser per se un factor de riesgo independiente de enfermedad tromboembólica durante la infancia con riesgo de eventos cardiovasculares^{8,54,55}. Así mismo, se ha descrito que pacientes con SD y cardiopatía tienen más riesgo de desarrollar falla cardíaca congestiva y arritmias, que requieren hospitalización y que se asocian a alto riesgo vital, principalmente en lactantes^{56,57}.

Priorización de vacunación de personas con síndrome de Down

En cuanto a la priorización de las personas a recibir alguna vacuna contra el SARS-CoV-2, existen diversas recomendaciones según distintos niveles de evidencia, desde aquellas generadas por la recomendación de un par de expertos⁵⁸ hasta recomendaciones generadas a partir de comités nacionales de inmunización^{59,60}. Ellas sugieren los grupos a priorizar a partir de diversos análisis, que consideran aspectos de costo-efectividad⁶¹, bioéticos⁶², procesamiento jerárquico⁶³ y/o del impacto en la diseminación del virus SARS-CoV-2⁶⁴. Sin embargo, prácticamente todas coinciden en los mismos grupos prioritarios, los que están determinados por características del individuo como edad, comorbilidades y la ocupación.

Hasta la fecha, sólo el Comité Británico para la Vacunación e Inmunización⁶⁰ se ha pronunciado de forma explícita con relación a la priorización de personas con SD y vacunación contra el SARS-CoV-2, quienes deberían recibir alguna de las vacunas disponibles una vez que el grupo de personas mayores de 65 años y el personal de salud ya la haya recibido. Es decir, las personas con SD están dentro de los tres grupos más prioritarios a recibir alguna vacuna contra el SARS-CoV-2

según dicho comité, independientemente de su edad (salvo el límite establecido por los ensayos clínicos para poblaciones que pueden recibir cada vacuna). El resto de las recomendaciones^{59,61-64} no hacen mención al SD u otras condiciones genéticas o poco frecuentes, sino que establecen como grupos prioritarios a las personas $\geq 60-65$ años, el personal de salud, e individuos con comorbilidades tales como diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, cardiopatía o inmunosupresión. No obstante, si consideramos que las personas con SD presentan habitualmente varias de éstas y otras comorbilidades que incrementan el riesgo de un cuadro severo por SARS-CoV-2, entonces se puede deducir que dichas recomendaciones también aplican a esta población específica y que las personas con SD están dentro de los grupos prioritarios a recibir alguna vacuna.

Consideraciones sobre la COVID-19 en otras poblaciones susceptibles de cuadros severos y su priorización

Con respecto a las personas con algún tipo de discapacidad intelectual u otros trastornos del neurodesarrollo⁶⁵ y/o psiquiátricos severos^{58,66}, también se han publicado recomendaciones recientes evidenciando su prioridad, ya que también presentan un riesgo aumentado de realizar un cuadro severo de la COVID-19, independiente de su edad u otras comorbilidades.

Un análisis realizado en Estados Unidos a 467.773 pacientes diagnosticados con la COVID-19, encontró que la discapacidad intelectual y condiciones relacionadas (SD y otras anomalías cromosómicas, déficit cognitivo, anomalías congénitas y condiciones causantes de discapacidad con microcefalia) tienen alto riesgo de muerte por COVID-19 (OR = 2,75, 95% CI: 1,657-4,558, P = 0,0005). Entre los pacientes con la COVID-19 bajo 70 años, en esta misma cohorte, el subgrupo de personas con discapacidad intelectual

y comorbilidades, tuvieron mayor riesgo de desarrollar la infección (OR = 3,61, 95% CI: 1,878-6,930, P = 0,0007)⁶⁷.

Por otro lado, en un estudio en el estado de Nueva York que recopiló datos de residencias de pacientes con discapacidad intelectual en todo el estado, se encontró una tasa de casos más alta en los pacientes con discapacidad intelectual comparado con la población general (7.841 vs 1.910 por 100.000), así como, una tasa de mortalidad mayor en el grupo de personas con compromiso cognitivo (1.175 vs 151 por 100.000)⁶⁸.

Conclusiones y recomendaciones finales

El concepto de este grupo de expertos en Genética, conforme a la evidencia, es recomendar priorizar la vacunación contra SARS-CoV-2 en todas las personas con Síndrome de Down independiente de su edad (salvo el límite establecido por los ensayos clínicos de cada vacuna), debiendo ser precedidas solo por los grupos de personal de la salud y adultos con $\geq 60-65$ años.

Así mismo este grupo insta a las autoridades de salud a incluir como población prioritaria a las personas con discapacidad intelectual y condiciones relacionadas (otras anomalías cromosómicas diferentes a SD, déficit cognitivo, anomalías congénitas y condiciones causantes de discapacidad con microcefalia) y cuidadores de pacientes con este tipo de patologías.

La vacunación en niños con este tipo de patologías debiera considerarse como parte del primer grupo en prioridad, una vez se disponga de vacunas contra SARS-CoV-2 seguras para ser empleadas en los niños, niñas y adolescentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- OMS (2020). WHO, situation report – 11- Disponible en línea en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330776/nCoVsitrep31Jan2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- OMS (2020) WHO, situation report – 51- Disponible en línea en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- OMS (2020). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic disponible en línea en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Departamento de Epidemiología. Informe Epidemiológico No 94 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID19). DEIS/ MINSAL. Chile 12-02-2020.
- Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. *Rev Med Chile* 2014;140(9):1150-6.
- Alshahi I, Alobaidi A, Alahmari AS, et al. Clinical presentation and successful management of an infant with Down syndrome and COVID-19 in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(2):e13188.
- Watts R, Vyas H. Una descripción general de los problemas respiratorios en niños con síndrome de Down. *Arch Dis Child*. 2013;98(10):812-17.
- Krishnan US, Krishnan SS, Jain S, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with Down syndrome, congenital heart disease, and pulmonary hypertension: Is Down syndrome a risk factor? *J Pediatr*. 2020 doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.076.
- Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Medina M, et al. Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(4):230-31.
- Callea M, Cammarata-Scalisi F, Galeotti A, et al. COVID-19 and Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1901-2.

11. Russo GC, Bernardes N, Baraldi NR, et al. Actions against Covid-19 in the Down syndrome population. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):939-41.
12. Altable M, de la Serna JM. Down's syndrome and COVID-19: risk or protection factor against infection? A molecular and genetic approach. *Neurol Sci.* 2021;42(2):407-13.
13. Kantar A, Mazza A, Bonanomi E, et al. COVID-19 and children with Down syndrome: is there any real reason to worry? Two case reports with severe course. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):561.
14. Dard R, Janel N, Vialard F. COVID-19 and Down's syndrome: are we heading for a disaster? *Eur J Hum Genet.* 2020;28(11):1477-8. doi: 10.1038/s41431-020-0696-7.
15. De Cauwer H, Spaepen A. Are patients with Down syndrome vulnerable to life-threatening COVID-19? *Acta Neurol Belg.* Published online May 22, 2020. doi: 10.1007/s13760-020-01373-8.
16. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2344-52. doi:10.1056/NEJMra1706537.
17. Cetiner S, Demirhan O, Inal TC, et al. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int J Immunogenet.* 2010;37(4):233-7. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00914.
18. Bloemers BLP, Broers CJM, Bont L, et al. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect.* 2010;12(11):799-808. doi: 10.1016/j.micinf.2010.05.007.
19. Verd S, Verd M. Commentary: Paracetamol-induced glutathione consumption: Is there a link with severe COVID-19 illness? *Front Pharmacol.* 2021;11:625295.
20. Thase ME. Longevity and mortality in Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1982;26(Pt 3):177-92. doi: 10.1111/j.1365-2788.1982.tb00144.x
21. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet.* 2002;359(9311):1019-25. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08092-3.
22. Santoro SL, Chicoine B, Jasien JM, et al. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):286-99. doi: 10.1002/ajmg.a.61924.
23. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005;147(6):748-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.032.
24. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM, Simons JVL, et al. Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):665-70. doi: 10.1097/INF.0000000000002666.
25. Pérez-Padilla R, Fernández R, García-Sancho C, et al. Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(8):1312-4. doi:10.3201/eid1608.091931
26. Araya P, Waugh KA, Sullivan KD, et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(48):24231-41. doi:10.1073/pnas.1908129116.
27. Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife.* 2016;5. doi:10.7554/eLife.16220.
28. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med.* 2020;1(2):100019. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100019.
29. Versteegen RHJ, Kusters MAA. Inborn Errors of Adaptive Immunity in Down Syndrome. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):791-806. doi:10.1007/s10875-020-00805-7.
30. Salemi M, Barone C, Morale MC, et al. Killer-specific secretory (Ksp37) gene expression in subjects with Down's syndrome. *Neurol Sci.* 2016;37(5):793-5. doi:10.1007/s10072-016-2554-5.
31. Center for Genomic Regulation. (2021, February 9). The genetic susceptibility of people with Down's syndrome to COVID-19: Three copies of a gene on chromosome 21 may explain susceptibility to infection by SARS-CoV-2. *ScienceDaily.* Retrieved February 18, 2021 from www.sciencedaily.com/releases/2021/02/210208100533.htm.
32. De Toma I, Dierssen M. Network analysis of Down syndrome and SARS-CoV-2 identifies risk and protective factors for COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):1930. doi:10.1038/s41598-021-81451-w.
33. Hüls A, Costa ACS, Dierssen M, et al. (2020). An international survey on the impact of COVID-19 in individuals with Down syndrome [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20225359>.
34. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. (2020). COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Annals of Internal Medicine, M20-4986.* <https://doi.org/10.7326/M20-4986>.
35. Malle L, Gao C, Bouvier N, et al. (2020). COVID-19 Hospitalization is More Frequent and Severe in Down Syndrome and Affects Patients a Decade Younger. [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.20112748>.
36. Emami A, Javanmardi F, Akbari A, et al. (2021). COVID-19 in patients with Down syndrome. *Neurological Sciences.* <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05091-8>.
37. Villani ER, Carfi A, Di Paola A, et al. (2020). Clinical characteristics of individuals with Down syndrome deceased with CoVID-19 in Italy-A case series. *American Journal of Medical Genetics Part A;182(12):2964-70.* <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61867>.
38. DEIS/Minsal. Descripción Epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19 Chile (semana epidemiológica 10 a 44, año 2020). *Nov 2020.*
39. María A, Paul D, Alejandra Bravo V, et al. Perfil de morbilidad otorrinolaringológica en niños con síndrome de Down. *Rev Chil Ped.* 2015;86(5):319-24.
40. Cárdenas A, Paul MA, Correa C, Valderrama S, Cerda J, Lizama M. Perfil de morbilidad en adolescentes chilenos con síndrome de Down. *Rev Med Chile* 2016;144(8):998-1005.
41. Day S, Strauss D, Shavelle R, et al. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:171-6.
42. Leonard S, Bower C, Petterson B, et al. Survival of infants born with Down's syndrome, 1980-1996. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:163-71.
43. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281-89.
44. Castilla E, Rittler M, Dutra M, et al, and the Eclamc-Downsurv Group: Survival of Children With Down Syndrome in South America. *Am J Med Genet.* 1998;79:108-11.
45. Bull MJ. The Committee on Genetics Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128:393-406.
46. Weijerman ME, de J.P. Clinical practice: The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1445-52.
47. Retamales N, Moreno R, Gonzalez A, et al. Morbilidad y mortalidad durante el primer año de vida en pacientes con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:323-31.
48. Lizama M, Cerda J, Monge M, et al. Morbimortalidad hospitalaria en niños con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(2):102-9.
49. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Comorbidity hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young

- infants with Down syndrome. *Pediatrics*. 2006;118(4):1633-9.
50. Fitzgerald P, Leonard H, Pikora TJ, et al. Hospital admissions in children with Down syndrome: Experience of a population-based cohort followed from birth. *PLoS One*. 2013;8:e70401.
 51. Zhu JL, Hasle H, Correa A, et al. Hospitalizations among people with Down syndrome: A nationwide population-based study in Denmark. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:650-7.
 52. Sinha I, Harwood R, Semple MG, et al. COVID-19 infection in children. *The Lancet*, 27 marzo 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1).
 53. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020;17(9):868-73. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
 54. Journeycake JM, Brumley LE. Down Syndrome as an Independent Risk Factor for Thrombosis in Children. *Blood*. 2006;108(11):1489-1489. doi: 10.1182/blood.V108.11.1489.1489.
 55. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, et al. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137093. doi:10.1371/journal.pone.0137093
 56. Simpson M, Collins C, Nash DB, et al. Coronavirus Disease 2019 Infection in Children with Pre-Existing Heart Disease. *J Pediatr*. 2020; 227:302-307.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.069.
 57. American Academy of Developmental Medicine & Dentistry. Joint Position Statement on Equity for People with Intellectual and Developmental Disabilities Regarding COVID-19 Vaccine Allocation and Safety, Dic 2020. Disponible en línea en [963c1-covid19vaccine-idd-statement.pdf \(wordpress.com\)](https://www.aadmd.org/covid19vaccine-idd-statement.pdf).
 58. De Hert M, Mazereel V, Detraux J, et al. Prioritizing COVID-19 vaccination for people with severe mental illness. *World Psychiatry*. 2021;20(1):54-5.
 59. Dooling K, Marin M, Wallace M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69(5152):1657-60.
 60. Joint Committee on Vaccination and Immunization. Advice on priority groups for COVID-19 vaccination. In: Department of Health & Social Care, editor. 2020.
 61. Kohli M, Maschio M, Becker D, et al. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: Use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. *Vaccine*. 2021;39(7):1157-64.
 62. Gupta R, Morain SR. Ethical allocation of future COVID-19 vaccines. *J Med Ethics*. 2020;medethics-2020-106850.
 63. Hezam IM, Nayeem MK, Foul A, et al. COVID-19 Vaccine: A neutrosophic MCDM approach for determining the priority groups. *Results Phys*. 2021;20:103654.
 64. Wang W, Wu Q, Yang J, et al. Global, regional, and national estimates of target population sizes for COVID-19 vaccination: descriptive study. *BMJ*. 2020;371:m4704.
 65. Hotez E, Hotez PJ, Rosenau KA, et al. Prioritizing COVID-19 vaccinations for individuals with intellectual and developmental disabilities. *EClinicalMedicine*. 2021:100749.
 66. Mazereel V, Van Assche K, Detraux J, et al. COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: why, what, and how? *The Lancet Psychiatry*. 2021. doi:10.1016/S2215-0366(20)30564-2.
 67. Risk Factors for COVID-19 Mortality among Privately Insured Patients. A FAIR Health White Paper in Collaboration with the West Health Institute and Marty Makary, MD, MPH, from Johns Hopkins University School of Medicine, November 11, 2020. <https://www.fairhealth.org/publications/whitepapers>.
 68. Landes SD, Turk MA, Formica MK, et al. Covid-19 outcomes among people with intellectual and developmental disability living in residential group homes in New York State. *Disability and Health Journal* 2020, 100969. Disponible en línea <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.100969>.

Hipervitaminosis D, alerta de precaución. ¿Incremento asociado a pandemia Covid 19?. Reporte de 5 casos

Hypervitaminosis D, a note of caution. Is the increase associate to pandemic Covid19? Report of 5 cases

María Loreto Reyes G.^a, Cristian Seiltgens S.^a

*Red salud UC. Santiago, Chile

Recibido: 23 de noviembre de 2020; Aceptado: 30 de noviembre de 2020

Sr. Editor:

El objetivo de esta carta es poner en alerta sobre la Hipervitaminosis D (HD) en niños en Chile, mediante el reporte de 5 casos diagnosticados en los meses de agosto a octubre de 2020. La HD se define como valores de 25 OH vitamina D (25OHD) > 100 ng/ml. La incidencia de HD es rara, solo encontrándose en la literatura casos anecdóticos. Los datos demográficos y clínicos pueden observarse en la Tabla 1. Se presentan 5 casos cuyos niveles de 25 OH vitamina D fue > 100 ng/ml. Sus edades fueron 4, 8, 10 meses, 6 y 11 años. Dos fueron hombres y 3 mujeres. Tres recibieron vitamina D como tratamiento y dos como profilaxis. La dosis acumulativa aproximada promedio en los menores de 1 años fue de 138.000 UI, en el de 6 años 1.200.000 UI y el de 11 años 600.000 UI. Tres presentaron hipercalcemia y todos hipercalciuria, otras manifestaciones fueron pielonefritis aguda, nefrocalcinosis, vómitos, peso estacionario y baja de peso. Dos fueron asintomáticos.

En 2002, alertamos mediante la primera publicación en Chile sobre la prevalencia alta del déficit de vitamina D (DVD) en niños con enfermedades crónicas.

Posteriormente, informamos que el 33% de los niños sanos de la región metropolitana presentaba valores de 25OHD < 30 ng/ml y un 8% < 10 ng/ml. Ocho años después, la comunidad pediátrica tiene un alto nivel de sospecha del DVD, siendo frecuente su diagnóstico, prevención y tratamiento.

En un estudio de 250 niños sanos de la región metropolitana, no encontramos valores > 72 ng/dl. La aparición en corto tiempo de casos de HD puede asociarse a la información formal e informal sobre el posible rol protector de la vitamina D la infección por Covid19. Dos de nuestros 5 casos, las madres quienes aumentaron la dosis indicada como profilaxis y en los otros 3, fueron tratados por DVD. Durante la pandemia por Covid19, ha aumentado el DVD grave (25OHD < 10 ng/dL), lo que puede asociarse a la menor exposición solar y mayor búsqueda de DVD.

Las recomendaciones de vitamina D profilácticas en niños reportadas por distintos organismos académicos son diferentes y no existen recomendaciones consistentes y con buena evidencia respecto al tratamiento de DVD. Varios reportes demuestran que los valores de 25OHD al momento del diagnóstico de la hipervi-

Correspondencia:
María Loreto Reyes G.
mlreyes@med.puc.cl

Tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad/Género	8 meses/F	10 meses/F	6 años /M	4 meses/M	11 a 5 M/F
Patología asociada	Prematurez Alergia a proteína de leche de vaca	Parálisis cerebral Madre aumenta dosis indicada	Talla baja	Sano Madre aumenta dosis indicada	Sana Control de puber- tad
Fuente de vitamina D	FL (400 UI/l) + Gotas 1.200 UI diarias	FL (400 UI/l) + Gotas 1.200 UI diarias	Gotas 100.000 UI semanal	FL (400 UI/l) + Gotas 1.000 UI diarias	Sobres de 50.000 UI semanal
Dosis acumulativa de los 3 últimos meses (UI)	144.000	144.000	1.200.000	126.000	600.000
25OHD basal	No se midió	8 ng/ml	12 ng/ml	No se midió	19 ng/mL
25OHD al diagnóstico	102 ng/ml	125 ng/ml	134 ng/ml	145 ng/ml	113000
Presentación al diagnóstico	Pielonefritis aguda	Peso estacionario	Ninguno Síntoma	Vómitos Baja de peso	Ninguno
Calcemia/Calciuria	Normal/alta	Alta/alta	Alta/alta	Alta/alta	Normal/alta
PTH pg/mL	22 pg/mL	21 pg/mL	17 pg/mL	12 pg/mL	18
ECO renal	Normal	Nefrocalcinosis grado I	Normal	Normal	Normal

M: Masculino; F: Femenino; PTH: Paratohormona; ECO: Ecotomografía; FL. Fórmula Láctea

taminosis se correlacionan con la dosis acumulativa y tiempo de tratamiento, pero no con los niveles basales de 25OHD. Las dosis de carga se usan en casos de DVD grave y se han mostrado efectivas en elevar los niveles de 25OHD rápidamente. Sin embargo, aun cuando la literatura es poco numerosa, existe cierto consenso que los aportes mayores a 300 UI total se asocian a hipercalcemia en un 40 a 60% de los casos e hipercalcemia en el 7 a 14% de los casos.

Dado la emergencia de HD en niños y la falta de consenso, se propone un esquema de tratamiento de la DVD basado en la experiencia en la Clínica de Metabolismo Óseo Pediátrico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. En DVD grave, las dosis de carga propuestas son menores a las reportadas en la literatura acercándose a 50.000 UI en niños < 2 años. En

niños > 2 años recomendamos 100.000 UI y en éstos con IMC > p90; 200.000 UI. Se debe administrar calcio elemental 50 a 100 mg/kg, y sumado a los aportes recomendados para la edad de vitamina D. Se pueden repetir cargas después de 2 a 4 semanas, si los valores siguen siendo < 15 ng/ml. En caso de valores >15 y < a 30 ng/ml, recomendamos usar dosis diarias o semanales y no superiores al doble de la dosis recomendada preventiva. Este esquema es más conservador y por tanto de menor riesgo de hipervitaminosis.

La hipercalcemia puede ser una condición de riesgo vital, por lo que al igual que “The “Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society” consideramos que cualquier niño que reciba dosis superiores a las recomendadas y por tiempo prolongado deben monitorizarse los valores de 25OHD.

Referencias

1. Reyes ML, Hernández MI, Palissson F, Talesnick E. Deficiencia de vitamina D en niños con enfermedades crónicas evaluados por osteopenia. Revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2002;130:645-50.
2. Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, García C, McGrath JA, Palissson F. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2002;140:467-9.
3. Reyes ML, Hernández MI, Urrejola P, et al. Normal values of biochemical and densitometric test on bone metabolism in Chilean children 2-18 year-old. *Bone* 2005;36:S70-1.
4. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Health*. 2020;8:513. doi: 10.3389/fpubh.2020.00513. PMID: 33014983; PMCID: PMC7513835.
5. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1132-41. doi: 10.1210/jc.2013-3655. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456284.
6. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):e152-66. doi: 10.1542/peds.2014-1703. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511115.

Impact of COVID-19 on a Mentorship Program for Pediatrics Residents

Impacto de la COVID-19 en un programa de mentoría para residentes de pediatría

Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr^{a,b}

^aHospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brasil

^bDepartment of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil

Mr. Editor,

The onset of COVID-19 in Brazil and specifically in Porto Alegre demanded that Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA - a public tertiary university hospital located in southern Brazil) devised a set of protocols to deal with the new reality posed by this emerging virus. As the hazardous situation worsened, physician trainees were demanded to rearrange their work schedule, with modification of rotation sequence, and some rotations not being considered while others being shortened. Furthermore, despite the fact that the number of hours residents are supposed to work is regulated, the residency shift has gone beyond the regular work schedule for all the pediatrics residents. Regarding educational activities (such as lectures and grand rounds), they have now been largely done online. As predicted, all these are certainly contributing factors increasing considerably the levels of stress among residents.

Burnout peaks earlier in residency training, at least concerning the emotional exhaustion dimension. First-year residents are learning to navigate the health care system as providers and adjusting to their new roles as physicians. A fitful sleep quality, high patient-related loads and lower medical knowledge are some of the potential stress-causing sources relative to the initial training years¹.

Stress has a cumulative effect and inconsiderable things may trigger reactions. Thus, advice for maintaining the level of our staff's well-being during and later after COVID-19 phases includes evaluation of its psychological response, which is likely to vary over the phases of the outbreak. Preparation phase includes anticipatory anxiety; active phase basically refers to heroics and surge toward solution, and disillusionment and exhaustion; recovery phase includes recovery and long-term psychological impacts. These three stages may not be sequential, depending on the course of the COVID-19 outbreak².

As professors and physicians, COVID-19 has struck mentors as well. Changes in medical education called for adaptation related to cancelling in-person medical classes, which were replaced with recorded lectures or live-streams³. Many factors contribute to increasing the risk of developing emotional issues in medical doctors during the assistance for patients with known or suspected COVID-19, such as facing long work shifts, the fear of autoinoculation, as well as the concern about the possibility of spreading the virus to their family members, friends and colleagues⁴. In the case of physicians in small private practices, wage cut may be an extra source of distress⁵. Besides, due to the exponential increase in the demand for healthcare, faculty is being called in to work, and with schools and daycares temporarily closed, such context

Correspondence:
Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr
vchakr@hcpa.edu.br

presents unique challenges of taking care of children and meeting the work demand⁴.

HCPA's Mentorship Program for pediatrics residents was implemented in 2019. The program was designed to provide residents (especially first-year residents) with faculty support and guidance. The program goals include promoting career development, helping to balance both work and personal lives, and offer advice to those encountering either personal or professional difficulties during the pediatric training program. The program particularly aims to help to prevent burnout. All thirteen residents (11 females; 2 males) were paired with voluntary professors of pediatrics (8 females; 4 males) following a one-on-one mentoring model (except for one professor providing assistance for two residents). At the end of the first year, an anonymous survey found that the mentoring program had a positive result: 85% of the residents considered that their level of satisfaction with the program was 4 or 5 (on a 6-point likert scale), while 15% of them answered it was 2 or 3. In 2020, three professors joined the program and ten professors decided to continue to take part as mentors.

Quite appropriately, the pediatrics residency program coordinator promptly drew up a special plan to provide additional support to pediatrics trainees at the onset of COVID-19 outbreak (working in parallel with the mentorship program). It consisted of weekly meetings with one of the HCPA psychologists, which were truly valuable for providing additional support to the residents.

Indeed, the pandemic influenced our mentorship program. The current group of mentors (7 females; 5 males) has recently completed an anonymous questionnaire that quantified the impact of the pandemic on mentorship activities. Fifty-four percent of them stated that they have had less time to dedicate to their mentees. As to the other fraction of the respondents, the pandemic has not changed time availability. The quality of the support offered to the residents seemed to be less affected, with 46% of the

mentors answering that it got worse, while 8% of them found it turned out better.

Mentors are expected to have some key qualities that help to ensure a successful relationship with their respective mentee. Desired characteristics are extensive and encompass availability, enthusiasm, and willingness to provide feedback⁶. Taking these features into account, it is understandable that some requirements may not be completely met in the present circumstances. In addition, virtual mentoring meetings may also contribute to hinder the relationship confidence, especially if the matched pair had never personally met before.

Medicine and mentorship require leadership attributes and compelling necessity of strong leadership is heightened during a pandemic, when leader roles are magnified⁷. On the other hand, as health professionals, we must be likewise capable of identifying the emotional aspects arising from the COVID-19 pandemic. As a mentorship team, it is important to establish an atmosphere of reciprocity and empathic cooperation, encouraging communication within the group to facilitate intra-team support. In the role of program coordinator, I firmly believe that it is helpful to attempt to relieve the pressure associated with meeting schedules, to assist in minimizing any difficulty that may arise along with a matched pair. Still, to restore the true meaning and purpose of mentoring. Mentors are also dealing with extreme conditions and they should focus on what is absolutely important to the mentee at this time. Primarily, one should consider their safety, emotional and psychological state. Particularly currently, it is crucial to remember the human and empathetic part of the mentoring relationship⁸, which is vital to achieve its long-term success.

Acknowledgements

The author would like to thank Jorge Chakr for English language review.

References

- McKinley TF, Boland KA, Mahan JD. Burnout and interventions in pediatric residency: A literature review. *Burnout Res.* 2017;6:9-17. doi: 10.1016/j.burn.2017.02.003.
- Highfield J, Johnston E, Jones T, et al. *The psychological needs of healthcare staff as a result of the Coronavirus pandemic.* Leicester, UK: British Psychological Society;2020. <https://www.bps.org.uk/news-and-policy/psychological-needs-healthcare-staff-result-coronavirus-pandemic>
- Ferrel MN, Ryan JJ. The impact of covid-19 on medical education. *Cureus.* 2020;12(3):e7492. doi: 10.7759/cureus.7492.
- Ornell F, Halpern SC, Kessler FHP, Narvaez JCM. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of healthcare professionals. *Cad Saude Publica.* 2020;36(4):e00063520. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000400504&nrm=iso.
- Rubin R. COVID-19's Crushing Effects on Medical Practices, Some of Which Might Not Survive. *JAMA.* 2020;324(4):321-323. doi: 10.1001/jama.2020.11254.
- Gusic ME, Zenni EA, Ludwig S, First LR. Strategies to Design an Effective Mentoring Program. *J Pediatr.* 2010;156(2):173-174. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.012.
- Prasad M. On the Frontlines of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Crisis—The Many Faces of Leadership. *JAMA Cardiol.* Jun 24, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2240.
- Gotian R. Mentoring during the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01028-x.



Retractación del artículo “Malformación capilar tipo nevus flammeus, ¿cuándo es de riesgo? Revisando Síndrome de Sturge Weber”

Retraction of the article: “Nevus flammeus type capillary malformation ¿When is the patient at risk? Reviewing Sturge Weber Syndrome”

Francisco Cano Sch.^a

^aDirector Editor, Andes Pediatría/Revista Chilena de Pediatría. Santiago, Chile

Fecha: 13 de enero de 2021

El artículo “**Malformación capilar tipo nevus flammeus, ¿cuándo es de riesgo? Revisando Síndrome de Sturge Weber**” de los autores María José Zambrano, Lorena Montoya Durán, Camila Downey, Felipe Castro Villablanca, Evelyng Faure Lobos y María Soledad Zegpi Trueba, fue recibido en plataforma editorial Andes Pediatría el 23 de octubre de 2019 y aceptado el 24 de agosto de 2020.

El artículo fue publicado como avance *online* el día 28 de diciembre de 2020, siendo retirado de la plataforma editorial de Andes Pediatría el 13 de enero de 2021.

Este artículo ha sido **RETRACTADO** en base a los lineamientos del COPE con fecha 13 de enero de 2021 y a solicitud de los Autores, este manuscrito y sus versiones *online*, han sido removidos de Andes Pediatría.

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Reglamento de Publicaciones

ASPECTOS GENERALES

1. **Envío.** La Revista Chilena de Pediatría recibe para su publicación solamente artículos originales con temas de investigación clínica o experimental, medicina social, salud pública y bioética relacionados con el niño y que no hayan sido publicados en otras revistas. La Revista Chilena de Pediatría se reserva los derechos sobre ellos. El orden de publicación de los trabajos queda al criterio del Comité Editorial y en última instancia del Director de la Revista, los que se reservan el derecho de rechazar artículos por razones técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto, o material gráfico.

Los artículos enviados a publicación en la Revista Chilena de Pediatría deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, cumpliendo estrictamente con las indicaciones de los REQUISITOS UNIFORMES PARA LAS PUBLICACIONES ENVIADAS A REVISTAS BIOMÉDICAS del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, reproducidas en detalle en Rev Chil Pediatr 1999; 70: 145-61. <http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2015.pdf>

El artículo debe ser escrito en doble espacio, letra times 12, MS Word o equivalente. El idioma puede ser español o inglés.

El artículo debe ser enviado mediante el sistema editorial electrónico de publicaciones OJS que Revista Chilena de Pediatría aplica desde enero 2017 (www.revistachilenadepediatria.cl); el autor debe adquirir un nombre de usuario y contraseña, ingresar al sistema, calificar el artículo según el tipo al cual corresponde (original, caso clínico, etc), e ingresarlo con el detalle que el sistema OJS indica. No se aceptarán artículos en otro formato.

Al momento de enviar el artículo vía OJS, debe adjuntar en su envío como archivo complementario la Carta Compromiso y la Tabla Resumen Revisión Editorial, que se encuentran disponibles para descarga en sección para autor bajo el encabezado "Lista de comprobación de envío" del sistema editorial on line y al final del Reglamento de Publicaciones de cada Revista.

Los manuscritos correspondientes a Artículos Originales, Casos Clínicos, Comunicación Breve deben contar con la aprobación o dispensa del Comité de Ética (CE) correspondiente. Cada CE local o institucional es responsable de definir la pertinencia de la solicitud de Consentimiento Informado en su proceso interno de evaluación. De esta forma, el Consentimiento Informado debe ser adjuntado al momento de enviar el manuscrito a Revista Chilena de Pediatría. En los casos en que el CE exima de este requisito, los autores deben acompañar al manuscrito de la Carta de Dispensa correspondiente otorgada por el CE.

2. **Publicaciones múltiples.** La siguiente declaración sobre publicaciones múltiples fue aprobada por el Comité Internacional de Revistas Médicas (grupo Vancouver) en mayo de 1983. Se ha editado para que sirva como guía a autores y editores: Se entiende por publicación múltiple aquella que se realiza más de una vez sobre la misma información, contenido, análisis, etc., aunque su redacción o presentación sean diferentes. En este sentido, la publicación múltiple incluye la publicación paralela y la publicación reiterada. Se entiende por publicación paralela aquella en que la publicación secundaria está destinada a lectores cuyo idioma nacional es diferente al de la publicación primaria, que, de esta manera, quedaría fuera del alcance de ellos, por lo que se denomina también publicación en dos idiomas. Esta clasificación incluye publicaciones secundarias destinadas a médicos que no suelen emplear métodos de registro y recuperación sistemática de información en sus lecturas profesionales. La publicación reiterada o duplicada indebidamente es la publicación múltiple destinada a grupos de lectores compartidos por ambas publicaciones (primaria y secundaria) y que, muy probablemente, emplean sistemas similares de registro y recuperación de información profesional.

La política de los editores de revistas hacia estas publicaciones múltiples es la siguiente:

La publicación paralela se acepta si: a) los editores de ambas revistas involucradas están completamente informados. El editor de la segunda publicación deberá tener una fotocopia, reimpresión o copia del original de la primera versión; b) la prioridad de la primera publicación es respetada por la segunda con un intervalo de por lo menos 2 semanas; c) el contenido de la segunda publicación es escrito para un grupo diferente de lectores, en otras palabras, no se trata de una simple traducción de la primera, de la cual, algunas veces, bastará una versión abreviada; d) la segunda versión refleja fielmente la información y las interpretaciones de la primaria; e) una nota al pie de la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se está publicando para una audiencia o público en paralelo con la primera versión, empleando la misma información. La nota al pie de la primera página deberá dar suficiente y adecuada referencia de la primera versión; f) en el curriculum vitae e informes de producción científica, los trabajos publicados en paralelo deben ser señalados de manera inequívoca.

La publicación reiterada o duplicada no es aceptable y si los autores violan esta regla podrán ser sometidos a sanciones. Las entregas preliminares o publicaciones previas, esto es, la divulgación de información científica descrita en un trabajo que ha sido aceptado pero no publicado aún, en muchas revistas es considerada como violación a los derechos reservados. En casos excepcionales, y sólo con la aprobación del editor de la publicación primaria, podría aceptarse la entrega preliminar de información, por ejemplo, para prevenir a la población de un riesgo.

3. **Proceso de arbitraje.** La Revista Chilena de Pediatría en su proceso de arbitraje adhiere a los principios delineados por The Council of Science Editors (CSE) que se encuentran disponibles en: http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Todo artículo enviado a la Revista Chilena de Pediatría es sometido a un proceso de arbitraje por pares, dos expertos en el tema abordado en la investigación, y por un tercer árbitro que evalúa el trabajo desde el punto de vista metodológico.

Los autores deberán completar formulario de posibles evaluadores, señalando los nombres y direcciones de correo actualizadas de especialistas en el tema de su manuscrito, chilenos(as) o extranjeros(as), que estimen mejor calificados(as) para actuar como árbitros

de su manuscrito y con los cuales no tenga publicaciones conjuntas durante los últimos 5 años o relación de parentesco, profesional, comercial o tutor-estudiante. En caso de existir conflictos de interés entre los autores y determinados expertos nacionales o extranjeros, se debe adjuntar en este mismo formulario, indicando el nombre de las personas que no se desea participen en el proceso arbitral. Esta información será manejada en forma estrictamente confidencial.

4. Directrices para Publicaciones Científicas en Salud. Proyecto EQUATOR. EQUATOR Network es una iniciativa internacional cuyo objetivo es mejorar la confiabilidad y el valor de la bibliografía de investigación médica por medio de la promoción de prácticas claras y precisas para la presentación de informes de estudios de investigación.

Esta organización es dirigida por un grupo ejecutivo internacional que reúne a destacados expertos en metodología de investigación sanitaria, estadística, presentación de informes y trabajo editorial. Entre sus patrocinadores figura la Organización Panamericana de Salud, OPS, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, OMS.

El año 2007 se fijaron 2 objetivos principales para los próximos cinco años: 1. Proporcionar recursos e instrucción para permitir la mejora de la presentación de informes de investigación en salud, y 2. Supervisar el progreso de las mejoras en la presentación de informes de investigación sanitaria.

En su página de presentación www.equator-network.org/, traducida al español en <http://www.espanol.equator-network.org/home/>, se encuentra el acceso a 3 áreas de contenidos, Directrices, Autores y Editores. En el área destinada a Autores se encuentra una extensa y detallada información sobre Recursos para autores, destinada a dar asistencia en la elaboración de publicaciones de investigación de alta calidad, a través de las secciones de Planificación y realización de su investigación, Redacción de su Investigación, Escritores médicos/Recursos adicionales, y Consideraciones y directrices éticas.

Revista Chilena de Pediatría recomienda encarecidamente a los autores de artículos de investigación biomédica revisar en detalle la importante información que EQUATOR pone a su disposición, con el objetivo de optimizar la calidad de la publicación científica pediátrica en Chile.

ASPECTOS ESPECÍFICOS

Las contribuciones serán clasificadas de la siguiente forma:

1. EDITORIALES

Las editoriales son ensayos breves que expresan los puntos de vista de los autores en un tema médico o de interés general pediátrico, como también en relación con un artículo de investigación o revisión publicado en el mismo ejemplar. Las editoriales ofrecen perspectivas sobre la forma en que el artículo se relaciona con otra información sobre el mismo tema. En general son solicitadas por el comité editorial de la revista a un autor o grupo de autores especialistas sobre el tema.

Con relación a su contenido puede tratarse de un tema de actualidad, no necesariamente relacionado con el contenido de la revista; en otros casos presenta el punto de vista de la revista referente a un tema; también puede referirse a políticas editoriales y será firmado por los responsables de la editorial. La extensión máxima recomendable es de hasta cinco páginas de texto, contará con menos de diez referencias bibliográficas, sin utilizar cuadros o figuras y no incluye resumen.

2. CASO CLÍNICO

El reporte de Casos Clínicos tiene como objetivo educar e informar sobre aspectos específicos de una patología específica o síndrome no descrito previamente, presentar un Caso Clínico conocido pero de escasa frecuencia, o informar de procedimientos diagnósticos o terapéuticos poco conocidos o de reciente conocimiento.

Su estructura debe ser similar a la de un Artículo Original, reemplazando las secciones "Paciente y Método" y "Resultados" por "Caso Clínico". El resumen debe ser estructurado con un máximo de 250 palabras y el manuscrito debe contener una Introducción, Objetivo de su presentación, Caso Clínico detallado, Discusión y Conclusiones de los Autores al respecto de lo presentado. El número máximo de palabras del manuscrito es de 2000 palabras y el número de referencias debe ser de un mínimo de 7 y de un máximo de 25.

3. ARTÍCULO ORIGINAL

Los Artículos Originales reportan el resultado de los estudios de investigación en Ciencias Básicas o Clínicos. Debe contener información suficiente y disponible para que los lectores puedan evaluar los resultados obtenidos, repetir los experimentos presentados, y evaluar los procedimientos intelectuales que contiene el artículo. Este tipo de artículo debe ser altamente estructurado, contener un Título, un Resumen, una Introducción, Pacientes (Material) y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. No se aceptarán manuscritos que no cumplan con esta estructura, la cual debe igualmente ser aplicada en el Resumen en idioma castellano e inglés. El número máximo de palabras de manuscrito es de 3500 palabras.

Las secciones del manuscrito deben estructurarse como sigue:

3.1 Página del título

En la lista de autores señalar en números sucesivos su filiación institucional, profesión y especialidad.

3.2 Resumen

La segunda página debe contener: a) Un resumen de no más de 250 palabras, que describa los propósitos del estudio, los pacientes y método aplicado, los resultados principales en forma cuantitativa cuando corresponda y las conclusiones más importantes (no emplee abreviaturas no estandarizadas). b) Un resumen en inglés con no más de 250 palabras, con las mismas características que el anterior. El resumen debe ser estructurado de acuerdo a las secciones que componen el artículo, esto es, objetivo, pacientes y método, resultados y conclusiones en forma explícita y esquemática. Debe incluir al menos cuatro (4) palabras claves incluidas en Mesh (<https://meshb.nlm.nih.gov/search>).

3.3 Introducción

Resuma la racionalidad del estudio u observación y exprese claramente el propósito del artículo. Cuando sea pertinente a su estudio, haga explícita la hipótesis cuya validez pretenda analizar. No revise extensamente el tema y cite solamente las referencias bibliográficas que sean estrictamente pertinentes. Finalice esta sección con el Objetivo del trabajo.

3.4 Pacientes y Método

Describa claramente la selección de sujetos en estudio. Identifique los métodos, instrumentos, y procedimientos empleados, con la precisión necesaria para permitir a otros observadores reproducir sus resultados. Cuando se trata de métodos establecidos y de uso frecuente límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos ya han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalos con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se efectuaron experimentos en seres humanos, indique si los procedimientos satisfacen normas éticas establecidas de antemano, revisadas por un comité “ad hoc” de la institución en que se efectuó el estudio, o concordantes con la Declaración de Helsinki (1975 y revisada en 1983) y en el caso de trasplante renal la Declaración of Estambul (publicada en *Kidney Int* 2008;74;7). Si la investigación presentada ha requerido un Consentimiento Informado, se debe agregar al artículo una copia de éste junto a la carta-aceptación del Comité de Ética correspondiente. Incluya cualquier Comité de Ética Institucional o de Cuidado Animal que garantice el diseño experimental y bienestar animal, en caso de experimentación con animales. Identifique todos los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Cuando sea conveniente, identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales, ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique el número de sujetos, de observaciones, cálculo del tamaño muestral, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación estadística utilizado.

3.5 Resultados

Presente sus resultados con una secuencia lógica. Esta secuencia debe aparecer concordante en el texto, las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. No repita en el texto la descripción de todos los datos que se presentan en una tabla o figura, destaque o resuma en el texto sólo las observaciones importantes. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión

3.6 Discusión

Discuta y destaque los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que usted propone a partir de ellos. No repita los datos que aparecen en Resultados. Haga explícitas en la Discusión las implicaciones de sus hallazgos y sus limitaciones, y relacione estas observaciones con otros estudios relevantes identificándolos mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los objetivos del estudio que señaló en la Introducción, pero evite proponer conclusiones que no están sólidamente respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos que aún no están terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero identifíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga recomendaciones. Finalice esta sección con las Conclusiones que los autores extraen de la experiencia presentada.

3.7 Agradecimientos

Expresé su reconocimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas e instituciones a quienes los lectores podrían asignar responsabilidad o apoyo de los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Se recomienda incluir referencias nacionales cuando sea posible, numere las citas bibliográficas en el orden en que las menciona por primera vez en el texto, y considere un máximo de 40 citas. Identifique las referencias en el texto mediante numerales arábigos, colocados entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se cita en el texto la tabla o figura en particular. Los nombres de las revistas deben abreviarse según el estilo usado en el *Index Medicus*. No incluya como referencias a “observaciones no publicadas” ni a “comunicaciones personales”, las que pueden insertarse entre paréntesis en el texto. Puede incluir trabajos que están oficialmente aceptados por una revista y en trámite de publicación; en este caso indique la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista, entre paréntesis, la expresión “en prensa”. Los trabajos que han sido enviados a publicación pero todavía no han sido oficialmente aceptados, no deben colocarse entre las referencias, sino que pueden ser citados en el texto, entre paréntesis, como “observaciones no publicadas”. El orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

- a) *Artículos en revistas*: Apellido e inicial del nombre del o de los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, mencione sólo los tres primeros y agregue et al. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado de acuerdo a la nomenclatura internacional (*Index Medicus*), año de publicación, volumen de la revista, página inicial y final del artículo. Ejemplo: 16. Guzmán S., Nervi F., Llanos O. et al. Impaired liquid clearance in patients with previous acute pancreatitis. *Gut*. 1985;26:888-91
- b) *Capítulos en libros*: Ejemplo: 18. Croxatto H.: Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino E. ed. *Endocrinología y Metabolismo*, Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823-40.
Para otros tipos de publicaciones, atenerse a los ejemplos dados en *Rev Chil Pediatr* 1999;70:145-161.
- c) *Formato Documento Electrónico (ISO)*
JINGUITUD A., Adriana y VILLA, Hugo. ¿Es frecuente la deshidratación hipernatrémica como causa de readmisión hospitalaria en recién nacidos? *Rev Chil Pediatr*. 2005;76:471-8; <http://www.scielo.cl/>, última visita 03-01-2010.

3.9 Tablas

Presente cada tabla en hoja aparte según se indica en la sección correspondiente del sistema OJS. Numere las tablas en orden consecutivo y coloque un título breve encabezando cada tabla. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado.

Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estándar que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Denomine figuras a cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, etc.). No envíe reproducciones fotográficas, incluya las imágenes y tablas en el formato electrónico como archivo JPG o TIFF, siempre con una resolución mínima de 300 dpi. Las letras, números y símbolos deben verse claros y nítidos en toda la superficie de la fotografía; y tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los símbolos, flechas o letras empleadas para identificar imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener tamaño y contraste suficiente para ser distinguidos de su entorno. Cite cada figura en el texto en orden consecutivo. Si una figura es reproducción de material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor o editor para reproducirla en su trabajo. La publicación de ilustraciones en color debe ser consultada con la Dirección de la revista y será de costo del autor. La suma total de figuras y tablas no debe exceder la cantidad de 5.

3.11 Unidades de medida

Emplee las unidades correspondientes al sistema métrico decimal (*Annals of Internal Medicine* 1979;90:98-9). Recuerde que en español las cifras decimales deben ser separadas con coma y por convención los miles y los múltiplos de mil se indican con un espacio en lugar de punto.

3.12 Apartados

Deben ser solicitados por escrito, después de recibir la comunicación oficial de aceptación y programación definitiva del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor directamente en la imprenta.

3.13 Autores

En la nómina de autores sólo deben figurar las personas que hubiesen participado de manera suficiente en el trabajo, y, por lo tanto, pueden ser hechas públicamente responsables de su contenido. La autoría debe limitarse a quienes contribuyen efectivamente en el estudio: a) Diseño del estudio; b) Recolección de datos y/o pacientes; c) Análisis de Resultados; d) Redacción del manuscrito; e) Evaluación estadística.

Otros (especificar). Señalar la contribución de cada autor según se detalla en la Carta Compromiso.

Los autores deben ser profesionales correctamente identificados con su nombre, apellido e inicial del segundo apellido; especialidad, subespecialidad e Institución a la que pertenece. En el caso de estudiantes de pregrado, pueden participar como autores, excluyendo específicamente la calidad de autor de contacto.

Identificar al autor con nombre, inicial del segundo nombre (opcional) y primer apellido. Si el autor tiene un identificador ORCID, se ruega incluirlo en su identificación para efectos de normalización en los motores de búsqueda.

3.14 Reconocimiento de contribuciones que no alcanzan autoría

En un lugar apropiado en el artículo (en la página del título, como nota al pie de la página o apéndice del texto según los requisitos de cada revista) deberán especificarse una o más declaraciones: a) contribuciones reconocidas que no justifican autoría; b) reconocimiento de ayuda técnica; c) reconocimientos de apoyo material y financiero, y d) relaciones financieras que pueden constituir conflicto de interés. El apoyo financiero o material de cualquier fuente deberá especificarse. Si el trabajo es aceptado también se debe incluir otras relaciones financieras que signifiquen conflicto de intereses, pero inicialmente éstas deberán ser señaladas en la carta adjunta.

4. ACTUALIDADES

Este tipo de artículo en general es solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Es escrito por expertos reconocidos en el tema, y contiene una visión general del problema, los aspectos más recientemente descritos, la experiencia personal del (de los) Autor (es), y una propuesta sobre el futuro del conocimiento sobre el tema tratado, desde un punto de vista clínico y/o experimental.

5. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Los artículos de revisión resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico basado en una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Debido a que los resultados de los estudios individuales de investigación pueden verse afectados por muchos factores, combinar los resultados de diferentes estudios sobre el mismo tema pueden ser de utilidad para llegar a conclusiones acerca de la evidencia científica para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad específica.

Entre sus características deben incluir un Resumen estructurado que contenga los principales aspectos examinados (límite 250 palabras), describir las fuentes de las cuales los autores han extraído la información, y describir la metodología empleada para la búsqueda y selección de los artículos en que basan la revisión. El número máximo de palabras es de 3500 y el máximo de citas bibliográficas es de 50

6. CARTAS AL EDITOR

Las cartas al editor ofrecen una manera para que los lectores de la revista expresen sus comentarios, preguntas o críticas sobre artículos publicados. Los reportes de investigación breves y reportes de casos también pueden ser publicados como cartas al editor. Esta sección habitualmente ocupa páginas numeradas de la revista, por lo cual dichas comunicaciones son registradas en los índices bibliográficos y pueden ser utilizadas, en caso necesario, como referencias bibliográficas. Su extensión no debe ser mayor a 2 páginas, 1 figura o tabla, no contener más de cinco referencias y debe incluir un título o encabezado que permita su identificación.

ENVÍO DE ARTÍCULO PARA PUBLICACIÓN

Carta Compromiso

De acuerdo al Reglamento de Publicaciones de Andes Pediátrica/Revista Chilena de Pediatría, envío a usted el artículo titulado:

para ser considerado para su publicación en esa Revista científica, señalando lo siguiente:

1. Es un artículo original, con temas de investigación clínica o experimental, salud pública, medicina social o bioética, que cumple íntegramente con los REQUISITOS UNIFORMES PARA LAS PUBLICACIONES ENVIADAS A REVISTAS BIOMÉDICAS del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, reproducidas en detalle en la Revista Chilena de Pediatría, 1999; vol. 70 (2):145-61.
2. Es un artículo inédito, que no ha sido enviado a revisión y no se encuentra publicado, parcial ni totalmente, en ninguna otra revista científica nacional o extranjera.
3. No existen compromisos ni obligaciones financieras con organismo estatal o privado de ningún tipo que puedan afectar el contenido, los resultados y las conclusiones de la presente publicación. En caso de existir fuentes de financiamiento o compromisos financieros de alguna índole, estas se detallan en carta adjunta.
4. Señale su contribución al trabajo presentado, identificando con la letra correspondiente junto a su nombre para las siguientes categorías: a. Diseño del estudio. b. Recolección de datos y/o pacientes. c. Análisis de Resultados. d. Redacción del manuscrito. e. Evaluación estadística. f. Otros (especificar).

Nombre y firma de los autores que certifican la aprobación final al trabajo. Indicar autor responsable y dirección para correspondencia, indicando expresamente si acepta que su correo electrónico sea mencionado en la publicación:

Nombre y Apellidos	Contribución (complete según punto 4)	Firma autor

Dirección autor responsable: _____

Teléfono: _____ **Correo electrónico:** _____

Confidencial: Señale en esta área los eventuales conflictos de intereses en relación a posibles árbitros del presente trabajo:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

TABLA RESUMEN REVISIÓN EDITORIAL EDITORIAL REVIEW SUMMARY TABLE		
	DECLARADO Declared	NO CORRESPONDE Not Applicable
COMITÉ DE ÉTICA Ethics Approval		
FINANCIAMIENTO Financial Disclosure		
CONFLICTO DE INTERÉS Conflict of Interest		
ESTUDIOS ANIMALES Animal Care Committee		

Nombre artículo: _____
(Article Title)

Nombre y firma del autor de correspondencia: _____
(Name and signature corresponding author)

Instrucciones para completar la tabla por parte de los autores:

Cada Autor responsable (Corresponding author) debe completar la tabla, seleccionando las siguientes opciones para cada fila:

FILA 1. COMITÉ DE ÉTICA

- a. **Declarado/Declared.** Se adjunta carta de aprobación por Comité de Ética local, regional o Institucional (obligatorio en toda investigación que involucre a seres humanos). La carta de aprobación debe hacer mención específica a la existencia de Consentimiento/Asentimiento informado.

En los casos que el manuscrito considere fotografías de pacientes, se requiere el envío de la carta-autorización al respecto por parte de los padres o tutores de los pacientes.

- b. **No corresponde/Not applicable.** El estudio no requiere aprobación por Comité de Ética.

FILA 2. FINANCIAMIENTO

- a. **Declarado/Declared.** Todas las fuentes de financiamiento han sido declaradas en la página principal del manuscrito.
- b. **No corresponde/Not applicable.** El estudio no cuenta con financiamiento por parte de ninguna compañía o empresa, así como tampoco con fondos concursables.

FILA 3. CONFLICTO DE INTERÉS

- a. **Declarado/Declared.** Se han declarado en detalle los conflictos de interés de carácter económico, contractual, ético u otro, en la página principal del manuscrito.
- b. **No corresponde/Not applicable.** No existen conflicto de interés en este manuscrito de carácter económico, contractual, ético u otro.

FILA 4. ESTUDIOS ANIMALES

- a. **Declarado/Declared.** Se adjunta carta de aprobación para la experimentación con animales de parte del Comité de Ética local, regional o institucional.
- b. **No corresponde/Not applicable.** No existen experimentos en animales en este manuscrito.

ABREVIATURAS PARA UNIDADES DE MEDIDA

La siguiente lista indica las abreviaturas o símbolos de uso internacional que representan las unidades de medidas empleadas con mayor frecuencia en los trabajos publicados por la revista. Los autores deben utilizar estas abreviaturas o símbolos en el texto, tablas y figuras de los trabajos que envían a la Revista Chilena de Pediatría para su publicación.

TERMINOLOGÍA	Abreviatura o símbolo correcto	Abreviaturas alternativas que no deben usarse (incorrectas)
cuentas por minuto	cpm	CPM
cuentas por segundo	cps	CPS
curie	Ci	
grados celsius	°C	
desintegraciones por minuto	dpm	DPM
desintegraciones por segundo	dps	DPS
equivalente	Eq	
gramo	g	gr
hora	h	hr
unidad internacional	IU	
kilogramo	kg	Kg
litro	l	Lt
metro	m	mt
minuto	min	
molar	M	
mole	mol	
osmol	osmol	
revoluciones por minuto	rpm	RPM
segundo	s	seg
kilo-(prefijo)	k	
deci-(prefijo)	d	
centi-(prefijo)	c	
mili-(prefijo)	ml	
micro-(prefijo)	μ	
nano-(prefijo)	n	
pico-(prefijo)	p	
promedio (término estadístico)	x	
no significativo (estadístico)	NS	
número de observaciones (estadístico)	n	N°
probabilidad (estadístico)	p	P

Nótese que a ninguna abreviatura o símbolo se le agrega “s” para indicar plural.

Una lista más completa de abreviaturas o símbolos de uso común en biología y medicina aparece publicada en *Annals of Internal Medicine* 1979; 90: 98-99.

Referencias

1. *International Committee of Medical Journal Editors*. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *JAMA* 1997; 277: 927-934.
2. Requisitos uniformes para las publicaciones enviadas a revistas biomédicas. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-161.



**LA SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA
TIENE MUCHO QUE DECIR...**



**...SÍGUENOS EN
FACEBOOK E INSTAGRAM
Y ACÉRCATE A
CONTENIDOS DE INTERÉS
E INFORMACIÓN VIGENTE.**

**f Sociedad Chilena de Pediatría
Ya somos más de 82.000!**

f Diario Mi Hijo

Estamos llegando a más de 32.000 padres y madres!

@sociedadchilenadepediatra
Somos nuevos, pero ya tenemos 24.000 seguidores!

@sochipe

Estamos cerca de superar los 7.000!



76% MÁS HIDRATACIÓN* ALIVIO INMEDIATO

NUEVA

CERAMIDAS



UREA 5%
FNH**

LA CREMA QUE VA
MÁS ALLÁ DE LAS
CERAMIDAS



*Después de 10 días de uso regular, comprobado por corneometría en estudio doble ciego realizado a 33 personas.