

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Indexada en Medline/PubMed desde 2014

Volumen 91, Nº 6 Noviembre - Diciembre 2020

ISSN: 0370-4106 / www.scielo.cl

- **857 EDITORIAL / EDITORIAL**
 - Pandemia por COVID-19: proyección de impacto en la seguridad alimentaria de niños, niñas y adolescentes.
- **860 ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW**
 - Miocardiopatía dilatada en el niño.
- **867 ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES**
 - Reintervención Quirúrgica No Programada: un análisis de calidad de la atención.
 - Caracterización de recién nacidos a término con deshidratación hipernatrémica.
 - Variación estacional de 25-hidroxi-vitamina D3, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina en niños escolares.
 - Prevalencia de Hipertensión Arterial en una unidad de cuidados intensivos neonatales.
 - Una nueva mirada a los determinantes del peso infantil en la primera infancia.
 - Inmunodeficiencia Combinada Severa, reporte de pacientes chilenos diagnosticados durante el período 1999-2020.
 - Evaluación del Compromiso Cardiovascular en niños en diálisis mediante el Índice de Masa Ventricular Izquierdo.
 - Dimorfismo sexual de la leptina, resistencia a la insulina y composición corporal en prepúberes normopeso.
- **930 CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES**
 - Miositis orbitaria, una causa de oftalmoplejía dolorosa en pediatría.
 - Apendicitis aguda perforada con diagnóstico prequirúrgico y hernia inguinal bilateral en recién nacido de pretérmino.
 - Encefalopatía necrotizante aguda asociada a influenza A.
 - Absceso de Brodie, una patología de difícil diagnóstico.
- **953 ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES**
 - Craneosinostosis, una perspectiva pediátrica.
 - El niño con estridor persistente.
 - Impacto en la calidad de vida de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.
- **982 RECOMENDACIÓN DE RAMA / BRANCH RECOMMENDATION**
 - Recomendación para la sospecha, manejo y seguimiento del compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Pediatría asociado a COVID-19 (PIMS-TC).
- **991 CARTAS AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR**
- **1001 VOLUMEN 91, AÑO 2020 / VOLUME 91, YEAR 2020**
 - Índice de autores
 - Índice de revisores
 - Índice de materias

¡Porque una BUENA ABSORCIÓN del ZINC es clave para su EFECTIVIDAD!

Beez[®]
ZINC BISGLICINATO

ZincRestricciones



Beez[®] de Laboratorio Pasteur. Suplemento de ZINC quelato (como Zinc Bisglicinato), que favorece una mejor absorción del Zinc, con o sin comidas. Único disponible en farmacias.



Zinc Bisglicinato
(Zinc y 2 moléculas del aminoácido glicina)



Beez[®]Gotas: 10 mg/ ml x 30 ml - Beez[®]Comprimidos: 10 mg y 15 mg x 30 comprimidos

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 91, Nº 6 Noviembre - Diciembre 2020

ISSN: 0370-4106 / www.scielo.cl

SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA se proyecta por sobre nuestra Cordillera...
ANDES PEDIATRICA / REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA.

A partir enero 2021
Versión impresa ISSN 2452-6045 • Versión en línea ISSN 2452-6053

1922

Publicación oficial de la
Sociedad Chilena de Pediatría

Publicada desde 1930

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA, 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 0370-4106 (versión escrita), ISSN 0717-6228 (versión electrónica).

Encuéntrenos en:



SOCHIPE



SciELO Chile



PubMed

Representante Legal: Teresa Alarcón O.
Eduardo Castillo Velasco 1838, Ñuñoa, Casilla 593-11
Tels. (56-2) 22371598 – 22379757, Santiago, Chile
www.sochipe.cl

-
- | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|---|------|--------|
| <input type="checkbox"/> | Valor Anual de suscripción nacional | : | \$ | 90.000 |
| | Número único año 2016 | : | \$ | 15.400 |
| | Número único año 2015 | : | \$ | 14.600 |
| | Número único otros años | : | \$ | 11.000 |
| <input type="checkbox"/> | Becados y profesionales de la salud | : | \$ | 53.000 |
| <input type="checkbox"/> | International subscription rates | | | |
| | Air mail Americas | : | US\$ | 250 |
| | Air mail other regions | : | US\$ | 300 |

Venta de publicidad:
Sociedad Chilena de Pediatría

Revista Chilena de Pediatría
Sitio Web: www.revistachilenadepediatria.cl
E-mail: revistachilenadepediatria@gmail.com / revista@sochipe.cl

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

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
*Profesor 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*

Eduardo Hebel Weiss
*Profesor Asociado, Departamento de Pediatría y
Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad
de la Frontera, Temuco, 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 2019-2020

Presidenta

Teresa Alarcón O.

Vicepresidente

Rossana Faúndez H.

Secretario General

Thelma Suau C.

Tesorero

Jorge Carrasco V.

Secretaría de Actas y Reglamentos

Claudia Sagredo B.

Past President

Humberto Soriano B.

Director

Leonor Schenone

Director

Jorge Fabres B.

Director

Ricardo Pinto M.

Director

Marcela González P.

Representante de Ramas y Comités

Marcela Godoy P.

Secretaría de Socios

Ricardo Pinto M.

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:

Evelyn Born M.

Antofagasta:

Pietro Petroboni F.

El Loa:

Claudia Cortés

Atacama:

Yohana Rincón

La Serena:

José Luis Zúñiga

Valparaíso:

Claudio Cisterna

Aconcagua:

Elizabeth Correa S.

Zona Sur:

O'Higgins:

Carlos Orellana C.

Maule:

Ruth Muñoz E.

Ñuble:

Juan Infante M.

Concepción:

Carolina Gajardo

Bío-Bío:

Pamela Navarrete C.

Araucanía:

Paulina Venegas N.

Los Lagos:

Marcela González

Los Ríos:

Claudia Bertrán

Aysén:

Marco Reyes M.

Punta Arenas:

Alberto Martínez P.

Presidentes de Ramas

Adolescencia

Francisco Funes

Anatomía Patológica

Luis Velozo P.

Atención Primaria

Inés Guerrero M.

Broncopulmonar

Angélica Palominos

Cardiología Infantil

Carlos Fernández

Dermatología

María Angélica Macías E.

Endocrinología y Diabetes

Patricia Lacourt

Gastroenterología

Marcela Godoy

Genética

Pablo Alarcón

Ginecología

María Rosa Olguí D.

Hematología-Oncología

Pamela Zúñiga

Infectología

Leonor Jofré M.

Intensivo Pediátrico

Cristian Scheu

Nefrología

María Luisa Ceballos O.

Neonatología

María Soledad Úrzua

Neurología

Claudia Amarales

Nutrición

Ximena Vásquez

Oftalmología

Pablo Altschawer K.

Pediatría Ambulatoria

René Soto W.

Pediatría Hospitalaria

Gonzalo Menchaca O.

Reumatología pediátrica

Liliana Schlesinger F.

Salud Mental

Nereyda Concha C.

Presidentes de Comités

Becados

Diego Zepeda

Cultura y Arte

Pamela Jofré

Deglución

Teresa Alarcón O.

Emergencias Pediátricas

Ida Concha M.

Ética

Inés Araneda A.

Hepatología

Alfredo Peña

Lactancia Materna

Verónica Valdés

Medicina del Deporte

Paulo Valderrama

Medios y Salud Infantojuvenil

Valeria Rojas O.

NANEAS

José Urrea

Parasitología

Isabel Noemi H.

Pediatría Social

Iván Silva

PINDA

Julia Palma B.

Salud Ambiental Infantil

Sandra Cortés

Seguimiento RN alto riesgo

Ivonne Dapremont

Seguridad Niño Pasajero

Sergio Rendich

SIDA

Elba Wu H.

EDITORIAL / EDITORIAL

- Pandemia por COVID-19: proyección de impacto en la seguridad alimentaria de niños, niñas y adolescentes.**
 COVID-19 pandemic: impact on food security of children and adolescents.
Mario Vildoso Fernández, Lorena Rodríguez Osias, Gerardo Weisstaub 857

ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW

- Miocardopatía dilatada en el niño.**
 Dilated cardiomyopathy in children.
Gonzalo Urcelay 860

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Reintervención Quirúrgica No Programada: un análisis de calidad de la atención.**
 Unplanned Return to the Operating Room: an analysis of the quality of the health care.
Germán Muranda, Eduardo Focacci, José Menac Sandra Montedonico 867

- Caracterización de recién nacidos a término con deshidratación hipernatrémica.**
 Characterization of full term newborns with hypernatremic dehydration.
Del Castillo C. Gabriel, Suares A. Diana, Granja A. María, Oviedo E. Bibiana, Urbano U. Jhuranny, Cabrera B. Nancy 874

- Variación estacional de 25-hidroxi-vitamina D3, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina en niños escolares.**
 Seasonal variations in 25-hydroxy vitamin D3, parathormone and alkaline phosphatase in school-aged children.
Gonzalo Domínguez-Menéndez, Helena Poggi, Rosario Moore, Ivonne D'Apremont, Mónica Arancibia, Hernán García, Dafne Segall, Fidel Allende, Sandra Solari, Alejandro Martínez-Aguayo 881

- Prevalencia de Hipertensión Arterial en una unidad de cuidados intensivos neonatales.**
 Prevalence of Arterial Hypertension in a neonatal intensive care unit.
Alejandro Balestracci, Marina Andrea Capone, Ismael Toledo, Sebastián Sticotti 891

- Una nueva mirada a los determinantes del peso infantil en la primera infancia.**
 A new examination of the determinants of weight in early childhood.
Viviana Salinas, Jael Goldsmith Weil 899

- Inmunodeficiencia Combinada Severa, reporte de pacientes chilenos diagnosticados durante el período 1999-2020.**
 Severe combined immunodeficiency, report of Chilean patients diagnosed during the 1999-2020 period.
Rodrigo Hoyos-Bachilloglu, Jorge Rojas, Arturo Borzutzky, Pamela Hernández, Ana María Vinet, Paula Bustos, Fabiola Fernández, Macarena Lagos, Alexis Strickler, María Angélica Marinovic, Cristina Casado, María Cecilia Poli, Alejandra King 908

- Evaluación del Compromiso Cardiovascular en niños en diálisis mediante el Índice de Masa Ventricular Izquierdo.**
 Left Ventricular Mass Index and Cardiovascular Compromise in children on dialysis.
Carolina Sugg H., Francisco Cano Sch. 917

- Dimorfismo sexual de la leptina, resistencia a la insulina y composición corporal en prepúberes normopeso.**
 Leptin sexual dimorphism, insulin resistance, and body composition in normal weight prepubescent.
Jenny Vitery R., Guillermo Ortega, Blanca C. Salazar C. 924

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- Miositis orbitaria, una causa de oftalmoplejía dolorosa en pediatría.**
 Orbital myositis, a cause of pediatric painful ophthalmoplegia.
Luisa María Parra-Rodas, Elizabeth Parra-Rodas, María José Jiménez-Villegas, Yulieth Cartagena-Agudelo, Dagoberto Cabrera-Hemer 930

- Apendicitis aguda perforada con diagnóstico prequirúrgico y hernia inguinal bilateral en recién nacido de pretérmino.**
 Acute perforated appendicitis with pre-surgical diagnosis and bilateral inguinal hernia in preterm infants.
Hernán Villalón U., Angélica B. Patiño, Carolina Pérez S., Stefan Hosiasson S., Mauricio Pinto C., Patricio Varela 936

Encefalopatía necrotizante aguda asociada a influenza A. Influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy. <i>Elizabeth Muñoz-Osores, Natali Sánchez Ortiz, Max Andresen Vásquez, Daniela Ávila-Smirnow, Patricio Valle Muñoz, José Barriga Gonzaga</i>	SciELO SochiPe PubMed	941
Absceso de Brodie, una patología de difícil diagnóstico. Brodie's abscess, a pathology difficult to diagnose. <i>Isadora Silva C., María Jesús Figueroa G., Ismael Cañete C., Felipe Hodgson O., Alejandro Gündel P.</i>	SciELO SochiPe PubMed	947
ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES		
Craneosinostosis, una perspectiva pediátrica. Craniosynostosis, a pediatric perspective. <i>José Pablo Fernández V., Gabriela Chica H., Andrés Goycoolea R.</i>	SciELO SochiPe PubMed	953
El niño con estridor persistente. The child with persistent stridor. <i>Andrés Alvo</i>	SciELO SochiPe PubMed	961
Impacto en la calidad de vida de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Impact on the quality of life of adolescents with diabetes mellitus type 1. <i>Francisca Lizama Fuentes, Sergio Ormeño Rojas, Francisca Mourguiart Liberona, Joaquín Fuentes Cammell, Fanny López-Alegría</i>	SciELO SochiPe PubMed	968
RECOMENDACIÓN DE RAMA / BRANCH RECOMMENDATION		
Recomendación para la sospecha, manejo y seguimiento del compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Pediatría asociado a COVID-19 (PIMS-TC). Recommendation for the recognition, management and follow up of cardiovascular compromise in patients with Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 (PIMS-CT). <i>Patricia Álvarez Z., Guillermo Larios G., Lida Toro R., Valeria Acevedo A., Francisca Arancibia G., Luis Cárdenas M., Carlos Fernández C.</i>	SciELO SochiPe PubMed	982
CARTAS AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR		
Intervalos de confianza: Aclaraciones e interpretaciones en el ámbito de salud. Confidence intervals: Clarifications and interpretations in the field of health. <i>José Ventura-León, Pablo D. Valencia</i>	SciELO SochiPe PubMed	991
La medicina hecha palabras: comentarios sobre el apóstol cubano José Martí. Medicine made into words: comments on the Cuban apostle José Martí. <i>Oswaldo Hernández González, Inaldys Zaragoza Viera</i>	SciELO SochiPe PubMed	993
La inferencia bayesiana como replicación y cuantificación en la investigación clínica. Bayesian inference as replication and quantification in clinical research. <i>Cristian Antony Ramos-Vera</i>	SciELO SochiPe PubMed	995
Compromiso renal agudo en COVID-19. Acute kidney injury in COVID-19. <i>Felipe Cavagnaro SM.</i>	SciELO SochiPe PubMed	997
Antibióticos en neonatología. Antibiotics in neonatology. <i>Alejandra Sandoval Carmona</i>	SciELO SochiPe PubMed	999
COVID-19, cuarentena, intensidad del ejercicio y niños. COVID-19, quarantine, exercise intensity and children. <i>Viroj Wiwanitkit</i>	SciELO SochiPe PubMed	1000
Comentarios a Carta al Editor de autor Iván Rodríguez-Núñez. Comments to Letter to the Editor Author Iván Rodríguez-Núñez	SciELO SochiPe PubMed	1000
VOLUMEN 91, AÑO 2020 / VOLUME 91, YEAR 2020		
Índice de autores		1001
Índice de revisores		1005
Índice de materias		1007
Reglamento de Publicaciones		1011

Pandemia por COVID-19: proyección de impacto en la seguridad alimentaria de niños, niñas y adolescentes

COVID-19 pandemic: impact on food security of children and adolescents

Mario Vildoso Fernández^a, Lorena Rodríguez Osia^b, Gerardo Weisstaub^c

^aHospital Padre Hurtado. Santiago, Chile

^bEscuela de Salud Pública. Facultad de Medicina.
Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos,
Universidad de Chile. Santiago, Chile



La nueva cepa de coronavirus ha infectado a más de 15 millones de personas en el mundo, 30 mil de las cuales son menores de edad chilenos¹. Para proyectar el impacto posible de la pandemia en la alimentación de la población infantojuvenil en un país con el grado de inequidad como el nuestro^{2,3} se debe considerar el contexto en el que ésta ha ocurrido. Desde hace años que los niños, niñas y jóvenes de los sectores más pobres de la población, concentran la mayor prevalencia de problemas asociados a la alimentación y nutrición⁴. La pandemia además se instala en pleno desarrollo de la crisis social iniciada en octubre del 2019, lo que agrava su efecto sanitario, económico y alimentario, especialmente en la población más vulnerable⁵. Todavía es demasiado pronto para conocer en detalle el impacto del COVID-19 en la economía, ya que depende de muchas cosas que aún no sabemos (ej: cuánto durará la pandemia, que otras políticas públicas se pondrán en práctica para responder a la crisis). Lo que es muy probable, es que la recesión económica generada a nivel mundial tenga un mayor efecto en las economías en desarrollo. En estos contextos, una desaceleración en la economía puede agravar la inseguridad alimentaria existente.

En la Cumbre Mundial sobre la Alimentación (1996), los países acordaron que “Existe seguridad alimentaria cuando todas las personas tienen en todo momento acceso físico, social y económico a suficientes alimentos inocuos y nutritivos para satisfacer sus necesidades alimenticias y sus preferencias en cuanto a los alimentos a fin de llevar una vida activa y sana”. En contraposición, el concepto de inseguridad alimentaria se refiere a la falta de uno o más de los elementos mencionados⁶. Para medir esta condición, el proyecto “Voices of the Hungry” desarrolló una Escala de Experiencia de Inseguridad Alimentaria (FIES por su sigla en inglés), que permite conocer la percepción a nivel individual y del hogar en una graduación que va desde la preocupación por tener o no tener alimentos, la calidad de los alimentos (saludables o no) y la escasez de alimentos en distinto grado, llegando hasta el sentir hambre (figura 1). Esta escala se aplica en más de 140 países del mundo, Chile entre ellos, y permite realizar comparaciones, planificar acciones y darles seguimiento y evaluación⁷.

Correspondencia:
Mario Vildoso Fernández
mariovildoso@gmail.com



Figura 1. Grado de inseguridad alimentaria. Adaptado de "Métodos para la estimación de índices comparables de prevalencia de la inseguridad alimentaria experimentada por adultos en todo el mundo, FAO 2016".

La encuesta CASEN incluye un módulo sobre seguridad alimentaria, en el que se pregunta si durante los últimos 12 meses en algún momento: a) ¿Usted u otra persona en su hogar se preocupó por no tener suficientes alimentos para comer por falta de dinero u otros recursos? b) ¿Alguna vez usted u otra persona en su hogar no pudo comer alimentos saludables y nutritivos por falta de dinero u otros recursos? c) Pensando en los últimos 12 meses, ¿alguna vez usted u otra persona en su hogar comió poca variedad de alimentos por falta de dinero u otros recursos? d) ¿Alguna vez usted u otra persona en su hogar tuvo que dejar de desayunar, almorzar, tomar once o cenar porque no había suficiente dinero u otros recursos para obtener alimentos? e) ¿Alguna vez usted u otra persona en su hogar comió menos de lo que pensaba que debía comer por falta de dinero u otros recursos? f) Pensando en los últimos 12 meses, ¿alguna vez su hogar se quedó sin alimentos por falta de dinero u otros recursos? g) ¿Alguna vez usted u otra persona en su hogar sintió hambre y no comió por falta de dinero u otros recursos para obtener alimentos? h) ¿Alguna vez usted u otra persona en su hogar dejó de comer todo un día por falta de dinero u otros recursos?⁸.

A 10 años de la meta "Hambre cero" de los "Objetivos de Desarrollo Sostenible" de las Naciones Unidas⁹, el panorama de la inseguridad alimentaria en América Latina y el Caribe no es auspicioso, mostrando un notorio aumento de la inseguridad alimentaria moderada/grave y grave desde 26% y 7% en el trienio 2014-16 a 31,7% y 9,4% en el período 2017-19¹⁰.

Aunque el problema en Chile es de menor magnitud, según la Encuesta CASEN 2017 el 13,1% de los hogares en Chile presentan inseguridad alimentaria moderada/grave. Estas cifras empeoran significativamente si se consideran los hogares pobres (32,2%), cuando la mujer es la jefa de hogar (16,3%), cuando el jefe de hogar está desocupado (30,4%), cuando alguno de sus integrantes presenta discapacidad (17,7%) y en hogares con niñas, niños y adolescentes (15,6%), en parti-

cular si padecen de desnutrición (18,5%). Cuando se consulta por la percepción de baja disponibilidad de alimentos responden afirmativamente el 16,8% de los hogares pertenecientes a etnias y el 20,4% de aquellos formados por inmigrantes. La misma encuesta revela que 600.000 hogares (3,4%) sufren inseguridad alimentaria grave⁸.

Considerando esta situación en nuestro país, es dable prever que la pandemia podría agravar la inseguridad alimentaria por lo que es indispensable tomar medidas nacionales y locales, especialmente dirigidas a los niños, niñas y adolescentes, y a la población más vulnerable. Preliminares datos de la Encuesta Social Covid-19 del Ministerio de Desarrollo Social realizada durante julio de 2020 muestran que casi 60% de los hogares declara haber disminuido sus ingresos, siendo más compleja la situación de los hogares liderados por mujeres y con presencia de niños, niñas y adolescentes; 54% dice haber disminuido sus gastos en alimentos y 19,4% está enfrentando problemas de inseguridad alimentaria moderada/grave¹¹.

Existe información también de otros países que muestran que durante la pandemia aumenta la inseguridad alimentaria. En el área metropolitana de la Provincia de Buenos Aires (Argentina) el porcentaje de hogares con niñas/os y adolescentes en los que se redujo el acceso de alimentos durante la cuarentena por problemas económicos aumentó del 26% al 30%. El incremento fue aún más evidente al analizar los casos en que se detectó inseguridad alimentaria grave, situaciones de "hambre" por falta de alimentos, que aumentó del 6,5% al 15% en aquellos hogares con niños, niñas o adolescentes¹².

El fortalecimiento de los programas de asistencia alimentaria y nutricional existentes en Chile desde hace más de 50 años, parece una medida obvia y fácil de realizar, puesto que la logística para ello está implementada y existen las instituciones a cargo que pueden ejecutarla. Pero estas medidas, deben ser complementadas con otras que les permitan a las familias

evitar situaciones de inseguridad alimentaria tanto en la disponibilidad como en el acceso a una cantidad suficiente de alimentos de alta calidad nutricional, por ejemplo, con apoyo económico familiar, privilegiando el comercio en ferias libres, y potenciando cadenas cortas de comercialización y la organización comunitaria local en comedores y ollas comunes.

El riesgo que reaparezca la desnutrición en algunos grupos y que paradójicamente aumente la obesidad en otros, generando una doble carga de enfermedad¹³, es una realidad que se debe tener presente y que debe ser abordada con políticas y programas públicos y sociales.

Incorporar el derecho a la alimentación en la nueva

constitución contribuirá a que el Estado cumpla con la *“garantía de que los individuos, las familias y la comunidad en su conjunto, accedan en todo momento a suficientes alimentos inocuos y nutritivos, principalmente producidos en el país en condiciones de competitividad, sostenibilidad y equidad, para que su consumo y utilización biológica les procure una óptima nutrición, una vida sana y socialmente productiva, con respeto a la diversidad cultural y preferencias de los consumidores”*¹⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Cifras Oficiales COVID-19. MINSAL (acceso agosto 2020 <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>)
2. Sánchez H, Albala C. Inequalities in health. Adult mortality in communities of Metropolitan Santiago. *Rev Med Chile* 2004;132: 454-60.
3. Gallardo K, Varas L, Gallardo M. Inequality of opportunity in health: evidence from Chile. *Rev Saude Publica*. 2017; 4; 51:110. doi: 10.11606/S1518-
4. Núñez A, Manzano CA, Chi C. Health outcomes, utilization, and equity in Chile: an evolution from 1990 to 2015 and the effects of the last health reform. *Public Health*. 2020; 178:38-48. doi: 10.1016/j.puhe.2019.08.017.
5. Artaza Barrios O, Méndez CA. Crisis social y política en Chile: la demanda por acceso y cobertura universal de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e16. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.16>.
6. FAO. Cumbre Mundial de la Alimentación 1996 (acceso agosto 2020 http://www.fao.org/wfs/index_es.htm).
7. FAO. Métodos para la estimación de índices comparables de prevalencia de la inseguridad alimentaria experimentada por adultos en todo el mundo 2016 (<http://www.fao.org/3/b-i4830s.pdf>)
8. Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Encuesta CASEN 2017. Inseguridad Alimentaria (acceso en agosto de 2020 http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen-multidimensional/casen/casen_2017.php)
9. Objetivos de Desarrollo Sostenible: Hambre Cero (acceso agosto 2020 (<https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/hunger/>)).
10. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2020. The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. Transforming food systems for affordable healthy diets. Rome, FAO (acceso agosto 2020 <https://doi.org/10.4060/ca9692en>).
11. Encuesta Social Covid-19. Ministerio de Desarrollo Social (acceso septiembre 2020 http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/layout/doc/covid/RESUMEN_Encuesta_Social_Covid-19_03.09.2020.pdf).
12. Tuñón I, Sánchez ME. Las infancias en tiempos de cuarentena. Observatorio de la Deuda Social Argentina Universidad Católica Argentina. Mayo 2020 (acceso en agosto de 2020 http://wadmin.uca.edu.ar/public/ckeditor/Observatorio%20Deuda%20Social/Presentaciones/2020/2020_OBSERVATORIO_EDSA%20COVID19_INFANCIA-V.pdf).
13. Atalah E, Amigo H, Bustos P. Does Chile's nutritional situation constitute a double burden? *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (suppl): 1623S-7S.
14. FAO. Ley Marco Derecho a la Alimentación, Seguridad y Soberanía Alimentaria. XVIII Asamblea Ordinaria del Parlamento Latinoamericano 30 de noviembre al 1 de diciembre de 2012. (<http://www.fao.org/3/a-au351s.pdf>).

Miocardopatía dilatada en el niño

Dilated cardiomyopathy in children

Gonzalo Urcelay^a

^aDivisión de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 6 de julio de 2020; Aceptado: 26 de julio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Es una enfermedad miocárdica que afecta la función sistólica ventricular, de etiología múltiple, y que en niños se presenta como causa importante de insuficiencia cardíaca. Existe poca claridad sobre factores pronóstico. El tratamiento está centrado en manejo de la insuficiencia cardíaca.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Revisión actualizada del tema, incorporando cambios en nomenclatura y clasificación. Aclaración de mecanismos fisiopatológicos con énfasis en etiologías. Se revisan determinantes de pronóstico. Enfoque terapéutico centrado en manejo de la insuficiencia cardíaca basado en evidencia actualizada y recomendaciones de expertos.

Resumen

Las miocardiopatías (MC) son enfermedades del músculo cardíaco infrecuentes, con una incidencia anual de 1.1-1.2 casos por 100.000 niños. La miocardiopatía dilatada (MCD) es la principal forma, se caracteriza por dilatación ventricular y disfunción sistólica, y es causa importante de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las etiologías en niños son múltiples, siendo idiopáticas en el 50%-70%. En la evaluación de un niño con MCD es fundamental descartar causas secundarias potencialmente reversibles. El ecocardiograma es la principal herramienta diagnóstica: permite establecer el fenotipo cardíaco, grado de compromiso funcional, y la evolución y respuesta al tratamiento médico. El pronóstico es limitado, siendo mejor en pacientes menores a 1 año al momento de presentación, post miocarditis, o con menor grado de disfunción sistólica ventricular. En los primeros 2 años post presentación alrededor de 20% tienen normalización de la función ventricular; 40%-50% fallece o requiere un trasplante cardíaco (TC) en los primeros 5 años. El tratamiento médico se basa en recomendaciones de adultos, siendo la evidencia pediátrica muy limitada. El TC es la terapia definitiva en pacientes con ICC terminal, con excelentes resultados a corto y mediano plazo. Una proporción importante de pacientes requiere estabilización en lista de espera, incluyendo asistencia mecánica circulatoria como puente a trasplante. El objetivo de este artículo es actualizar la información disponible en etiología, mecanismos fisiopatológicos, factores pronósticos, y tratamiento de la MCD en niños.

Palabras clave:
Miocardiopatías;
Miocardiopatía
Dilatada;
Trasplante Cardíaco;
Insuficiencia Cardíaca

Correspondencia:
Gonzalo Urcelay
urcelay@med.puc.cl

Abstract

Pediatric cardiomyopathies are infrequent diseases of the cardiac muscle, with an annual incidence of 1.1 to 1.2 per 100,000 children. Dilated cardiomyopathy (DCM) is the predominant form, characterized by ventricular dilatation and systolic dysfunction. Etiologies are multiple, with at least 50%-70% of cases being idiopathic. When assessing a child with DCM, secondary potentially reversible causes must be ruled out. The main diagnostic tool is the echocardiogram which allows the identification of cardiac phenotype, to establish the degree of functional compromise, and response to medical therapy. Prognosis is limited but more favorable in infants younger than 1 year at the onset, post myocarditis, or with a lesser degree of ventricular dysfunction. At least 20% of patients may recover ventricular function in the first 2 years after the onset and 40%-50% may die or need heart transplant in the first 5 years. Medical therapy is mainly based on adult experience with limited scientific evidence in children. Heart transplant is the therapy of choice in patients with end-stage disease, with excellent short- and medium-term survival. A significant proportion of patients may require stabilization on the waiting list, including the use of mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. The purpose of this revision is to update the available information on etiology, physiopathological mechanisms, prognostic factors, and management of DCM in children.

Keywords:

Heart Diseases;
Dilated
Cardiomyopathy;
Heart Transplantation;
Heart Failure

Introducción

Las miocardiopatías (MC) son un grupo de enfermedades infrecuentes en Pediatría que afectan al miocardio y se manifiestan por alteración de la función sistólica y/o diastólica, que puede comprometer en forma aislada un ventrículo o ambos. Después de las cardiopatías congénitas, son la principal causa de insuficiencia cardíaca en niños, y se acompañan de importante morbilidad y mortalidad. Luego de la primera clasificación (1980), posteriores reclasificaciones han incorporado nuevas morfologías y avances en etiología¹⁻⁴. En la última (2019), la American Heart Association (AHA) adopta la clasificación basada en primer lugar en las características morfo-funcionales (fenotipo), y luego en las causas o subtipos (genéticas y no-genéticas)⁵ (tabla 1). Según diversos estudios poblacionales, el principal fenotipo es la miocardiopatía dilatada (MCD), que ocurre en hasta 50% del total, seguido por la miocardiopatía hipertrófica (MCH) en 35% a 50%, miocardiopatía no compactada (MCNC) en 5%, y miocardiopatía restrictiva (MCR) en 4%-5%^{5,6}. Existe además una categoría mixta, en la cual puede haber sobreposición de distintos fenotipos (ej., MCNC/MCH, MCNC/MCD)⁸.

El objetivo de este artículo es actualizar la información disponible en etiología, mecanismos fisiopatológicos, factores pronósticos, y tratamiento de la MCD en niños.

Miocardiopatía dilatada

La MCD es la principal forma de MC, y motivo predominante para requerir un trasplante cardíaco (TC),

tanto en niños como en adultos. Se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo (VI) asociado a disfunción sistólica, y grosor normal (o disminuido) de las paredes ventriculares. Es importante descartar una causa que pueda estar asociada a la dilatación y disfunción ventricular, como anatómica, con alteración de la pre o post carga (ej. insuficiencia mitral o coartación aórtica), o isquémica (ej. anomalías coronarias). Si el fenotipo morfo-funcional se mantiene luego de tratada la condición hemodinámica o anatómica, es posible concluir que se trata de una MCD⁹.

Epidemiología y etiología

La incidencia anual de las MC es de 1.1-1.2 casos por cada 100.000 niños desde recién nacidos hasta los 18 años⁵⁻⁷. La incidencia de MCD es de 0.57 casos por cada 100.000 niños, siendo mayor en hombres que en mujeres (0,66 vs 0,47 casos por 100.000), en raza negra (0,98 vs 0,46 casos por 100.000), y en lactantes en comparación con mayores de 1 año (4,4 vs 0,34 casos por 100.000)^{3,10}. En Chile no existen estudios poblacionales de MC pediátricas; sin embargo, de acuerdo a la experiencia reportada de TC en niños, el diagnóstico predominante fue la MCD¹¹.

Las causas de MCD pueden ser múltiples y se clasifican en primarias y secundarias (tabla 2). Las MCD primarias son principalmente idiopáticas o familiares-genéticas. Las MCD secundarias se caracterizan por tener una causa potencialmente tratable y por comprometer múltiples órganos y sistemas, no sólo el corazón. Por otro lado, para que una MCD sea clasificada como primaria es necesario haber descartado las causas secundarias¹².

El diagnóstico de MCD idiopática es por exclusión, y se estima que ocurre en el 50% a 70% de los casos, proporción que disminuye en la medida que algunas se reclasifican como familiares-genéticas; no existe una característica morfológica o funcional que permita diferenciar una forma idiopática de una familiar¹⁰. Tampoco existen diferencias en sobrevida en la población pediátrica entre ambas formas de MCD. La evaluación genética es importante en el estudio y clasificación de todas las MC en Pediatría, ya que 42%-50% de los casos puede tener un origen genético, entendido como la presencia de algún miembro familiar de primer grado afectado, o un test positivo en un panel genético^{9,13,14}.

La MCD familiar ocurre en 30% a 48% de los casos^{15,16}, con herencia de predominio autosómica dominante, existiendo también la forma autosómica recesiva, ligada a X, y mitocondrial⁶. Los genes causantes codifican 2 subgrupos de proteínas mayores: proteínas del citoesqueleto y del sarcómero¹⁷. Las proteínas del citoesqueleto identificadas incluyen distrofina, desmina, lamina A/C, δ -sarcoglican, β -sarcoglican, titina, metavinculina. En las proteínas sarcoméricas los mismos genes responsables de MCH pueden estar in-

volucrados, incluyendo cadena pesada de β -miosina, proteína C ligada a miosina, actina, α -tropomiosina, y troponina cardíaca T y C. Un nuevo grupo de genes sarcoméricos ha sido identificado, los que codifican proteínas del disco-Z, y de canales iónicos¹⁸. Las MCD asociadas a mutaciones sarcoméricas corresponden al 10%-20% de las MCD heredables, y tienen como resultado una incapacidad en la generación de fuerza del miocito. En general existe poca claridad sobre la interacción entre factores genéticos, ambientales, y otros potenciales modificadores en miocardiopatías pediátricas.

En pacientes con enfermedades neuromusculares las MC son causa de importante morbilidad y mortalidad. Especial importancia tienen las distrofias musculares de Duchenne (DMD) y Becker (DMB); la DMB es una miopatía de menor gravedad que la DMD, con mayores posibilidades de deambular después de la adolescencia. Un 60%-75% de pacientes con DMB desarrolla MCD a partir de los 20 años de edad, siendo la miocardiopatía la principal causa de muerte en estos pacientes¹⁹. Ambas afectan el gen de la distrofina ("distrofinopatías") que se encuentra en el brazo corto del cromosoma X; la herencia es de tipo recesiva ligado a X. El síndrome de Barth es una enfermedad que afecta las mitocondrias a través de un defecto en la cardiolipina. Se presenta típicamente en lactantes de sexo masculino con neutropenia, acidosis, insuficiencia cardíaca, y arritmias. Se produce por mutaciones en el gen tafazina y se asocia a diferentes MC, incluyendo MCD, MCH, y MCNC²⁰. El síndrome de Emery-Dreifuss es causado por una mutación en el gen LMNA (laminoapatía) y se presenta como miopatía asociado a MCD²⁰.

Las causas inflamatorias pueden ser infecciosas o no infecciosas, siendo estas últimas muy raras. En niños la miocarditis viral es la principal causa de MCD inflamatoria. Distintos virus pueden ser identificados como causa de miocarditis mediante PCR de genoma viral en sangre, secreciones respiratorias, o tejido miocárdico obtenido por biopsia; actualmente los virus más comúnmente relacionados a miocarditis son adenovirus, enterovirus, parvovirus, herpes virus 6, influenza A y B, varicela zoster, citomegalovirus, y virus Epstein-Barr. El diagnóstico de miocarditis requiere un estudio diagnóstico completo que incluya además de electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma, confirmación de inflamación y daño miocárdico, y poder atribuir la inflamación a supuesta infección viral. Esto requeriría la realización de una biopsia miocárdica, método no exento de riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, con además falsos negativos por inflamación regional. Actualmente como método alternativo se utiliza la resonancia magnética cardíaca, basada en los criterios de Lake Louise para miocarditis²¹. La identificación de partículas de virus median-

Tabla 1. Clasificación de las miocardiopatías (MC)

Fenotipo
Miocardiopatía dilatada (MCD)
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)
Miocardiopatía restrictiva (MCR)
Miocardiopatía arritmogénica (MCA)
No-clasificadas: Miocardiopatía no compactada (MCNC)
Subtipos
Genéticos y no genéticos

Tabla 2. Causas de miocardiopatía dilatada (MCD)

MCD primaria
Familiar/genética
Sarcoméricas
Enfermedades neuromusculares
Enfermedades mitocondriales
Laminopatías
MCD secundaria
Inflamatoria
Toxinas
Enfermedades metabólicas
Enfermedades nutricionales
Problemas cardíacos estructurales

MCD: miocardiopatía dilatada.

te PCR en sangre o secreciones respiratorias apoya la sospecha diagnóstica cuando el resto de la información clínica es concordante. Un examen complementario de utilidad es la elevación de troponina plasmática.

Otra causa a considerar de MCD es cardiotoxicidad en niños que sobreviven a tratamientos de cáncer, ya sea por uso de antraciclinas y/o radioterapia, especialmente a mayor dosis acumulativa y a menor edad²².

Fisiopatología

En MCD el daño miocárdico se acompaña de disfunción sistólica ventricular, dilatación de las cavidades cardíacas, remodelamiento cardíaco, y frecuentemente insuficiencia mitral. A diferencia de adultos, en niños puede existir además compromiso biventricular⁵. Los cambios hemodinámicos van asociados a activación del sistema neurohormonal (sistema nervioso simpático y vía renina-angiotensina-aldosterona) como mecanismo adaptativo. Las alteraciones en las condiciones de carga ventricular son beneficiosas en el corto plazo, pero con el tiempo determinan mayor remodelamiento cardíaco y deterioro en la función ventricular. El conjunto de cambios lleva a la aparición de síntomas y signos propios del síndrome conocido como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)²³.

Presentación clínica y evaluación diagnóstica

La presentación clínica de las MC en niños es variable y depende del subtipo específico y severidad del compromiso miocárdico, siendo lo predominante hallazgos de ICC^{6,7}. En pacientes con MCD 75% a 80% presenta signos y síntomas de ICC, muchos de los cuales pueden confundirse con patología habitual de la niñez como asma, dificultad para alimentarse, vómitos, mal incremento ponderal, y hepatomegalia en lactantes y niños menores⁶. Niños mayores pueden presentar disnea y dolor abdominal, junto con hepatomegalia y evidencias de débito cardíaco comprometido. El espectro de presentación puede variar desde pacientes asintomáticos a insuficiencia cardíaca aguda y *shock* cardiogénico. Un número importante de pacientes requiere hospitalización al momento del diagnóstico para estabilización y tratamiento de ICC. A diferencia de adultos, la hospitalización de niños por MCD e ICC se asocia a mayor morbilidad y mortalidad, y uso de terapia avanzada de estabilización cardíaca, incluyendo drogas vasoactivas, ventilación mecánica, y ocasionalmente dispositivos de asistencia circulatoria mecánica²⁴. Los exámenes habituales como radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG) permiten adelantar el posible diagnóstico de MCD. La radiografía típica-

mente puede demostrar cardiomegalia y signos de congestión venosa pulmonar, incluyendo edema pulmonar en algunos pacientes. El ECG es inespecífico, pero puede haber taquicardia sinusal y cambios en el voltaje de los complejos QRS; algunos pacientes pueden presentar arritmias como taquicardia supraventricular o ventricular, o alteraciones en la conducción aurículo-ventricular. El hallazgo de cambios isquémicos incluyendo presencia de ondas Q profundas en derivadas I, aVL, y precordiales V4 a V6 obliga a descartar anomalías coronarias.

En la evaluación de un niño con ICC y sospecha de MC la herramienta diagnóstica principal es la ecocardiografía, ya que permite establecer el fenotipo cardíaco específico, el grado de severidad del compromiso funcional, y la evolución y respuesta a terapia médica. En pacientes con MCD el grado de disfunción y dilatación ventricular puede ser un importante predictor pronóstico, ya sea hacia mayor riesgo de muerte o necesidad de TC²⁵. El fenotipo característico es dilatación de cavidades cardíacas izquierdas asociado a disfunción sistólica (dilatación hipoquinética); es clave por lo tanto en niños ajustar la medición de las cavidades cardíacas a la superficie corporal. Se define dilatación como la presencia de diámetro (o volumen) diastólico de ventrículo izquierdo (DDVI) y diámetro (o volumen) sistólico de ventrículo izquierdo (DSVI) por encima de 2 desviaciones estándar sobre el promedio normal ajustado por superficie corporal (> 2 valores Z). Los parámetros de función sistólica más comúnmente utilizados son la fracción de acortamiento (%FA, rango normal 28%-38%), y fracción de eyección (%FE, normal $> 55%$). En todo primer diagnóstico de MCD, especialmente si se trata de lactantes, es fundamental descartar causas potencialmente tratables, como anomalía de las arterias coronarias, especialmente origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, y lesiones obstructivas (especialmente coartación aórtica). Cuando la dilatación ventricular izquierda es importante puede acompañarse de dilatación del anillo mitral determinando insuficiencia mitral y dilatación de la aurícula izquierda.

Pronóstico

El pronóstico en niños con MCD es pobre. Utilizando como variable clínica mortalidad o TC, alrededor de 40%-50% de los pacientes diagnosticados fallece o requiere ser trasplantado a 5 años, y en la mayor parte de los casos los eventos adversos ocurren en los primeros 2 años de presentación¹⁰. La probabilidad de morir o de requerir un trasplante varía según las características de cada paciente, sin embargo, no existen estudios de estratificación de riesgo. Algunas series

han identificado 3 factores de buen pronóstico: menor edad, mayor %FA o %FE al momento de presentación, y el antecedente de miocarditis²⁵. De manera similar se ha establecido como de mayor riesgo el debutar con clínica de ICC, edad mayor a 1 año al momento de presentación, y tener mayor grado de dilatación del VI con peor función sistólica¹⁰. En pacientes que debutan en ICC el riesgo de morir puede ser tan alto como de 34% a 1 año²⁶. Por etiología, el peor pronóstico y menor probabilidad de trasplantarse lo tienen los pacientes con enfermedades musculares. Existe una proporción de 27%-33% de pacientes con normalización de la función ventricular en un período de 3-15 años posdiagnóstico²⁷. El riesgo de muerte súbita (MS) es de 2%-3% dentro de los primeros 5 años post diagnóstico, y de hasta 5% tardíamente²⁸.

Manejo médico

Las estrategias de manejo de la MCD tienen como foco aliviar los síntomas y prevenir las alteraciones hemodinámicas que son causa de la potencial mantención de la ICC como una condición crónica. El número de estudios prospectivos controlados que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia de ICC en niños es muy limitado, y gran parte de la información disponible proviene de la extrapolación de la experiencia de terapias en adultos. Las guías disponibles para el manejo de ICC en niños incluyen la clasificación en 4 etapas según condición clínica (A-D) (tabla 3)²⁹.

Terapia según etapas de ICC

ICC en etapa A: Se incluyen en esta etapa niños en riesgo de desarrollar ICC, como puede ocurrir en pacientes sobrevivientes de cáncer expuestos a terapia cardiotoxicidad (antraciclina y/o radioterapia), y en niños con DMD. No existe información disponible que apoye el uso profiláctico de inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina (IECA) en niños que recibieron terapia cardiotoxicidad con función cardíaca normal. Algunos estudios randomizados pequeños apoyarían el uso de IECA (como perindopril) en niños con Duchenne³⁰.

ICC en etapas B y C: El tratamiento médico de pacientes con ICC crónica incluye una combinación de IECA, β -bloqueadores, diuréticos, antagonistas de aldosterona, y digoxina. Se utilizan los IECA como vasodilatadores, para disminuir las postcarga elevada por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La utilidad de estas drogas está ampliamente establecida en adultos (con nivel de evidencia A), que apoya una mejoría en la supervivencia de pacientes con ICC³¹. En niños, aun cuando los escasos estudios son poco concluyentes³², el uso de estas drogas (captopril, enalapril) es considerado como de primera línea y se encuentra incorporado en las guías de manejo de ICC (nivel de evidencia B)²⁹. Los β -bloqueadores antagonizan el efecto deletéreo de la activación simpática crónica sobre el miocardio; carvedilol además por su efecto β -bloqueador tiene propiedades vasodilatadoras. En adultos, el uso de carvedilol ha demostrado mejorar la supervivencia y disminuir la morbilidad en pacientes con ICC avanzada³³. En niños los resultados han sido contradictorios, existiendo estudios retrospectivos y prospectivos que apoyarían la mejoría en función ventricular y condición clínica³⁴⁻³⁶. Actualmente se recomienda su incorporación (nivel de evidencia B). En pacientes con signos y síntomas congestivos se utilizan diuréticos, especialmente de asa (furosemida) para alivio sintomático (nivel de evidencia C). El uso de antagonistas de aldosterona está bien establecido en adultos con ICC por disfunción sistólica, tanto por su efecto sobre mortalidad como por sus propiedades antifibróticas y sobre remodelamiento miocárdico³⁷. En niños se recomienda incorporar espironolactona en el tratamiento de pacientes con ICC sintomáticos, asociado a IECA y β -bloqueadores (nivel de evidencia C). Históricamente se ha utilizado digoxina en niños con ICC. Su utilidad se basa en los potenciales efectos sobre inotropismo, atenuación de la respuesta neurohormonal, y control de la frecuencia cardíaca en pacientes adultos. En niños sintomáticos se recomienda su uso a dosis bajas (5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día) con rango ideal de concentración plasmática de 0,5-0,8 ng/mL³⁸ (nivel de evidencia C). Basado en experiencia en adultos, algunos pacientes pediátricos con disfunción sistólica ventricular (FE < 35%), bloqueo completo de rama izquierda, y/o ensanchamiento del intervalo QRS pueden ser candidatos a terapia de resincronización cardíaca³⁹ (nivel de evidencia B).

ICC en etapa D: En esta etapa se encuentran pacientes sintomáticos con ICC refractaria a terapia oral optimizada, que requieren con frecuencia manejo

Tabla 3. Etapas de insuficiencia cardíaca

Etapa	Interpretación
A	Pacientes en riesgo de desarrollar ICC, con función cardíaca normal
B	Pacientes asintomáticos con función cardíaca anormal
C	Pacientes con función cardíaca anormal, con historia actual o previa de síntomas de ICC
D	Pacientes con ICC avanzada o terminal, con necesidad de infusión continua de inótrópos, soporte mecánico, o TC

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TC: trasplante cardíaco

intrahospitalario, incluyendo drogas vasoactivas (en especial milrinona), y en ocasiones ventilación mecánica. En general la hospitalización se debe a descompensación asociada a comorbilidades (infecciones, anemia, problemas en alimentación, alteraciones hidroelectrolíticas), o compromiso del débito cardíaco y/o sobrecarga de volumen. En algunos casos la descompensación frecuente refleja progresión hacia etapa terminal de la enfermedad, en la cual la sobrevida a largo plazo depende de asistencia circulatoria mecánica, o TC. Los dispositivos de soporte circulatorio se utilizan en pacientes con ICC descompensada en los que la terapia medica sola es insuficiente para mantener la perfusión de órganos y sistemas. Tienen el potencial de mejorar las condiciones generales del paciente en la espera de un TC y en muchos casos de revertir el compromiso secundario (falla renal y/o hepática); sin embargo, su beneficio debe contrastarse con el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas⁴⁰. El TC es la terapia de elección en pacientes con ICC terminal refractaria (nivel de evidencia B), y también en algunos pacientes con ICC en etapa C sintomáticos, con arritmias complejas y alto riesgo de muerte súbita, o con hipertensión pulmonar reversible (nivel de evidencia C)²⁹. La sobrevida a 1 año en niños trasplantados es cercana a 92%, a 5 años 80%, y a 10 años 72%⁴¹. Esta sobrevida se compara favorablemente con la alta mortalidad reportada en estudios sobre historia natural en niños con MCD, con sobrevida a 1 año de 70% y a 5 años de 58%⁴². Sin embargo, la mortalidad en lista de espera es significativa, siendo alta en centros con bajo volumen de trasplantes (cercana al 30%), y baja (5%-10%) en

centros de alto volumen⁴³. En nuestra experiencia, la mortalidad en lista de espera ha sido de 33%, con un tiempo promedio de espera de 199 días; además 30% de los pacientes enlistados han requerido asistencia mecánica circulatoria, lo que refleja la complejidad y severidad de los pacientes enlistados⁸. El TC es una opción terapéutica que no está exenta de problemas, incluyendo un pool limitado de donantes, alta mortalidad en la lista de espera, rechazo, y necesidad de inmunosupresión de por vida.

Conclusiones

Aunque infrecuente, la MCD es la principal forma de MC en Pediatría, y causa importante de ICC. De etiología multifactorial, con predominio idiopático o familiar-genético, se caracteriza por dilatación ventricular y compromiso de la función sistólica. El pronóstico es limitado, con riesgo de fallecer o requerir un TC a 5 años de 40%-50%, siendo factores de menor riesgo la edad menor a 1 año, mayor %FA o %FE al momento de presentación, y el antecedente de miocarditis. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y evitar los cambios hemodinámicos crónicos; el manejo clínico se basa en información proveniente de estudios en adultos. En pacientes con ICC avanzada o terminal el tratamiento definitivo es el TC.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-3.
2. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
5. Lipschultz SE, Law YM, Asante-Korang A, et al. Cardiomyopathy in children: Classification and diagnosis. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e9-e68.
6. Lipschultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003;348:1647-55.
7. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639-46.
8. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular noncompaction: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Card Fail* 2015;21:877-84.
9. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:855-73.
10. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867-76.
11. Becker P, Besa S, Riveros S, et al. Resultados de un programa nacional de trasplante cardíaco pediátrico: fortalezas y debilidades. *Rev Chil Pediatr* 2017;88:367-76.

12. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2046-72.
13. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012;18:396-403.
14. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1643-56.
15. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature* 2002;415:227-33.
16. Rusconi P, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Differences in presentation and outcomes between children with familial dilated cardiomyopathy and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Circ Heart Fail* 2017;10:1-12.
17. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol* 2017;106:127-39.
18. Ware SM. Genetics of pediatric cardiomyopathies. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:534-40.
19. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010;375:752-62.
20. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e200-e31.
21. Fredrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.
22. Lipschultz SE, Diamond MB, Franco VI, et al. Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs* 2014;16:373-89.
23. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neuro-hormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108:2368-76.
24. Wittlieb-Weber CA, Lin KY, Zaoutis TE, et al. Pediatric versus adult cardiomyopathy and heart failure-related hospitalizations: a value-based analysis. *J Card Fail* 2015;21:76-82.
25. Alvarez JA, Wilkinson JD, Lipschultz SE. Outcome predictors for pediatric dilated cardiomyopathy: a systematic review. *Prog Pediatr Cardiol* 2007;23:25-32.
26. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2008;117:79-84.
27. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, et al. Longterm outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:2039-46.
28. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:607-15.
29. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal D, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:888-909.
30. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux J-I, Vaksman G, Bécane H-M. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855-7.
31. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
32. Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1993;14:9-12.
33. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus H, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
34. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001;138:505-11.
35. Azeka E, Franchini JA, Valler C, Alcides BE. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2034-2038.
36. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1171-9.
37. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. The Randomized Aldactone Evaluation Study. *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
38. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
39. Motonga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: A reappraisal of results. *Circulation* 2014;129:1879-91.
40. Jaqiss RD, Bronicki RA. An overview of mechanical circulatory support in children. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14 (Suppl.1):S3-S6.
41. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:107901086.
42. Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:391-7.
43. Denfield SW, Azeka E, Das B, et al. Pediatric cardiac waitlist mortality-Still too high. *Pediatric Transplantation* 2020;24:e13671.

Reintervención Quirúrgica No Programada: un análisis de calidad de la atención

Unplanned Return to the Operating Room: an analysis of the quality of the health care

Germán Muranda^a, Eduardo Focacci^b, José Mena^c Sandra Montedónico^{b,d}

^aBecado, Programa de Formación de Cirugía Pediátrica de la Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile

^bServicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile

^cServicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

^dPrograma de Formación de Cirugía Pediátrica de la Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile

Recibido: 30 de diciembre de 2019; Aceptado: 3 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las reintervenciones quirúrgicas no programadas son un indicador de calidad de los servicios quirúrgicos en Chile desde el año 2012. El análisis de las mismas en el seno del equipo tratante puede ayudar a mejorar la calidad de atención.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio describe las reintervenciones quirúrgicas no programadas en un servicio de cirugía pediátrica en un período de 5 años tanto en patología electiva como de urgencia; analiza las causas de las mismas y propone alternativas de optimización de su manejo.

Resumen

Una Reintervención Quirúrgica No Programada (RQNP) es aquella cirugía no planificada que se realiza durante los primeros 30 días como consecuencia de una cirugía primaria. En Chile, el análisis y la tasa de RQNP son un indicador de calidad. **Objetivo:** describir y analizar las RQNP en pediatría. **Pacientes y Método:** Estudio observacional de corte transversal. Se revisaron los registros clínicos de los pacientes pediátricos sometidos a RQNP en el Hospital Carlos Van Buren en un período de 5 años. Se analizó su incidencia, indicaciones y causas que se clasificaron en 1) causas atribuibles a la técnica quirúrgica; 2) causas relacionadas al tratamiento; 3) patología propia del paciente y 4) otras causas. Se analizó además el cumplimiento de reuniones de análisis de RQNP. **Resultados:** Se efectuaron 23 RQNP de un total de 5.503 cirugías en 5 años (0,42%). Hubo 11 RQNP de 3.434 cirugías electivas realizadas y 12 RQNP de 2069 cirugías de urgencia realizadas (0,32% *v/s* 0,58% respectivamente, *p* = NS). Hubo 2 RQNP en los 82 recién nacidos operados en el período (2,43%, *p* < 0,01). En todos los casos se realizaron reuniones de análisis de RQNP. En 18 de los 23 pacientes sometidos a RQNP se encontró una causa atribuible a la técnica o planificación quirúrgica. **Conclusiones:** Las RQNP son poco frecuentes en pediatría excepto en el período neonatal. Se da total cumplimiento a la normativa nacional de reunión de análisis luego de una RQNP que indican que las causas son mayoritariamente atribuibles a la técnica o planificación quirúrgica.

Palabras clave:

Reintervención Quirúrgica No Programada; Indicador de Calidad; Cirugía Segura; Cirugía Pediátrica

Correspondencia:
Germán Muranda
german.muranda@gmail.com

Abstract

An Unplanned Return to the Operating Room (UROR) is an unplanned surgery performed during the first 30 days as a result of primary surgery. In Chile, the analysis and the UROR rate are quality indicators. **Objective:** to describe and analyze UROR in a pediatrics. **Patients and Method:** Observational cross-sectional study. The clinical records of pediatric patients undergoing UROR at the Hospital Carlos Van Buren over 5 years were reviewed. The incidence, indications, and causes of UROR were analyzed. The causes of UROR were classified as 1) causes attributable to surgical technique, 2) treatment-related causes, 3) the patient pathology, and 4) other causes. In addition, the observance of the case review meetings after an UROR was analyzed. **Results:** 23 UROR out of 5,503 surgeries were performed in 5 years, (0.42%). There were 11 UROR out of 3,434 elective surgeries and 12 UROR out of 2,069 emergency ones (0.32% *v/s* 0.58% respectively, *p*=NS). There were 2 UROR out of 82 surgeries in newborns, (2.43%, *p*<0.01). After every UROR, a case review meeting was held. In 18 out of the 23 patients who underwent UROR (78%), the cause was attributable to the surgical technique or planning. **Conclusions:** UROR is rare in pediatric surgery, except for the newborn period. Case review meetings are held after every UROR case, according to the national guidelines. The causes of UROR are mostly attributable to the surgical technique or planning.

Keywords:

Unplanned Return to the Operating Room; Quality Indicator; Safe Surgery; Pediatric Surgery

Introducción

En los últimos años, la calidad en la atención de salud ha cobrado gran relevancia, exigiéndose los mejores resultados en las prestaciones de salud, que son periódicamente evaluados. Algunos indicadores de calidad son: el tiempo de hospitalización, la tasa de rehospitalización luego del alta, las encuestas de satisfacción del paciente y la morbilidad y mortalidad durante los primeros 30 días postoperatorios.¹ En Chile, la calidad de la atención y seguridad del paciente está regulada por una norma ministerial que entró en vigencia en Octubre del año 2012 y que comprende: el reporte de eventos adversos y eventos centinela, la aplicación de la lista de chequeo para la seguridad de una cirugía, el análisis de reoperaciones quirúrgicas no programadas, la prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes quirúrgicos, la prevención de úlceras por presión en pacientes hospitalizados, el reporte de caídas de pacientes hospitalizados y el programa de prevención de infecciones asociadas a la atención en salud². En cirugía, una de las herramientas propuestas como indicador de calidad es el análisis de las reintervenciones quirúrgicas no programadas (RQNP)³, que es aquella intervención quirúrgica no planificada que se le realiza a un paciente ya operado, como consecuencia de la cirugía primaria, dentro de los primeros 30 días de postoperado⁴. En Chile, el Ministerio de Salud exige el análisis del 100% de las RQNP en el seno del equipo de salud que trató al paciente y que la tasa de RQNP sea menor a un 2% o que disminuya un 10% de la línea base (acumulada a diciembre del año anterior).⁴ El objetivo del presente trabajo es realizar una descripción y análisis de las RQNP en un servicio de Cirugía Pediátrica durante un período de 5 años.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio observacional de corte transversal que incluyó a todos los pacientes menores de 15 años sometidos a reintervenciones quirúrgicas no programadas en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, entre los años 2014 y 2018. El presente estudio contó con la autorización del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso - San Antonio (Ord.: 2690 del 28/12/17).

Definiciones

Los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) son un sistema de clasificación de pacientes que egresan de un hospital a partir de la información contenida en la ficha clínica. El uso de GRD permite a los hospitales monitorear la utilización de los recursos y la calidad del servicio, al relacionar los datos demográficos, diagnósticos y procedimientos de los pacientes con los costos involucrados en su cuidado^{5,6}. A modo de referencia el Hospital Clínico de la Universidad de Chile tiene un peso medio GRD de 0,9929 en un período de 10 años.⁵ El Hospital Carlos Van Buren es un hospital de alta complejidad con un peso medio GRD de 1.0207 al año 2018.

Se define una RQNP como la realización de una intervención quirúrgica no planificada a un paciente ya operado, como consecuencia de la cirugía primaria, dentro de los primeros 30 días de la intervención.⁴ Se incluyeron todos los pacientes pediátricos operados de una patología de cirugía general, cirugía digestiva, cirugía neonatal, urología y cirugía plástica, tanto electivas como urgencias. Se excluyeron todos los pacientes que habiendo sido intervenidos dentro de los primeros

30 días de una cirugía, ésta no se realizó como consecuencia de la cirugía primaria. También se excluyeron aquellos pacientes operados de patología neuroquirúrgica, otorrinolaringológica, oftalmológica y traumática ya que no son realizadas por médicos especialistas en cirugía pediátrica.

Procedimientos

Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, aportados por la Unidad de Calidad de nuestro hospital, así como las actas de las reuniones de análisis de dichas reintervenciones realizadas en el Servicio de Cirugía Pediátrica, aportadas por la jefatura del Servicio. Con la información obtenida se calculó la tasa de RQNP, se identificó las RQNP analizadas en reunión clínica, se determinaron las cirugías primarias y si eran electivas o de urgencia, los tipos de reintervenciones realizadas y la indicación de reintervención. Las causas de las reintervenciones se clasificaron en 1) causas atribuibles a la técnica quirúrgica; 2) causas relacionadas al tratamiento; 3) patología propia del paciente, y 4) otras causas, según proponen Kroon y cols.⁷ Se realizaron comparaciones de proporciones con el método de chi-cuadrado y t de student y se consideró una diferencia significativa cuando p era menor de 0,05.

Resultados

Entre los años 2014 y 2018 se efectuaron un total de 9.598 cirugías en menores de 15 años. De este total se excluyeron los pacientes sometidos a cirugías neuroquirúrgicas, 838 pacientes; otorrinolaringológicas, 1.822 pacientes; oftalmológicas, 351 pacientes y traumáticas, 1.084 pacientes. El total de pacientes analizados fueron 5.503. De este grupo, 309 pacientes fueron sometidos a una o más de una reintervención quirúrgica dentro de los 30 días siguientes a una intervención en el período estudiado; 23 de estos 309 co-

rrespondían a una RQNP (0,42% del total de pacientes operados). En la totalidad de los casos sometidos a RQNP se realizó una reunión de análisis de los mismos entre los cirujanos miembros del Servicio de Cirugía Pediátrica del hospital. Del total de cirugías realizadas, 3434 fueron cirugías electivas, entre las cuales hubo 11 RQNP (0,32%). Las cirugías de urgencias fueron 2069, entre las cuales hubo 12 casos de RQNP (0,58%). A pesar de que las RQNP luego de una cirugía de urgencia casi duplican a las cirugías electivas, estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,1475$) (tabla 1). De manera complementaria, se realizó un promedio de los porcentajes de RQNP con intervalo de confianza del 95% para las desviaciones de los promedios y se comparó la proporción de RQNP de urgencia y electivas del total del período estudiado siendo el valor de $p = 0,1939$.

La tabla 1 muestra los casos de RQNP de cada año analizado, destacando el bajo número de RQNP en los dos primeros años analizados.

Entre los años 2014 y 2018 se operaron 82 recién nacidos. De ellos, hubo 2 RQNP (2,43%), lo cual es una proporción significativamente mayor en comparación tanto al total de RQNP (0,42%) como a las RQNP cuya cirugía primaria fue una urgencia (0,58%) para el período estudiado ($p = 0,0069$ y $p = 0,0410$, respectivamente).

Del total de pacientes reoperados, en 4 casos los niños ya se habían dado de alta y hubo que rehospitalizarlos para su reintervención.

Las tablas 2 y 3 muestran las RQNP cuando la primera cirugía fue electiva y de urgencia, respectivamente. Se detallan la edad, el diagnóstico preoperatorio inicial, la cirugía primaria realizada, la indicación de reoperación, la reintervención realizada y sus causas.

Dentro de las indicaciones de RQNP, destacan peritonitis/absceso intraabdominal en cinco casos, síndrome compartimental abdominal en cuatro casos, obstrucción intestinal mecánica en tres pacientes y evisceración en dos.

Tabla 1. Número y porcentaje de Reintervenciones Quirúrgicas No Programadas en relación al tipo de cirugía

	Cirugía de urgencia	Cirugía electiva	Total
Año 2014	1/419	2/827	3/1.246
Año 2015	1/441	1/752	2/1.193
Año 2016	3/434	4/561	7/995
Año 2017	4/427	1/622	5/1.049
Año 2018	3/348	3/672	6/1.020
Total 5 años	12/2069 (0,58%)*	11/3434 (0,32%)	23/5.503 (0,42%)
	(media anual: 2,4; 95%IC: 1,23-3,57)	(media anual: 2,2; 95%IC: 1,06-3,34)	(media anual: 4,6; 95%IC: 2,78-6,41)

* $p = 0,1475$ (NS) versus total de cirugías electivas.

Tabla 2. Resumen del total de pacientes sometidos a Reintervención Quirúrgica No Programada (RQNP) cuando la cirugía primaria fue electiva

Caso	Edad	Diagnóstico preoperatorio	Cirugía primaria	Indicación de reoperación	RQNP	Causas de RQNP [§]
1	1 mes 11 días	Trastorno de deglución	Gastrostomía de Stamm	Disfunción de gastrostomía	Recambio de sonda de gastrostomía	Tto: rotura del balón de sonda por mal manejo de enfermería
2	1 mes 14 días	Probable Enfermedad de Hirschsprung	Colostomía en asa, biopsia rectal	Evisceración intestinal	Laparotomía Exploradora.	Técnica: Colostomía en asa sin puente aponeurótico Tto: instalación precoz y manipulación de bolsa de colostomía
3	1 año	Enfermedad de Hirschsprung	Descenso endorrectal abdominoperineal	Dehiscencia enteroanastomosis	Aseo, colostomía	Técnica: Mesenterio tenso
4	1 año	Onfalocele gigante	Plastía (rotación colgajos)	Necrosis de piel	Aseo, drenaje hematoma	Técnica: diseño de colgajo con poca vascularización. No se dejaron drenajes
5	1 año	1. Intestino corto 2. Trombosis venosa	Instalación de CVC (punción en cava superior bajo visión toracoscópica)	Hidrotórax masivo (nutrición parenteral)	Drenaje pleural, aseo	Técnica: variación de técnica descrita sin experiencia previa
6	5 años	Criptorquidia izquierda	Descenso testicular	Evisceración testicular	Aseo, resutura	Técnica: Sutura/curación insuficientes
7	6 años	Hernia inguinal bilateral	Hernioplastia bilateral (técnica de Burnia)	Peritonitis (uroperitoneo)	Laparotomía Exploradora	Técnica: técnica nueva con cirujanos con poca experiencia en dicha técnica
8	10 años	Enfermedad de Hirschsprung	Descenso endorrectal abdominoperineal	Peritonitis por dehiscencia	Aseo, resutura, ileostomía	Técnica: mesenterio tenso
9	10 años	Adenopatía cervical izquierda	Biopsia	Infección herida operatoria	Drenaje	Otras: contaminación sin etiología definida [†]
10	11 años	Cáncer de tiroides	Tiroidectomía más vaciamiento ganglionar	Hemorragia postoperatoria	Drenaje hematoma cervical	Técnica: hemostasia insuficiente Patología: Tumor infiltrante
11	14 años	1. Cuerpo extraño intestinal 2. Cicatriz abdominal antiestética 3. Enfermedad de Hirschsprung operada	Laparotomía Exploradora (Hallazgo: Síndrome multiadherencial severo, Cuerpo extraño a nivel de válvula ileocecal)	Dehiscencia herida operatoria	Resutura + drenaje seroma	Técnica: abordaje inadecuado (perforación intestinal iatrogénica al ingresar a la cavidad peritoneal)

[§]Cuando hay más de una causa asociada a la RQNP, éstas se ordenaron según relevancia para los autores. Tto: Tratamiento. [†]En el caso 9, después de analizar los protocolos operatorios, indicaciones, tratamientos y evolución de los pacientes, no se encontró una causa clara de la contaminación.

En relación a las causas de RQNP en algunos casos se encontró más de una causa: de las 23 reintervenciones analizadas, en 18 casos la principal causa de RQNP fue atribuible a la técnica quirúrgica o a la planificación de la cirugía, seguida por una causa asociada al tratamiento (5 casos), la patología propia del paciente (5 casos) y otras causas (2 casos). En 6 casos, hubo más de una causa atribuible a la RNQP (tablas 2 y 3).

Discusión

Un buen indicador de calidad en salud debe poseer varias cualidades: 1) Importancia: la información obtenida debe ser relevante; 2) Confiabilidad: sus resultados deben ser repetibles; 3) Factibilidad: la información que entrega el indicador debe ser factible de obtener y 4) Claridad: los resultados se deben entender con facilidad⁸. En concordancia con estas cualidades, el

Tabla 3. Resumen del total de pacientes sometidos a Reintervención Quirúrgica No Programada (RQNP) cuando la cirugía primaria fue una urgencia

Caso	Edad	Diagnóstico preoperatorio	Cirugía primaria	Indicación de reoperación	RQNP	Causas de RQNP [§]
1	0 días	Gastrosquisis	Cierre primario	Sd. Compartimental	Laparostomía contenida	Técnica: No se midió PIA intraoperatoria
2	17 días	ECN	Laparotomía exploradora	Sd. Compartimental	Laparostomía contenida	Técnica: No se laparostomizó Patología: progresión de ECN
3	2 meses	Invaginación intestinal	Laparotomía exploradora	Sd. Compartimental	Laparotomía exploradora, laparostomía contenida	Técnica: Tiempo operatorio prolongado Patología: <i>shock</i> séptico asociado Tto: sobrecarga de volumen en reanimación
4	2 meses	1. Gastrosquisis operada 2. Obstrucción intestinal	Laparotomía exploradora, Gastrostomía de Stamm	Peritonitis	Laparotomía exploradora	Técnica: Pexia inadecuada de garetta de gastrostomía a pared abdominal
5	6 meses	Peritonitis apendicular	Laparotomía exploradora, aseo	Obstrucción intestinal	Laparotomía exploradora	Técnica: abordaje insuficiente Patología: plastrón apendicular abscedado
6	1 año	ECN complicada	Colostomía Hartmann	Sospecha de progresión de ECN	Laparotomía exploradora, movilización de ostomía	Técnica: intestino ostomizado con mesenterio tenso
7	5 años	Apendicitis aguda	Apendicectomía abierta (Hallazgos: apéndice sano, adenitis mesentérica)	Peritonitis	Laparotomía exploradora (aseo peritoneal)	Otras: infección por <i>E. coli</i> multisensible y de <i>S. pyogenes</i>
8	6 años	Pleuroneumonía derecha	Pleurotomía, tubo pleural	Tubo pleural tapado	Recambio de tubo pleural	Tto: vaciamiento de trampa de agua (¿por volcamiento?)
9	7 años	1. Peritonitis apendicular 2. Hernia diafragmática derecha operada	Laparotomía exploradora (Inciisión de Rocky-Davis)	Obstrucción intestinal	Laparotomía exploradora, laparostomía contenida (Hallazgo: Obstrucción intestinal por adherencias)	Técnica: diagnóstico preoperatorio errado determina un abordaje inadecuado
10	9 años	Peritonitis apendicular	Laparotomía exploradora	Sd. Compartimental	Laparotomía exploradora, laparostomía contenida	Técnica: abordaje insuficiente, cirugía de madrugada con ayudante no cirujano
11	11 años	Apendicitis flegmonosa	Apendicectomía abierta	Absceso intraabdominal	Laparotomía exploradora, laparostomía contenida	Técnica: aseo peritoneal insuficiente (coprolito libre) Tto: apéndice con perforación traumática sin antibiótico postoperatorio
12	13 años	Apendicitis catarral	Apendicectomía abierta	Obstrucción intestinal	Laparotomía exploradora (Hallazgo: plastrón apendicular abscedado)	Patología: apendicitis más pancolitis

[§]Cuando hay más de una causa asociada a la RQNP, éstas se ordenaron según relevancia para los autores. PIA: Presión intraabdominal. ECN: Enterocolitis necrotizante. Tto: Tratamiento.

seguimiento de las RQNP es un indicador valioso y útil por varias otras razones: es más frecuente que otros indicadores, como la mortalidad; puede ocurrir después de prácticamente cualquier procedimiento quirúrgico y, por lo tanto, es ampliamente aplicable; es un indicador no discrecional, es decir, el paciente sólo se reintervendrá cuando sea realmente necesario; y es de fácil seguimiento utilizando datos administrativos. Los resultados de nuestro estudio indican que la incidencia de RQNP en nuestro medio es baja, encontrándose por debajo de lo sugerido por el MINSAL que es de un 2%. En cirugía de adultos, distintos autores reportan una incidencia que fluctúa entre un 0,6 y 9,4%^{3,9,10-12}.

En cirugía pediátrica existen pocos estudios publicados. Ramírez y cols.¹³ reportan una incidencia de 1,8% de RQNP considerando solamente las reintervenciones después de una cirugía abdominal. Kulaylat y cols.¹⁴ analizaron los datos de las readmisiones en pacientes operados del Programa Nacional de Mejoramiento de la Calidad Quirúrgica Pediátrica (NSQIP-P) del American College of Surgeons y encontraron una tasa de reoperación en cirugía general pediátrica del 0,88%. Boo y cols.¹⁵ encontraron una incidencia de RQNP de 3,5%. Es esperable suponer que una cirugía de urgencia tenga una mayor probabilidad de complicarse y de requerir una reoperación que una cirugía electiva; esto fue lo que encontró Guevara y cols.¹² en un estudio de cohorte en adultos. Nuestros resultados muestran que no existen diferencias en las tasas de RQNP luego de una cirugía de urgencia versus una cirugía electiva en la edad pediátrica. En el caso particular de la cirugía neonatal, los recién nacidos tienen un mayor riesgo de complicaciones ya que tienen menor reserva funcional y cualquier cirugía es técnicamente más exigente. Esto es especialmente crítico en recién nacidos de pretérmino. En nuestra serie, la tasa de RQNP en pacientes neonatos supera importantemente la tasa global de RQNP e incluso a la tasa de RQNP de urgencia, siendo similar a la reportada por otros autores.¹⁵

Es interesante observar que las distintas series publicadas muestran una gran dispersión de resultados y en particular las series que analizan las RQNP en adultos tienen una mayor dispersión que las series pediátricas. Al comparar los reportes, se encuentran diferencias en cuanto a la definición de RQNP, se reportan reoperaciones de diversas especialidades y subespecialidades quirúrgicas, se observan diferencias en cuanto a la complejidad de los pacientes atendidos, del método de detección y los criterios de selección, entre otros factores. Esta disparidad de criterios a la hora de definir una RQNP y el amplio rango de tasas de RQNP encontradas en ellos hace muy complejo realizar estudios comparativos entre distintos centros^{7,16}. La norma chilena establece que la tasa de RQNP debe ser menor a

un 2%, sin diferenciar si la cirugía original fue electiva o de urgencia y sin distinguir la especialidad quirúrgica así como tampoco la complejidad del paciente. Una manera de mejorar el indicador RQNP incorporando estos valiosos antecedentes, sería integrando y relacionando la tasa de RNQP con el peso GRD del paciente o servicio clínico en que se trata el paciente, de tal manera de estimar el grado de complejidad del mismo y, por lo tanto, hacer comparable el indicador RQNP entre distintos servicios clínicos y hospitales.

En nuestra serie, en la gran mayoría de los casos, las causas de RQNP se debieron o a un error de técnica quirúrgica o a un error de planificación de la cirugía, lo cual coincide con lo descrito por Kroon y cols quienes demostraron que el 70% de los casos de RQNP se deben a errores técnicos⁷. Además, en un número no menor de pacientes se identificó más de una causa atribuible a la RQNP. El análisis detallado de los casos clínicos, indicaciones y posibles causas de las RQNP se ha implementado paulatinamente en los servicios quirúrgicos de los hospitales de Chile desde Octubre del año 2012. Nuestro estudio muestra que los dos primeros años de implementación de la norma son aquellos con el menor número de RQNP, número que se estabiliza en los tres años sucesivos. En los primeros años de implementación, era la Unidad de Calidad del hospital quienes alertaban de los casos de RQNP; con el pasar del tiempo han sido los propios cirujanos quienes están alerta de sus casos de RQNP. Es posible, por tanto, que durante los primeros años de estudio haya habido un subregistro de pacientes reintervenidos, como consecuencia del proceso de implementación e incorporación de la normativa en los servicios clínicos. El objetivo de las reuniones de análisis de RQNP es que en el seno de un servicio clínico se identifiquen las causas de las RQNP y se propongan medidas destinadas a evitar posibles errores y disminuir las reintervenciones en el futuro. En el período estudiado, en la totalidad de los casos registrados de RQNP se realizó una reunión de análisis de la misma en nuestro hospital, cumpliendo con el 100% del indicador solicitado por el MINSAL. Esto cobra especial relevancia si consideramos que la gran mayoría de las causas de RQNP son atribuibles a errores técnicos. Creemos que las reuniones de análisis de RQNP son una valiosa herramienta de aprendizaje y mejora continua para los equipos quirúrgicos, que promueve la práctica reflexiva y otorga una retroalimentación sobre el trabajo de los cirujanos que debiera generar importantes mejoras en el quehacer médico^{3,17}. Luego del análisis retrospectivo de cinco años de RQNP en nuestro centro, ¿qué medidas creemos necesario implementar para reducir las RQNP y favorecer una cirugía más segura y de mejor calidad para nuestros pacientes? A la luz de los resultados de nuestro trabajo y de acuerdo a Birkmeyer et al¹⁸, las medidas a implementar

dependen del riesgo basal de la cirugía y de la frecuencia con que se realiza dicha cirugía. Para cirugías frecuentes y de bajo riesgo se recomienda implementar medidas en el proceso y medir sus resultados. En este sentido, sería recomendable protocolizar algunas cirugías. Sin embargo, la mera existencia de un protocolo o guía clínica no garantiza su adecuada implementación, por lo que también sería recomendable realizar capacitaciones periódicas a los cirujanos y medir el cumplimiento de los protocolos o guías. Por otro lado, en cirugías poco frecuentes y de alto riesgo se recomienda implementar medidas estructurales, como centralizar dichas cirugías en un sólo centro o equipo quirúrgico en particular para aumentar el volumen de cirugías de tal manera de lograr equipos de trabajo con experiencia y disminuir así la posibilidad de complicaciones^{18,19}.

Conclusión. Las RQNP son poco frecuentes en cirugía pediátrica, excepto durante el período neonatal. Se da total cumplimiento a la normativa de reunión de análisis luego de una RQNP que indican que las causas son mayoritariamente atribuibles a la técnica o planificación quirúrgica.

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.

Referencias

- Santore M, Islam S. Quality improvement 101 for surgeons: Navigating the alphabet soup. *Semin Pediatr Surg.* 2015;24(6):267-70.
- Ministerio de Salud. Resolución Exenta N°1031. Norma N°1: Establece Protocolos y Normas sobre Seguridad del paciente y Calidad de la Atención para ser aplicados por los Prestadores Institucionales Públicos y Privados. 2012. Disponible en: http://www.supersalud.gob.cl/observatorio/671/articles-8928_recurso_1.pdf.
- Birkmeyer J, Hamby L, Birkmeyer C, Decker M, Karon N, Dow R. Is unplanned return to the operating room a useful quality indicator in general surgery? *Arch Surg.* 2001;136(4):405-11.
- Normas sobre Seguridad del Paciente y Calidad de la Atención respecto de: Reoperaciones quirúrgicas no programadas (Norma 4). Resolución Exenta N° 1031 del 17 de Octubre de 2012. Ministerio de Salud. Chile. Disponible en: http://www.supersalud.gob.cl/observatorio/671/articles-8928_recurso_5.pdf.
- Aguila A, Muñoz MA, Sepúlveda V. Experiencia en el desarrollo e implementación de la metodología de grupos relacionados por diagnóstico en un hospital universitario chileno. *Evaluación a diez años de funcionamiento.* *Rev Med Chile* 2019;147:1518-26.
- Zapata M. Importancia del sistema GRD para alcanzar la eficiencia hospitalaria. *Rev Med Clin Condes* 2018; 29:347-52.
- Kroon H, Breslau P, Lardenoye J. Can the incidence of unplanned reoperations be used as an indicator of quality of care in surgery? *Am J Med Qual.* 2007;22(3):198-202.
- Dimick J. What makes a "good" quality indicator? *Arch Surg.* 2010;145(3):295.
- Ansari M., Collopy B. The risk of an unplanned return to the operating room in Australian hospitals. *Aust N Z J Surg.* 1996;66(1):10-3.
- Khuri S, Daley J, Henderson W, et al. The National Veterans Administration Surgical Risk Study: risk adjustment for the comparative assessment of the quality of surgical care. *J Am Coll Surg.* 1995;180(5):519-31.
- Bannura G, Cumsille M, Barrera A, et al. Reoperaciones precoces en cirugía colorrectal: Análisis uni y multivariado de factores de riesgo. *Rev Chil Cir.* 2007; 59(4):281-6.
- Guevara O, Rubio-Romero J, Ruiz-Parra A. Unplanned reoperations: is emergency surgery a risk factor? A cohort study. *J Surg Res.* 2013;182(1):11-6.
- Ramirez P, Rivas C, Scharf C, Otero H. Complicaciones post-quirúrgicas como causa de reintervención en niños sometidos a cirugía. *Acta méd. Domin.* 1998;20(1):1-5.
- Kulaylat A, Rocourt D, Tsai A, et al. Understanding readmissions in children undergoing surgery: A pediatric NSQIP analysis. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1280-7.
- Boo Y, Lee E, Lee J. Comparison of surgical outcomes among infants in neonatal intensive care units treated by pediatric surgeons versus general surgeons: The need for pediatric surgery specialists. *J Pediatr Surg.* 2017;52(11):1715-7.
- McLaughlin N, Jin P, Martin N. Assessing early unplanned reoperations in neurosurgery: opportunities for quality improvement. *J Neurosurg.* 2015;123(1):198-205.
- Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;13(6):CD000259.
- Birkmeyer J, Dimick J, Birkmeyer N. Measuring the quality of surgical care: structure, process, or outcomes? *J Am Coll Surg.* 2004;198(4):626-32.
- Lee Hall B, Hsiao E, Majercik S, Hirbe M, Hamilton B. The Impact of Surgeon Specialization on Patient Mortality. Examination of a Continuous Herfindahl-Hirschman Index. *Ann Surg* 2009;249:708-16.

Caracterización de recién nacidos a término con deshidratación hipernatrémica

Characterization of full term newborns with hypernatremic dehydration

Del Castillo C. Gabriel^{a,b}, Suares A. Diana^a, Granja A. María^a,
Oviedo E. Bibiana^a, Urbano U. Jhuranny^a, Cabrera B. Nancy^{a,c}

^aFundación Hospital Infantil Los Ángeles, San Juan de Pasto, Colombia

^bUniversidad de Nariño, San Juan de Pasto, Colombia

^cFundación Universitaria Católica del Sur, San Juan de Pasto, Colombia

Recibido: 27 de agosto de 2019; Aceptado: 5 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La deshidratación hipernatrémica neonatal, una condición en aumento como causa de ingreso a las unidades de cuidado intensivo neonatal, es sospechada cuando hay pérdida anormal de peso > 10%, irritabilidad, hipertermia, ictericia y puede llevar a falla renal o hemorragia del sistema nervioso central.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio identificó variables clínicas que pueden contribuir a que los profesionales de salud identifiquen de forma oportuna factores de riesgo, tomen medidas preventivas, de tratamiento, y se eviten complicaciones y desenlaces fatales.

Resumen

La deshidratación hipernatrémica neonatal es una condición grave y su incidencia se ha incrementado en los últimos años, repercutiendo en complicaciones que llevan a la hospitalización del recién nacido. **Objetivo:** Describir las características clínicas y de laboratorio de recién nacidos a término con diagnóstico de deshidratación hipernatrémica. **Pacientes y Método:** Estudio observacional descriptivo de recién nacidos a término que se hospitalizaron por deshidratación hipernatrémica entre los años 2014 y 2016. Se incluyeron recién nacidos a término mayores de 37 semanas con signos clínicos de deshidratación (mucosas secas, fontanela deprimida, llanto sin lágrimas, signos de pliegue cutáneo) y/o pérdida excesiva de peso mayor de 7% y sodio sérico mayor a 145 mEq/L. Se registraron variables sociodemográficas y bioquímicas para su análisis. **Resultados:** Se incluyeron 43 neonatos. El 60,5% de sus madres fueron primigestantes, el 90% de los neonatos recibieron lactancia materna exclusiva, las madres reportaron problemas en la lactancia materna en el 76,7%. La pérdida de peso al ingreso con respecto al peso de nacimiento fue de 15,3% en pro-

Palabras clave:
Deshidratación;
Recién Nacido;
Hipernatremia;
Lactancia Materna

medio. El 83,3% contaba con seguro de salud público. 65,1% presentó signos clínicos de deshidratación al ingreso y 83,5% signos neurológicos transitorios. El promedio de sodio fue de 155 mEq/L al ingreso. El descenso de sodio en las primeras 24 horas de manejo fue 7,74 mEq/L (0,32mEq/L por hora). La corrección de la hipernatremia fue en el 55,8% por vía oral y la estancia hospitalaria de 4 días en promedio. **Conclusiones:** Los problemas de alimentación se presentaron en un (76%) madres primigestantes en un (88,4%). El 90,6% de esta población administraban lactancia materna exclusiva, resultados que pueden contribuir para alertar al profesional de la salud a identificar de forma oportuna, signos de alarma y un control precoz posterior al alta del puerperio y a la toma de medidas preventivas.

Abstract

The hypernatremic neonatal dehydration is a severe condition whose incidence has increased in recent years resulting in complications leading to the hospitalization of the newborn. Objective: Describe the clinical and laboratory characteristics of term-newborns with Hypernatremic Dehydration diagnosis. **Patients and Method:** Descriptive observational study of hospitalized term-newborns due to hypernatremic dehydration between a period from 2014 to 2016. Term newborns over 37 weeks with clinical signs of dehydration (dry mucous membranes, depressed fontanel, tearless crying, signs of the cutaneous pleat), and/or excessive weight loss greater than 7% and serum sodium greater than 145 mEq/L were included. Sociodemographic and biochemical variables were recorded for analysis. **Results:** 43 neonates were included. 60.5 percent of their mothers were primiparous, 90 percent of neonates received exclusive breastfeeding, mothers reported breastfeeding problems in 76.7 percent. Incoming neonates reported weight loss compared to birth weight at 15.3% on average. 83.3% had public health insurance. 65.1% had dehydration clinical signs at entry and 83.5% transient neurological signs. The average sodium was 155 mEq/L at revenue. The sodium decrease in the first 24 hours of handling was 7.74 mEq/L (0.32mEq/L per hour). The correction of the hypernatremia was 55.8% by oral intake and 4 days hospital stay on average. **Conclusions:** The feeding's problems came up in a (76%), primiparous mothers in an (88.4%). 90.6 percent of this population administered exclusive breastfeeding, results that can help to alert the health professional to timely identification, warning signs, and early post-discharge control and preventive measures.

Keywords:

Dehydration;
Infant;
Hypernatremia;
Breast Feeding

Introducción

La deshidratación hipernatrémica neonatal (DHN) es una condición caracterizada por la pérdida anormal de peso, signos clínicos de deshidratación y una concentración sérica de sodio > 145 mEq/L en el menor de 28 días^{1,2}. La pérdida fisiológica de peso en los recién nacidos a término, no debe superar entre el 7%-10% en los primeros días de vida^{1,3,4}, una pérdida mayor es un signo de alarma para evaluar una posible DHN; puesto que existe una relación directa entre la pérdida de peso y deshidratación hipernatrémica².

Esta incidencia parece incrementar según los reportes de la literatura a nivel mundial teniendo en cuenta que entre el 1-1,8% de las admisiones neonatales son causadas por esta patología⁵.

Esta condición clínica relativamente común es motivo de preocupación debido a que el potencial de morbilidad es significativo. La verdadera incidencia del problema no se ha determinado claramente debido a que los estudios realizados no incluyen a los recién

nacidos prematuros, ni pacientes con problemas como paladar hendido, síndrome hipotónico y trisomía 21 entre otros^{6,7}. La DHN se ha asociado a morbilidades tales como: hemorragia del sistema nervioso central (SNC), trombosis venosa cerebral, coagulopatía, apnea, falla renal, ictericia y secuelas neurológicas a largo plazo^{2,7}.

El manejo de esta condición clínica en recién nacidos sigue siendo controvertida porque los neonatos tienen signos clínicos de deshidratación menos evidentes y son más susceptibles a la deshidratación por la inmadurez renal, la distribución de agua corporal y porque las necesidades de agua y sodio son diferentes en niños mayores⁸. Cuando los recién nacidos no son tratados adecuadamente, pueden tener graves complicaciones y secuelas neurológicas a largo plazo. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y de laboratorio de recién nacidos a término con diagnóstico de deshidratación hipernatrémica en una Unidad Neonatal de un hospital infantil de referencia.

Pacientes y Método

Estudio observacional, descriptivo-retrospectivo de recién nacidos que ingresaron al Hospital Infantil Los Ángeles de Pasto, Colombia, durante el período de enero de 2014 a diciembre de 2016. Para los efectos de este estudio se incluyeron recién nacidos a término hospitalizados con signos clínicos de deshidratación y/o pérdida de peso mayor al 7% y un sodio sérico mayor a 145 mEq/L. Fueron recolectados los datos registrados en las historias clínicas teniendo en cuenta la descripción de variables sociodemográficas del neonato: edad en días, género, seguro de salud; variables clínicas del neonato: problemas de alimentación, ictericia, fiebre, peso al nacer, peso al ingreso, tipo de alimentación, signos de deshidratación, signos neurológicos, conducta de soporte enteral y parenteral, ictericia, fototerapia y días de estancia; variables de laboratorio y radiológicas: hallazgos radiológicos, descenso del sodio en las primeras 24 h, sodio, calcio, cloro, creatinina, potasio y glicemia al ingreso; variables clínicas de la madre: edad, paridad, vía de parto, semanas de gestación. Se diseñó un instrumento de recolección de información en Excel versión 2014.

Se incluyeron recién nacidos a término mayores de 37 semanas que tuvieran signos clínicos de deshidratación (mucosas secas, fontanela deprimida, llanto sin lágrimas, signos de pliegue cutáneo) y/o pérdida excesiva de peso mayor de 7% y sodio sérico mayor a 145 mEq/L. Se excluyeron a aquellos pacientes que desarrollaron hipernatremia durante la hospitalización, malformaciones congénitas mayores, pacientes que no tuvieran todos los datos en el instrumento e información incompleta en la historia clínica. Los sesgos de información se controlaron realizando la revisión de historias clínicas por 6 de los investigadores, quienes estandarizaron las definiciones de las variables,

crearon un proceso organizado para la revisión de las historias clínicas para no pasar por alto detalles o información valiosa y realizaron una prueba piloto en la que registraron y analizaron los primeros 10 casos de dicho evento.

Análisis de la información

Los programas utilizados para la recolección, procesamiento y análisis fueron: software SPSS®, versión 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Presentación de resultados en Microsoft Word.

Se realizó descripción de todas las variables de la población de estudio, teniendo en cuenta la naturaleza de las mismas; para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas y para variables cuantitativas se empleó el promedio, desviación estándar y media.

Se respetaron los principios éticos fundamentales contemplados en la declaración de Helsinki. El proyecto fue avalado por el comité de ética del Hospital Infantil los Ángeles de la Ciudad de Pasto, Colombia, el 27 de noviembre de 2014. Este estudio se clasificó como "Riesgo mínimo" de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, Ministerio de Salud de Colombia.

Resultados

Durante el período analizado para esta investigación, el total de ingresos a la unidad neonatal fue de 505 recién nacidos a término, quienes ingresaron a la institución pediátrica entre enero de 2014 y diciembre de 2016; de esta población, 43 presentaron signos clínicos de deshidratación o pérdida de peso mayor al 7%. El 51% fueron mujeres, con promedio de edad de 6 días a su ingreso; el 83,7% se encontraba afiliado al sector público del sistema de seguridad en salud.

El promedio de edad gestacional en semanas correspondió a 39 semanas de gestación, el 88,4% de las madres tenían un hijo y un promedio de edad de 25 años, el 55% de los pacientes nacieron por vía vaginal (tabla 1).

La media de peso al nacer se encontraba en 3.238 g (DE \pm 474 g), el promedio del peso al ingreso fue de 2.736 g y el promedio de pérdida de peso fue de 15,3% (DE \pm 7,88%) (tabla 2). De los niños analizados, el 90,6% fue alimentado exclusivamente con leche materna, las madres reportaron problemas en su alimentación en un 76,7%; se encontró que el 65% de esta población presentó signos clínicos de deshidratación (oliguria, fontanela deprimida, signos de pliegue, mucosas secas) y el 83% presentó algún signo neurológico (irritabilidad, letargia, hipertonía, somnolencia). Se

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de las madres de los recién nacidos a término con deshidratación hipernatrémica

Característica	Variable	Categoría	43 (%)
Características de la madre	Edad de la materna (M \pm DE \pm)		25,4 (6,95)
	Paridad	1 a 2 hijo	38 (88,4)
		3 a 4 hijos	4 (9,3)
		Más de 4 hijos	1 (2,3)
Vía de parto	Vaginal	24 (55,8)	
	Cesárea	19 (44,2)	
	Edad gestacional en semanas (M \pm DE \pm)		39,2 (0,87)

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los recién nacidos a término con deshidratación hipernatémica

Característica	Variable	Categoría	43 (%)
Características sociodemográficas y clínicas del neonato	Peso al nacer g (M ± DE ±)	3,238 (474)	
	Peso al ingreso g (M ± DE ±)	2,736 (452)	
	Pérdida de peso g (M ± DE ±)	15,3 (7,88)	
	Edad - días (M ± DE ±)	6,3 (4,87)	
Género	Masculino		21 (48,8)
	Femenino		22 (51,2)
Seguro de salud	Privado		7 (16,3)
	Público		36 (83,7)
Tipo de alimentación	Lactancia materna exclusiva		39 (90,6)
	Fórmula artificial		1 (2,3)
	Mixta (lactancia materna, fórmula, aromática)		3 (6,9)
Problemas de alimentación			33 (76,7)
Fiebre			17 (39,5)
Ictericia			36 (83,7)
Fototerapia			23 (53,4)
Signos de deshidratación			28 (65,1)
Síntomas neurológicos			36 (83,7)
Corrección de hipernatremia	Oral		24 (55,8)
	Intravenosa		13 (30,2)
	Oral e intravenosa (mixta)		6 (13,9)
Días de hospitalización (M ± DE ±)		4,62 (4,59)	

encontró que la corrección de la hipernatremia (reposición de agua libre) se realizó en su mayor parte por vía oral en un 55,8%, el 30,3% por vía intravenosa y 13,9% fue mixta (oral /intravenoso) (tabla 2).

En las variables clínicas, el 39% presentó fiebre cuantificada y el 83,7% ictericia en el examen físico; a 6 pacientes (14%) se le realizó estudios de neuroimagen así: 3 pacientes (6,9%) ecografía transfontanelar, 2 pacientes (4,6%) tomografía cerebral y 1 paciente (2,3%) tomografía cerebral y

ecografía transfontanelar; encontrando en un caso hemorragia intraventricular grado 1. El promedio de sodio al ingreso fue de 155 mEq/L con una (DE ± 8 mEq/L). El descenso de sodio en las primeras 24 h de manejo fue 7,74 mEq/L (0,32 mEq/L por hora) (figura 1). Se evaluaron pruebas de función renal: BUN con un promedio de 26,0 mg/dL y creatinina 0,92 mg/dL, el promedio del potasio fue de 4,3 (DE ± 0,6), y del cloro 117 (DE ± 19), la glicemia tuvo un promedio de 70 mg/dL (DE ± 31mg/dl) (tabla 3).

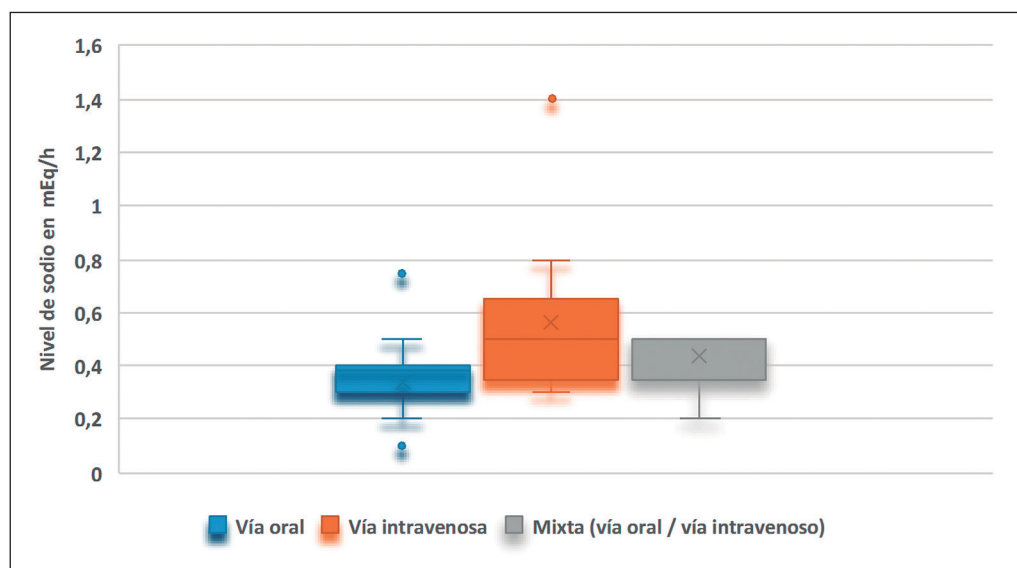


Figura 1. Disminución de sodio en 24 h por hora según tipo de soporte.

Tabla 3. Características de laboratorio de los recién nacidos a término con deshidratación hipernatrémica

Característica	Variable	(M ± DE)
Característica de laboratorio	Descenso del sodio en las primeras 24 h	7,7(8,84)
	Glicemia mg/dl	70 (31,1)
	Creatinina mg/dl	0,92 (0,30)
	Sodio mEq/l	155 (8,06)
	Potasio mEq/l	4,3 (0,61)
	Cloro mEq/l	117 (19,1)
	Nitrógeno ureico en sangre mg/dl	26 (23,9)

Discusión

La deshidratación hipernatrémica (DHN) es una condición de hospitalización común en los recién nacidos a término en los primeros días de vida y ha venido ganando importancia por su comportamiento ascendente reportado en la literatura clínica⁹.

La incidencia de la DHN es variable; se encuentran reportes de 2,5 por cada 10.000 nacidos vivos en la serie de Oddie et al.², Manganaro et al. reportan una incidencia de 7.7% entre los niños alimentados exclusivamente con leche materna¹⁰. Uras et al. reportan una incidencia de 5,6%¹¹. Moritz et al. reportan una incidencia tan baja como 1,9% en niños hospitalizados a término¹. En este estudio, la incidencia fue de 8,5 % de los ingresos a la unidad neonatal durante el período estudiado; se observa un porcentaje notablemente mayor al reportado en la literatura, se considera que es necesario documentar este hallazgo y plantear estrategias de abordaje de un problema aún no resuelto.

Similar a los ejemplos de publicaciones de otros países, esta situación es más frecuentemente en estratos socioeconómico bajos, representado en este estudio por los afiliados al sector público de la salud. También influye la alimentación con lactancia materna exclusiva y problemas de alimentación, posiblemente este último relacionado con una galactopoyesis inefectiva en las primeras horas manifestado por problemas de alimentación referidos por las madres, sumado a técnicas inadecuadas tanto de posición como de agarre durante la lactancia. Además coincide la presentación con mayor frecuencia en madres primíparas sin experiencia en el cuidado del recién nacido, falencias en la de educación sobre la lactancia materna, el alta temprana o problemas como pezones planos e invertidos no detectados durante el control prenatal⁶.

El rango de sodio sérico normal se encuentra entre 135 mEq/l a 145 mEq/L, por lo que toda elevación del sodio sérico por encima de 145 mEq /l, se considera

hipernatremia^{1,11}. En este estudio se definió hipernatremia como un sodio > 145 mEq /l. Algunas publicaciones definen como hipernatremia neonatal valores superiores de 150 mEq/L^{12,13}.

La gran mayoría de la población estudiada presentó al menos uno de los signos clínicos de deshidratación como: oliguria, fontanela deprimida, mucosas secas, signos de pliegue; estos signos son signos inespecíficos y se presentan en una gran variedad de enfermedades en el período neonatal. Uno de los signos clínicos más específicos es la disminución de peso, siendo un hallazgo importante para establecer el diagnóstico como lo soportan otros estudios revisados^{1,10,14}. Sin embargo, en la literatura de los últimos años no es claro el porcentaje de pérdida de peso definida como normal en los primeros días de vida de los recién nacidos a término que son alimentados exclusivamente con leche materna, no hay datos fisiológicos confiables. Algunos artículos estiman que la pérdida de peso en la primera semana de vida corresponde al 10%^{1,3,4}, refiriendo que una pérdida superior al 10% aumenta 47 veces el riesgo de desarrollar deshidratación hipernatrémica; otros autores refieren que una pérdida mayor al 7% en los primeros tres o cuatro días de vida es un signo de alarma y hay que buscar su causa^{10,15,16}. Los pacientes de este estudio tuvieron en promedio una pérdida de peso de 15.6% con respecto al peso de nacimiento, Tabla 2. Con un promedio de edad al ingreso de 6,3 días, estos resultados se correlacionan con la literatura^{3,16}.

Según la literatura, la meta terapéutica en el manejo de la DHN es corregir el choque hipovolémico y realizar un descenso de la osmolaridad sérica con una disminución del sodio que no supere 0,5 mEq/l por hora¹⁴. Para este estudio, la reducción fue de 0,32 mEq/l por hora en promedio en toda la población, con tratamiento vía oral la reducción de sodio fue de 0,3 mEq/hora, con vía intravenosa fue de 0,5 mEq/hora, mixto (vía oral y vía intravenosa) fue de 0,35 mEq/ hora, según lo recomendado (figura 1).

La estrategia más utilizada para la corrección del sodio en esta población de estudio fue la vía oral: es fácil de manejar, reduce los costos en líquidos endovenosos, requiere menos frecuencia en el control de los niveles de sodio y facilita su uso en centros de salud de menor complejidad¹⁷. Es importante mencionar que el descenso de los niveles de sodio fue más lento cuando se utilizó la vía oral que con la vía endovenosa (figura 1). Según Erdemir y colaboradores, se elige esta vía, si es bien tolerada y no hay contraindicaciones¹⁷. Cabe destacar que la DHN puede conducir a la presentación de secuelas neurológicas a largo plazo¹, en esta investigación se encontró que la mayoría de pacientes presentaron al ingreso algún signo neurológico transitorio, pero no se realizó seguimiento a largo plazo después de la hospitalización. En quienes se realizó neuroimágenes, como hallazgo se documentó un caso de hemorragia intraventricular grado 1 y el resto se reportaron como normales.

La literatura sugiere que entre los signos clínicos que se manifiestan en pacientes con DHN está ubicada en los primeros lugares la ictericia^{14,16}. En este estudio la ictericia fue el signo más frecuente; un 83,7% de los recién nacidos presentó ictericia en el examen físico y requirió tratamiento con fototerapia a diferencia del estudio realizado por Saxena et al. quienes encontraron menor porcentaje de niños con ictericia¹⁸.

Respecto a las características encontradas en las madres de este estudio, se encontró una edad promedio de 25 años, el 88,4% tuvieron un hijo, hay varios estudios que han relacionado la falla en la alimentación como un factor importante asociado a la DHN en recién nacidos a término aparentemente sanos¹⁹; en el estudio de Boskabadi, en Irán, reportaron que el 50% de los casos de DHN de su serie está asociado a este problema²⁰. El estudio canadiense de Livingstone detectó que el 70% de las madres con bebés deshidratados y falla de alimentación eran primigestantes²¹. El estudio de Caglar y Ozzer también concluye que 44% de las madres de bebés con DHN y problemas de alimentación eran primíparas¹⁵. Los estudios sugieren que hay mayor riesgo de DHN en los hijos de madres primigestantes^{3,22-24} como se evidencia en el presente estudio. Ninguno de los pacientes incluidos en esta revisión falleció durante su estadía hospitalaria.

Este tipo de estudio únicamente permite explorar algunas características de la población que ingresó al hospital. Considerando su diseño se debe tener en cuenta que existen algunas limitaciones como la selección inicial de las historias clínicas a partir del

código CIE 10, que pudo generar la no inclusión de historias clínicas de pacientes con DHN. Además, otra limitación fue la recolección de datos tomados del registro en las historias clínicas que no siempre presentaban todas las variables definidas.

Conclusiones

En el presente estudio se identificó importantes variables clínicas y sociodemográficas que deben alertar al profesional de la salud a identificar al recién nacido con deshidratación hipernatremica, entre las que se destacan: madres primigestantes, pérdida significativa de peso del lactante, problemas de alimentación y características clínicas que incluyen manifestaciones neurológicas como signos de deshidratación.

Un importante hallazgo fue la alta frecuencia de los problemas de alimentación, valdría la pena explorar en un estudio posterior sus causas y su verdadero valor, para poder tomar las medidas preventivas adecuadas, como por ejemplo asegurar una adecuada técnica de lactancia materna antes del alta, además de un seguimiento ambulatorio con enfermería o pediatría oportuno especialmente a madres y/o recién nacidos en los que se encuentre algún factor de riesgo.

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

- Moritz ML. Breastfeeding-Associated Hyponatremia: Are We Missing the Diagnosis? *Pediatrics* [Internet]. 2005;116(3):e343-7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-2647>.
- Oddie SJ, Craven V, Deakin K, Westman J, Scally A. Severe neonatal hyponatraemia: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2013;98(5):F384-7. Available from: <http://fn.bmj.com/content/98/5/F384.long>.
- Karadeniz Bilgin, Leyla. Akcay, Fatima. Altinkaynak, Konca. Altindag H. Hyponatremia in Breastfed Newborns: a Review of 149 Cases. 2011;58(4):332-4.
- Ghaleh A, Hosseini MB, Farhangmehr T. Evaluation of Dehydration and Hyponatremia in Neonates Admitted to Tabriz Children ' s Hospital. 2009;31(2):2009.
- Bischoff AR, Dornelles AD, Carvalho CG. Treatment of Hyponatremia in Breastfeeding Neonates: A Systematic Review. *Biomed Hub*. 2017;2(1):1-10.
- Lavagno C, Camozzi P, Renzi S, et al. Breastfeeding-Associated Hyponatremia: A Systematic Review of the Literature. *J Hum Lact*. 2016;32(1):67-74.
- Ergenekon E, Unal S, Gücüyener K, et al. Hyponatremic dehydration in the newborn period and long-term follow up. *Pediatr Int*. 2007;49(1):19-23.
- Ali US, Sengupta K, Andankar P, Saraf S, Chawla A, Deshpande S. Reversible renal medullary hyperechogenicity in neonatal hyponatremic dehydration. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(9):1050-2.
- Juliao J. Deshidratación hipernatrémica e hiperbilirrubinemia indirecta en el recién nacido a término. *RevMedicaSanitas*. 2009;12(4):34-42.
- Manganaro R, Mami C, Marrone T, Marseglia L, Gemelli M. Incidence of dehydration and hyponatremia in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 2001;139(5):673-5.
- Uras N, Karadag A, Dogan G, Tonbul A, Tatli MM. Moderate hyponatremic dehydration in newborn infants: retrospective evaluation of 64 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2007;20(6):449-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674254>.
- Koklu E, Gunes T, Ozturk MA, Kose M, Kurtoglu S, Yuksel F. A review of 116 cases of breastfeeding-associated hyponatremia in rural area of central Turkey. *J Trop Pediatr*. 2007;53(5):347-50.
- Peñalver Giner O, Gisbert Mestre J, Casero Soriano J, Bernal Ferrer A, Oltra Benavent M, Tomas Vila M. Deshidratación hipernatrémica asociada a lactancia materna. *An Pediatr*. 2004;61(4):340-3.
- Bolat F, Ofraz MB, Güven AS, et al. What Is the Safe Approach for Neonatal Hyponatremic Dehydration? *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2013;29(7):808-13. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:land ingpage&an=00006565-201307000-00007>.
- Çağlar MK, Özer I, Altugan FŞ. Risk factors for excess weight loss and hyponatremia in exclusively breast-fed infants. *Brazilian J Med Biol Res*. 2006;39(4):539-44.
- Barman H, Das BK, Duwara SG. Acute kidney injury in hyponatremic dehydration in exclusively breastfed babies: don't ignore it! *J Clin Neonatol*. 2014;3(218):124-5.
- Erdemir A, Kahramaner Z, Cosar H, et al. Comparison of oral and intravenous fluid therapy in newborns with hyponatremic dehydration. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014;27(5):491-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805991>.
- Saxena A, Kalra S, Shaw SC, et al. Correction of hyponatremic dehydration in neonates with supervised breast-feeding: A cross-sectional observational study. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2019;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.05.002>.
- Unal S, Arhan E, Kara N, Uncu N, Aliefendioğlu D. Breast-feeding-associated hyponatremia: Retrospective analysis of 169 term newborns. *Pediatr Int* [Internet]. 2008;50(1):29-34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-200X.2007.02507.x> [citado el 15 de junio de 2017].
- Boskabadi H, Maamouri G, Ebrahimi M, et al. Neonatal hyponatremia and dehydration in infants receiving inadequate breastfeeding. Vol. 19, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2010. p. 301-7.
- Livingstone VH, Willis CE, Abdel-Wareth LO, Thiessen P, Lockitch G. Neonatal hyponatremic dehydration associated with breast-feeding malnutrition: A retrospective survey. *Cmaj*. 2000;162(5):647-52.
- A. Jonguitud-Aguilar, S. Calvillo-Robles, E. Ruiz-Martínez GO-L. Protocolo de manejo en deshidratación hipernatrémica neonatal. *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29(2):65-9.
- Morton J. The Clinical Usefulness of Breast Milk Sodium in the Assessment of Lactogenesis. *Pediatrics*. 1994;93(5).
- NEIFERT M. Prevention of Breastfeeding Tragedies. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2001;48(2):273-97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395508700269>.

Variación estacional de 25-hidroxi-vitamina D3, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina en niños escolares

Seasonal variations in 25-hydroxy vitamin D3, parathormone and alkaline phosphatase in school-aged children

Gonzalo Domínguez-Menéndez^a, Helena Poggi^a, Rosario Moore^a, Ivonne D'Apremont^a, Mónica Arancibia^b, Hernán García^a, Dafne Segall^a, Fidel Allende^c, Sandra Solari^c, Alejandro Martínez-Aguayo^a

^aDivisión de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bServicio de Pediatría, Hospital Higuera. Talcahuano, Chile

^cDepartamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 15 de abril de 2020; Aceptado: 10 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La deficiencia de vitamina D es una condición frecuente, especialmente durante los meses más oscuros en las regiones más extremas del mundo, que puede tener consecuencias graves en la salud ósea, así como manifestaciones en otros sistemas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Casi un 50% de los niños en edad escolar presentan deficiencia de vitamina D en zonas con latitud no extrema, como Santiago de Chile, con una disminución significativa de las concentraciones de 25-OH-Vitamina D en comparación al verano.

Resumen

El principal rol de la vitamina D es la regulación del metabolismo del calcio, cuya principal fuente es la vitamina D3 que se obtiene principalmente por la acción de la luz ultravioleta (UV) en la piel. **Objetivo:** Evaluar las diferencias estacionales en las concentraciones de 25-hidroxi-vitamina D3 (25OHVitD3), hormona paratiroidea (PTH), fosfatasa alcalina (FA) y calcio en niños en edad escolar. **Sujetos y Método:** Se midieron las concentraciones de 25OHVitD3, PTH, FA y calcio en niños de 5 a 8 años, sin suplementación de Vitamina D, reclutados en Santiago de Chile (latitud -33.4372) en distintas estaciones del año. El estatus de VitD fue definido como suficiente con concentraciones de 25OHVitD3 > 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiente 12-20 ng/mL (30-50 nmol/L) y deficiente < 12 ng/mL (30 nmol/L) en base a las recomendaciones del grupo de expertos del "Consenso Global para la Prevención y Manejo del Raquitismo Nutricional". **Resultados:** En total participaron 133 niños (89 prematuros menor o igual a 32 semanas), 41 durante el verano, 28 en otoño, 35 en invierno y 29 en primavera. La diferencia de las medias entre el verano y el invierno fue de 9,6 ng/mL para 25OHVitD3 ($p < 0,0001$), -11,1 pg/mL para PTH ($p < 0,0001$) y -47,5 UI/mL para FA ($p = 0,01$). En las concentra-

Palabras clave:

Paratohormona,
25OHVitD3;
Fosfatasas Alcalinas;
Índice UV;
Estaciones del año

Correspondencia:
Alejandro Martínez-Aguayo
alemarti@med.puc.cl

ciones de calcio no se observaron diferencias. El 97,6% de los sujetos fueron clasificados con estatus de suficiencia (> 20 ng/mL) en verano, lo que disminuyó significativamente en invierno (54,3%, $p < 0,0001$). **Conclusiones:** Las concentraciones de 25OHVitD3 disminuyeron en aproximadamente la mitad de los niños durante el invierno, lo que se vio acompañado de un aumento de la PTH y FA, asociado a concentraciones normales de calcio. De acuerdo a nuestros resultados, la suplementación con VitD en niños podría ser necesaria durante otoño e invierno.

Abstract

The main role of Vitamin D is to regulate calcium metabolism, whose main source is vitamin D3 obtained mostly from the action of ultraviolet (UV) light on the skin. **Objective:** To evaluate the seasonal differences in the concentrations of 25-hydroxy-vitamin D3 (25OHVitD3), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), and calcium in school-age children. **Subjects and Method:** The concentrations of 25OHVitD3, PTH, ALP, and calcium were measured in children from Santiago, Chile (latitude -33.4372), aged 5 to 8 years, without Vitamin D supplementation, in different seasons of the year. VitD status was defined as sufficient with concentrations of 25OHVitD3 >20 ng/mL (50 nmol/L), insufficient 12-20 ng/mL (30-50 nmol/L) and deficient <12 ng/mL (30 nmol/L) based on the recommendations of the expert group of the "Global Consensus for the Prevention and Management of Nutritional Rickets". **Results:** 133 children participated (89 preterms under or equal to 32 weeks), 41 during summer, 28 in fall, 35 in winter, and 29 in spring. The difference of means between summer and winter was 9.6 ng/mL for 25OHVitD3 ($p < 0.0001$), -11.1 pg/mL for PTH ($p < 0.0001$), and -47.5 IU/mL for ALP ($p = 0.01$). There were no differences in calcium concentrations. In summer, 97.6% of the subjects were classified with sufficiency status (> 20 ng/mL), which decreased significantly in winter to 54.3% ($p < 0.0001$). **Conclusions:** In winter, 25OHVitD3 concentrations decreased in approximately half of the children, which was associated with an increase in PTH and ALP, and normal calcium concentrations. According to our results, children may need VitD supplementation during fall and winter.

Keywords:

Parathyroid Hormone;
25OHVitD3;
Alkaline Phosphatase;
UV Index;
Seasons

Introducción

La Vitamina D (VitD), que incluye las formas D2 y D3, es uno de los principales factores que estimula la absorción de calcio a nivel intestinal y mantiene el balance entre calcio y fosfato. Al déficit de VitD se le han adjudicado roles en enfermedades tanto agudas como crónicas, por ejemplo, pre-eclampsia, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, cánceres y diabetes tipo 2, entre otras¹.

La Vitamina D3 o colecalciferol es sintetizada en la piel en respuesta a la exposición a la luz ultravioleta (UV), y es la fuente más importante de VitD, especialmente en los meses de verano. También puede tener origen animal, principalmente en peces con alto contenido de grasas. Por otro lado, principal fuente de Vitamina D2 o ergocalciferol es vegetal².

El metabolismo óseo está altamente regulado por varios factores, tales como VitD, hormona paratiroidéica (PTH), fosfatasa alcalina (FA), calcio y fosfato. La infancia y adolescencia son períodos críticos para el establecimiento de la salud ósea para toda la vida. El déficit de VitD está asociada con una mayor secreción de PTH debido a una baja concentración de calcio sérico y 1,25-(OH)₂-Vitamina D3, resultando en aumento de la

resorción ósea y, en consecuencia, en una disminución de la masa ósea. La deficiencia severa de VitD causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Se estima que alrededor de un billón de personas en el mundo presentan deficiencia e insuficiencia de VitD³

La síntesis de VitD3 en la piel se ve afectada por diferentes factores como la edad, la pigmentación de la piel, el uso de protector solar y la vestimenta. Como factores de riesgo de deficiencia de VitD se ha descrito obesidad, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica o la malabsorción, insuficiencia dietética, pigmentación más oscura de la piel, nutrición parenteral a largo plazo, institucionalización, tratamiento con anti-epilépticos y baja exposición solar^{2,4}.

En los niveles de VitD también influyen variables geográficas y climáticas como latitud, altitud, estación del año y hora del día, que influyen en la síntesis de VitD⁵. El aumento en la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de VitD durante el invierno se relaciona a diferentes factores, siendo la disminución de la radiación UV el más importante⁶. Santiago de Chile, ubicada entre los paralelos $32^{\circ}55'$ y $34^{\circ}19'$ sur, tiene cuatro estaciones marcadas durante el año, con una reducción de la radiación solar durante el otoño e invierno. Durante este período del año, el ángulo de zenit es más

oblicuo, por lo que la absorción de radiación UV por el ozono aumenta y disminuye la que alcanza la superficie de la Tierra⁷. Otro factor relevante relacionado con la síntesis de la VitD es la contaminación ambiental, ya que dificulta que la radiación UV alcance la superficie de la Tierra, asociándose a una reducción de la síntesis de VitD en la piel⁸. En relación a esto, existen varios reportes que muestran una mayor incidencia de deficiencia de VitD en áreas con mayor contaminación^{8,9}.

El objetivo de este estudio es determinar si existen diferencias en la concentración de 25OHVitD3 durante las estaciones del año en escolares de Santiago de Chile, y asociarlas con concentraciones séricas de PTH, FA, y calcio, así como también con la radiación UV y contaminantes ambientales.

Sujetos y Método

Diseño

Se realizó un estudio de tipo transversal de asociación con un muestreo por conveniencia.

Sujetos

En este estudio participaron sujetos prepuberales entre 5 y 8 años en control sano en la “Red de Salud UC-Christus” y del policlínico de niños prematuros del “Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río”, muestreo que fue realizado para el proyecto FONDECYT 1160863. Se excluyeron aquellos con suplementación de VitD o con historia de patologías crónicas no resueltas.

Protocolo

Un pediatra realizó un examen físico completo a todos los sujetos en la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre enero de 2016 y agosto de 2018. La talla fue medida utilizando un estadiómetro (Health o meter modelo 402 KL, Illinois, US) con una precisión de 0,1 cm, y el peso fue determinado utilizando una balanza de precisión (Omron modelo HBF-510, Japón). El perímetro de cintura se midió con una cinta métrica inextensible, de acuerdo con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰. La talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura están expresados en puntaje Z de desviación estándar (puntaje-Z) de acuerdo con las referencias de la OMS.

Análisis bioquímico

En muestras de sangre tomadas después de un ayuno nocturno, se midió la concentración de 25OHVitD3 por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa, así como PTH (inmunoensayo electroquimioluminiscente, Cobas, Roche), FA (Enzimático Colorimétrico, Roche, Cobas) y calcio (Colorimétrico, Roche, Cobas).

El estatus de VitD fue definido como suficiente con concentraciones de 25OHVitD3 > 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiente 12-20 ng/mL (30-50 nmol/L) y deficiente < 12 ng/mL (30 nmol/L) en base a las recomendaciones del grupo de expertos del “Consenso Global para la Prevención y Manejo del Raquitismo Nutricional” del año 2016¹¹.

Variables medioambientales

El índice UV de Santiago fue obtenido de la base de datos del Servicio Meteorológico de Chile, que es responsable del registro y publicación de esta información¹². En este estudio, seleccionamos los contaminantes ambientales más frecuentemente descritos en la literatura como con efecto sobre la radiación UV⁹ y que estuvieran disponibles del Sistema Nacional de Calidad del Aire¹³: ozono (O₃), monóxido de carbono (CO) y material particulado 10 (MP10).

Análisis estadístico

El análisis de distribución normal de las variables se realizó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables son presentadas como medianas y rangos intercuartiles. Para las variables con distribución normal se utilizó ANOVA unidireccional y prueba de Tukey, para aquellas sin distribución normal, la prueba de Kruskal-Wallis, y posteriormente la prueba de U de Mann-Whitney (entre dos muestras independientes). Los datos fueron analizados utilizando software GraphPad® Prism version 8.0.0 para Mac OS X (GraphPad Software, San Diego, California USA).

Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Uno de los padres o tutores legales firmó el consentimiento informado antes de cualquier procedimiento.

Resultados

Se reclutó un total de 147 niños, de los cuales 14 fueron excluidos. Participaron 133 niños en edad escolar (65 niñas, 48.9%), 89 fueron muy prematuros (menor o igual a 32 semanas de edad gestacional) y 44 de término. Entre ellos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en distribución por sexo ($p = 0,231$), edad ($p = 0,264$), puntaje-Z del IMC ($p = 0,568$) y 25OHVitD3 ($p = 0,165$), por lo que el análisis se realizó considerando el grupo total. Las concentraciones de 25OHVitD3 medidas durante distintas épocas del año no se correlacionaron con el sexo ($p = 0,643$), edad cronológica ($p = 0,158$), edad gestacional ($p = 0,165$), circunferencia abdominal ($p = 0,294$) o puntaje-Z de IMC ($p = 0,545$).

Variación estacional

Al separar los datos de acuerdo con las estaciones del año, se observaron variaciones significativas para los promedios de concentraciones de 25OHVitD3 ($p < 0,0001$), FA ($p = 0,001$) y PTH ($p < 0,0001$), no así en las concentraciones de calcio ($p = 0,356$) (tabla 1 y figura 1). En la tabla 2 se presentan las diferencias entre el verano y las otras estaciones del año para 25OH-VitD3, FA y PTH.

Clasificación del estatus de 25OHVitD3

Entre los 133 sujetos, el estatus de deficiencia se observó en 2 sujetos (1,5%), el de insuficiencia en 27 (20,3%) y el de suficiencia en 104 (78,2%). Estos tres estatus mostraron variación estacional (Chi-cuadrado de Pearson, $p = 0,001$), siendo el porcentaje de suficiencia significativamente mayor en verano (97,6%) que en otoño (82,1%; $p = 0,0368$), invierno (54,3%; $p < 0,0001$) y primavera (75,9%; $p = 0,0072$).

Asociación entre concentraciones de 25OHVitD3 y PTH, FA y calcio

La concentración de 25OHVitD3 presentó una correlación inversa con la de PTH ($r = -0,383$, $R^2 = 0,15$,

$p < 0,0001$, figura 2A), y ésta a su vez, se correlacionó directamente con FA ($r = 0,240$, $R^2 = 0,06$, $p = 0,0054$, figura 2B). En este estudio no observamos una asociación estadísticamente significativa entre calcio y 25OHVitD3 ($p = 0,113$) o PTH ($p = 0,32$).

Asociación entre 25OHVitD3, PTH, índice UV y contaminantes ambientales

La concentración de 25OHVitD3 fue directamente proporcional al índice UV ($r = 0,531$, $R^2 = 0,28$, $p < 0,0001$) e inversamente con la concentración de CO ($r = -0,407$, $R^2 = 0,17$, $p < 0,0001$), pero no se observó asociación con MP10 ($p = 0,703$). Después de controlar por el índice UV, la asociación entre la concentración de 25OHVitD3 y CO no fue significativa ($p = 0,381$). La concentración de PTH se relacionó inversamente con el índice UV ($r = -0,427$, $R^2 = 0,18$, $p < 0,0001$) y directamente con el CO ($r = 0,248$, $R^2 = 0,06$, $p = 0,004$), pero nuevamente, no se observó asociación con el MP10 ($p = 0,52$).

Las correlaciones entre las concentraciones de 25OHVitD3 y radiación UV de los sujetos muy prematuros y los de término fueron idénticas y no se observaron diferencias entre las pendientes ($F = 0,1538$, $DFn = 1$, $DFd = 129$, $p = 0,6956$) (figura suplementaria 1).

Tabla 1. Características del periodo de recién nacidos, clínicas y bioquímicas agrupadas por estación al momento del estudio

	Primavera (n = 29)	Verano (n = 41)	Otoño (n = 28)	Invierno (n = 35)	Valor p
<i>Características del periodo de recién nacido</i>					
Edad gestacional (sem)	29 [26 - 31]	38 [30 - 40]	30 [28 - 32]	31 [28 - 38]	< 0,001*
Peso RN (puntaje z)	0,06 [-1,08 - 0,65]	0,42 [-0,04 - 1,02]	0,56 [-0,29 - 1,02]	0,04 [-1,09 - 0,87]	0,02**
Longitud de RN (puntaje z)	-0,54 [-1,60 - -0,03]	0,34 [-0,22 - 1,22]	0,44 [-0,37 - 0,93]	-0,24 [-1,58 - 0,62]	< 0,001**
Muy prematuros (%)	26 (89,7)	16 (39,0)	22 (78,6)	25 (71,4)	< 0,001
<i>Características clínicas al momento del análisis</i>					
Mujeres (%)	14 (48,2)	21 (51,2)	9 (32,1)	21 (60,0)	0,174
Edad (años)	6,6 [5,8 - 7,6]	6,6 [5,9 - 7,2]	6,6 [5,8 - 7,3]	6,3 [5,3 - 6,9]	0,422*
Talla (puntaje Z)	-0,1 [-0,49 - 0,49]	0,1 [-0,59 - 0,66]	-0,09 [-0,77 - 0,39]	-0,47 [-0,86 - 0,47]	0,466**
IMC (puntaje Z)	0,58 [-0,6 - 1,53]	0,58 [-0,29 - 1,02]	0,69 [-0,07 - 1,38]	0,45 [-0,7 - 1,64]	0,962**
Perímetro abdominal (cm)	58,0 [54,0 - 62,0]	56,0 [54,0 - 60,0]	56,5 [54,0 - 63,3]	55,0 [52,0 - 62,0]	0,620*
<i>Características del metabolismo calcio-fósforo</i>					
25OHVitD3 (ng/mL)	26,3 [21,3 - 30,9]	30,7 [26,4 - 34,2]	24,1 [21,1 - 26,5]	21,4 [17,4 - 25,3]	< 0,001**
PTH (pg/mL)	33 [29 - 47]	24 [21 - 30]	33 [29 - 41]	35 [28 - 45]	< 0,001*
FA (IU/L)	236 [222 - 283]	213 [155 - 247]	260 [203 - 294]	239 [208 - 281]	0,001**
Calcemia (mg/dL)	10 [9,8 - 10,1]	9,9 [9,7 - 10,2]	9,9 [9,7 - 10,1]	9,9 [9,7 - 10,1]	0,356*

Los resultados están presentados como mediana y rango intercuartil. La proporción del antecedente de haber nacido muy prematuro (< 32 semanas de gestación) y ser de sexo femenino fue comparada utilizando χ^2 de Pearson. El valor-p fue obtenido mediante la prueba de Kruskal-Wallis (*) para las variables sin distribución normal y con la prueba de Anova para las variables con distribución normal (**). 25OHVitD3: ng/mL * 2.496 = nmol/L y PTH: pg/mL * 0.1060 = pmol/L. IMC, índice de masa corporal; PTH, paratohormona; FA, fofatasa alcalina.

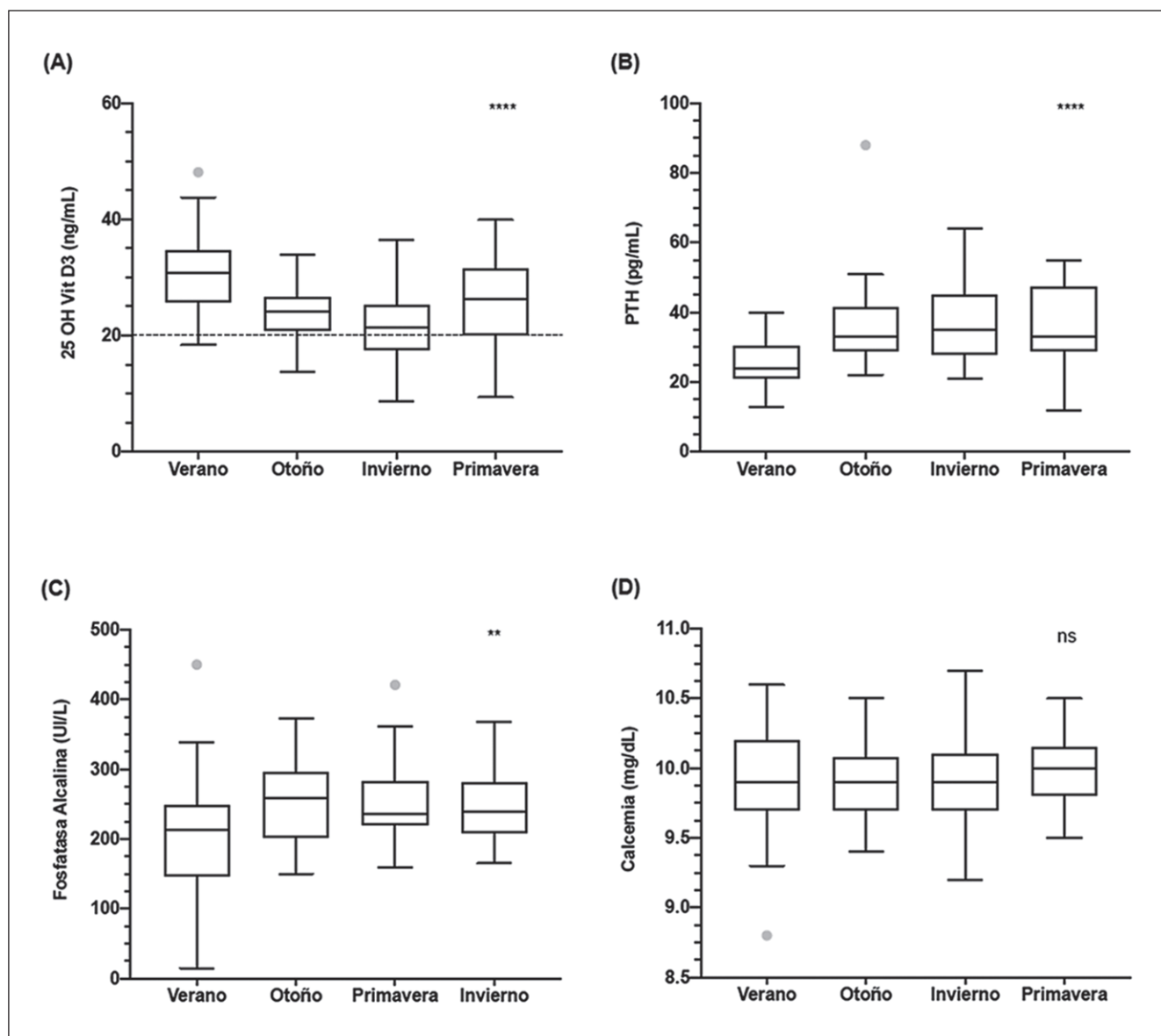


Figura 1. Concentración en las distintas estaciones y diferencias de media de concentración entre las estaciones de 25-OH-Vitamina D3 (A), PTH (B), Fosfatasa Alcalina (C) y Calcemia (D). Los resultados están expresados como mediana y rangos intercuartiles. La línea segmentada en (A) indican el estado de Vitamina D: suficiente sobre 20 ng/mL e insuficiente/deficiente bajo 20 ng/mL. FA, fosfatasa alcalina; PTH, paratohormona 25OHvitD3: ng/mL * 2.496 = nmol/L; PTH: pg/mL * 0.1060 = pmol/L.

Tabla 2. Diferencias en las concentraciones de la 25OHvitD3, fosfatasas alcalinas y PTH entre el verano y las otras estaciones

	Verano versus otoño	Verano versus invierno	Verano versus primavera
25OHvitD3 (ng/mL)	6,9 [2,8 – 11,1]***	9,6 [5,7 – 13,5]****	5,4 [1,3 – 9,5]**
FA (IU/L)	-54,7 [-96,5 – -12,8]**	-47,5 [-86,8 – -8,2]**	-49,9 [-91,4 – -8,5]*
PTH (pg/mL)	-9,9 [-12,0 – -5,0]***	-11,0 [-14,0 – -7,0]****	-10,0 [-16,0 – -6,0] ****

Las diferencias en las concentraciones de la 25OHvitD3 y FA fueron analizadas con la prueba de comparación múltiple de Tukey y los resultados se muestran como diferencias de las medias, con un intervalo de confianza de 95%. Las diferencias en la concentración de PTH, fueron analizadas con la prueba de Mann Whitney y los resultados se muestran como diferencias de las medianas, con un intervalo de confianza de 95%. FA, fosfatasa alcalina; PTH, paratohormona.

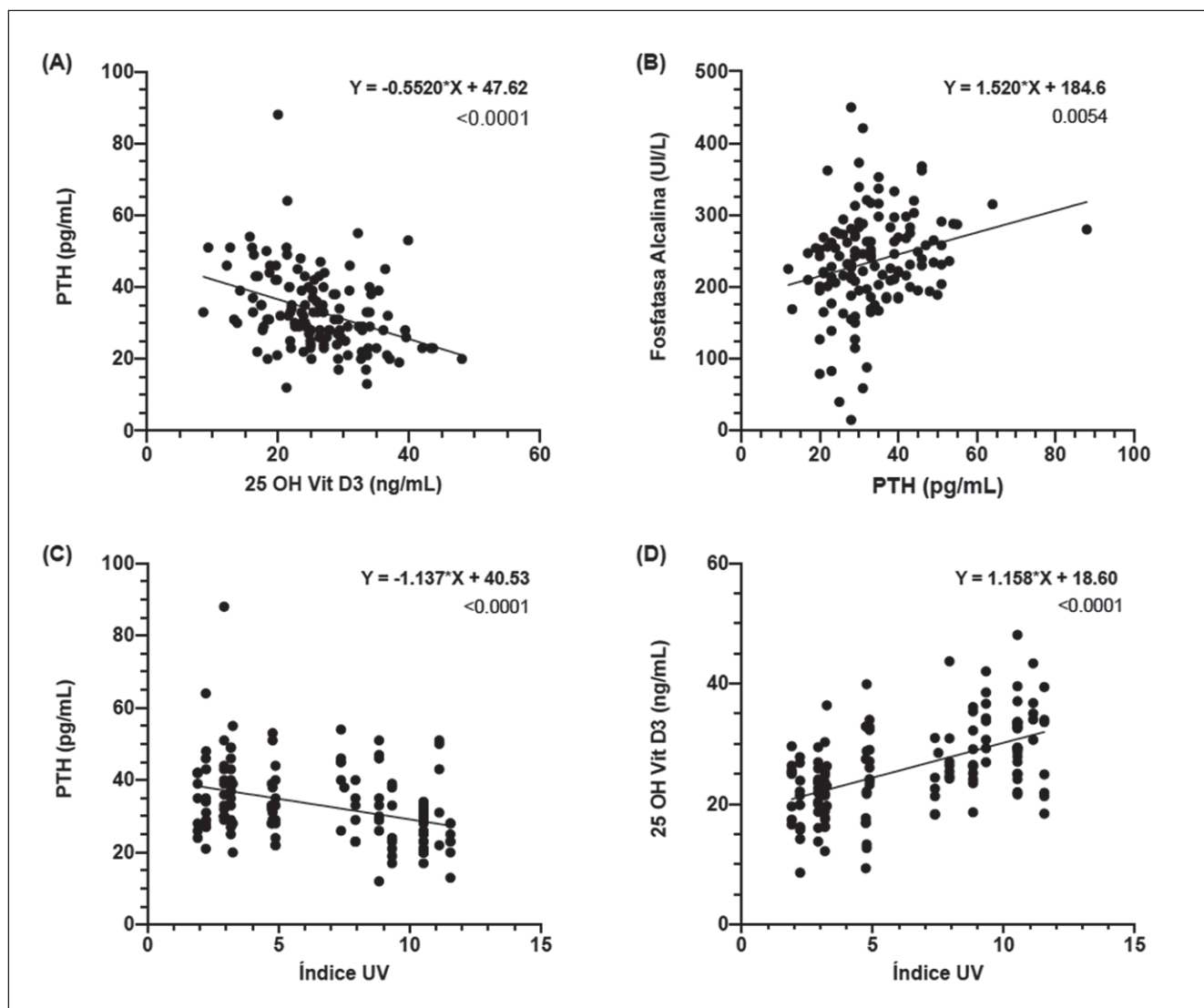


Figura 2. Asociación entre paratohormona, 25OHVitD3, fosfatasa alcalina e índice UV. FA: fosfatasa alcalina; PTH: paratohormona; índice UV: índice ultravioleta. 25OHVitD3: ng/mL * 2.496 = nmol/L; PTH: pg/mL * 0.1060 = pmol/L.

Discusión

La concentración de 25OHVitD3 mostró una variación significativa entre las distintas estaciones del año en niños prepuberales en edad escolar en Santiago de Chile y un aumento importante del porcentaje de sujetos con deficiencia en el invierno y otoño. Cabe destacar que esto se asoció a un incremento significativo en las concentraciones de PTH y FA. Estos resultados proveen evidencia para promover la discusión sobre la necesidad de suplementación de VitD durante el invierno en Chile.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre 25OHVitD3 y edad, sexo o IMC, probablemente debido a que el grupo de estudio es muy homogéneo, ya que todos los sujetos eran prepuberales y se encon-

traban dentro de un intervalo estrecho de edad, pero también podría ser explicado por el tamaño muestral. Otros estudios han mostrado diferencias en la prevalencia de deficiencia de VitD en relación a la edad, pero fueron realizados en poblaciones con un intervalo etario más amplio, incluyendo tanto niños prepuberales, adolescentes y/o adultos mayores¹⁴⁻¹⁶. Diferencias por sexo y estado nutricional también han sido descritas, lo que se explica por variables como la composición corporal que varía con la edad y el desarrollo puberal (en la grasa corporal se “secuestra” la VitD), características socioculturales y estilo de vida (ej. consumo de pescados, actividades al aire libre)¹⁴⁻²⁵.

En Chile hay pocos estudios de la prevalencia de deficiencia de VitD, y sólo dos de ellos se han realizado en población pediátrica^{26,27}. Sin embargo, es difícil

compararlos con nuestros resultados porque se utilizaron distintas definiciones para el estatus de VitD y otros ensayos de laboratorio. En el estudio realizado en 60 niños de la ciudad de Coyhaique (45° 35'S), el 16,4% tenía una concentración normal de VitD (medida por radioinmunoanálisis) durante el otoño (30 a 75 ng/mL), 20% estatus insuficiente (20 a 29 ng/mL) y un 63,6% estatus deficiente (< 20 ng/mL) (26)24 males. El otro estudio realizado en Punta Arenas (53° 10'S), en que la concentración de VitD y PTH se midió por ELISA, mostró que de los 108 niños estudiados, el 96,3% tenía deficiencia (< 20 ng/ml) y 3,7% insuficiencia (20 a 29 ng/ml)²⁷. Las variaciones estacionales en la concentración de VitD no sólo se observan en regiones alejadas de la línea ecuatorial, sino que también en países como Grecia, donde los niveles de VitD en niños de edad escolar fueron significativamente menores en primavera y mayores en otoño¹⁴. Resultados similares fueron observados en Dinamarca, donde también se observó mayor prevalencia de insuficiencia de VitD en primavera²⁸.

En base a la definición de estatus de VitD del “Consenso Global para la Prevención y Tratamiento del Raquitismo Nutricional”, nuestros resultados muestran que en Santiago de Chile la mayoría de los sujetos presentan estatus de VitD suficiente (> 20 ng/mL) durante el verano (97,6%). Esto se explica probablemente por la mayor exposición solar y radiación UV que existe en este período del año en esta zona. En el invierno, sin embargo, se produce una caída importante en el porcentaje de sujetos con suficiencia (54,3%), lo cual se debería a una disminución del índice UV y a un aumento de los contaminantes del aire en Santiago^{12,13}. Nosotros observamos una correlación inversa entre las concentraciones de 25OHVitD3 con las de CO (no así con el MP10), pero la asociación no persiste después de controlar por la radiación UV. En consecuencia, los contaminantes del aire actuarían como un bloqueador de la radiación UV, tal como se ha descrito previamente¹².

La disminución de la concentración de 25OH-VitD3 que observamos durante los meses oscuros, se asoció a una respuesta fisiológica en marcadores del metabolismo óseo, tal y como se evidencia con el aumento de la PTH y consecuentemente el de las FA, con el fin de mantener una homeostasis en el calcio y fosfato. El comportamiento inversamente proporcional entre las concentraciones de 25OHVitD3 y PTH ha sido reportado, tanto en población adulta como pediátrica. En adultos se ha descrito que existe un *plateau* en la concentración de PTH con concentraciones de VitD mayores a 30 ng/mL (75 nmol/L)^{22,29,30}. Sin embargo, la concentración de VitD a partir de la cual se observa el *plateau* de PTH es altamente variable en población pediátrica, probablemente debido a las diferencias en

sexo, color de piel y, principalmente, en la ingesta de calcio en los estudios realizados^{31,32}. Nosotros no observamos un *plateau* en la asociación de 25OHVitD3 y PTH, lo que puede explicarse por la ausencia de valores extremos de VitD y por el número de sujetos de este estudio.

El costo de mantener la homeostasis del calcio por aumento de la resorción ósea podría provocar hiperparatiroidismo secundario y raquitismo hipocalcémico en niños con deficiencia importante de VitD. Si bien ningún sujeto de nuestro estudio presentó estas patologías, observamos una disminución en las concentraciones de 25OHVitD3 en invierno de casi 10 ng/mL, lo que se vio acompañado de un aumento de PTH de 11 pg/mL y de 47,5 IU/L de FA, lo que sugiere un aumento de la remodelación ósea. En otras regiones del hemisferio norte se han observado incluso disminuciones aún mayores, con diferencias de media en invierno de VitD de -12,3 ng/mL en el norte de Suecia³³ y de -15 ng/mL en Canadá³⁴, como ejemplos. No podemos descartar que los cambios en estos marcadores del metabolismo óseo tengan un efecto negativo sobre la salud ósea, en al menos algunos niños, tal como otros autores han descrito previamente^{33,35-37}.

Hasta la fecha no existe un consenso sobre el valor de corte para definir el estatus de VitD. Por lo tanto, la comparación entre estudios es difícil. Por ejemplo, al clasificar el estatus de deficiencia acuerdo a las definiciones del “Consenso Global para la Prevención y Tratamiento del Raquitismo Nutricional” (< 12 ng/mL)¹¹, de la American Academy of Pediatrics (< 15 ng/mL)³⁸ y de la Endocrine Society (< 20 ng/mL)²⁵, la frecuencia global de deficiencia de VitD en nuestra muestra sería de 1,5%, 5,3% y 21,8%, respectivamente. Tomando en cuenta que las dos primeras recomendaciones son para población pediátrica, en nuestro estudio consideramos < 20 ng/mL como valor de corte para definir estatus de insuficiencia. Otro aspecto para la interpretación de resultados a considerar es la variedad de ensayos disponibles para medir VitD que no siempre son comparables, a pesar de los esfuerzos que se han realizado para estandarizarlos. En una comparación de distintos métodos para medir una muestra de Control de Calidad Externo con una concentración de 19 ng/mL, el promedio varió entre 15 y 22 ng/mL, diferencias que pueden ser aún mayores cuando se analizan muestras de pacientes³⁹. En nuestro estudio las muestras fueron analizadas por espectrometría de masa, que es considerado el método de referencia. Sin embargo, para el uso rutinario se utilizan distintos inmunoensayos.

Dentro de las alternativas para optimizar los niveles de VitD en los meses oscuros se ha descrito la utilidad de la exposición solar. En un estudio en el Reino Unido se demostró que la exposición de cara, cuello y

manos al medio día por una hora, antes de la aparición de eritemas en la piel, sería suficiente para mantener niveles normales de VitD, y sería equivalente a la suplementación con 400 UI de vitamina D₃⁴⁰. Sin embargo, la exposición solar sin una adecuada protección de la piel tiene riesgos inmediatos y a largo plazo, tales como quemaduras y cáncer de piel.

La falta de exposición a luz UV también puede ser compensada con la suplementación de VitD, tanto de alimentos como a través de fármacos. Su suplementación universal es una práctica común en niños menores de un año de edad, pero por sobre esta edad no existe consenso. En Estados Unidos, la American Academy of Pediatrics ha recomendado desde el año 2003 la suplementación en niños y adolescentes que no consumen productos lácteos fortificados o multivitamínicos, así como en otros grupos de riesgos⁴¹ similar a lo recomendado por la European Academy of Paediatrics⁴ y la Endocrine Society en Estados Unidos²⁵. Otras sociedades científicas, como el Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), no recomiendan esta suplementación como protocolo por la falta de evidencia de su beneficio⁴².

En algunas regiones, como por ejemplo en Ushuaia, Argentina (55°S) y en París, Francia (48.8°N), que se encuentran en latitudes más extremas que Santiago de Chile, los niños son suplementados con 100.000 UI de Vitamina D al comienzo del invierno y 3 meses después^{43,44}. En el caso argentino, los 18 sujetos evaluados presentaron un nivel suficiente de VitD antes y después de la suplementación, sin presentar niveles de intoxicación. La Endocrine Society en Estados Unidos recomienda una ingesta diaria de VitD de 400 UI, 600 UI y 600 a 800 UI diarias para niños menores de un año, niños de 1 a 18 años y todos los adultos con factores de riesgo, respectivamente, de manera de prevenir la deficiencia de VitD²⁵. En Chile no hay una normativa que rija la suplementación con VitD en niños mayores de un año. Sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados en niños de 5 a 8 años, la suplementación podría ser necesaria durante los meses de otoño e invierno, al menos en Santiago de Chile, así como en regiones de latitudes similares o más australes, sobre todo en niños con factores de riesgo de déficit de esta vitamina.

Nuestro trabajo representa evidencia inicial a nivel local sobre la disminución de 25OHVitD₃ (medida por espectrometría de masa) y su efecto sobre los marcadores de remodelación ósea en los meses de in-

vierno. Para poder realizar recomendaciones locales de suplementación de VitD consideramos necesario realizar estudios longitudinales con un mayor número de sujetos de distintos grupos etarios.

Conclusión

En los niños prepuberales de este estudio no encontramos diferencias en las concentraciones de 25OH-VitD₃ según sexo, edad y estado nutricional. Durante los meses con menor índice de radiación UV hay menor concentración de 25OHVitD₃ y una respuesta fisiológica con aumento de PTH y FA sugerente de una mayor resorción ósea para mantener la homeostasis del calcio. En invierno la proporción de sujetos con niveles suficientes de VitD disminuyen aproximadamente a la mitad. La disminución de VitD se asoció a un menor índice de radiación UV, y los contaminantes ambientales solo se relacionaron de forma indirecta con los niveles de VitD a través de la radiación UV.

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

Estamos en deuda con los niños que han participado en nuestro estudio y sus familias.

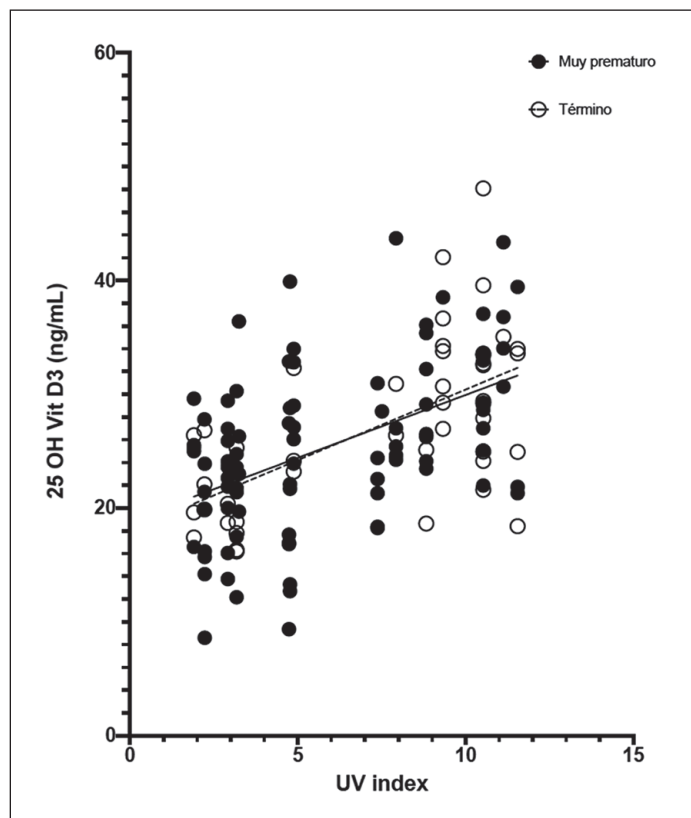


Figura Suplementaria 1. Asociación entre el índice UV y 25OHVitD3 distribuidos por el antecedente de haber nacido muy prematuro o de término. Los niños nacidos muy prematuros son representados por círculos cerrados y su relación lineal por una línea continua. Los niños nacidos de término están representados por círculos abiertos y su regresión lineal por una línea segmentada.

Referencias

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):4-8.
- Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008;66(SUPPL.2):S182-94.
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829-31.
- Root AW. Disorders of Bone Mineral Metabolism: Normal Homeostasis. En: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology* [Internet]. 3rd Ed. W.B. Saunders; 2008 [citado 4 de septiembre de 2019]. p. 74-126. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416040903500089>
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-8.
- Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67-90.
- Feizabadi E, Hossein-nezhad A, Maghbooli Z, Ramezani M, Hashemian R, Moattari S. Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):1-7.
- Hoseinzadeh E, Taha P, Wei C, et al. The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food Chem Toxicol.* 2018;113:241-54.
- World Health Organisation (WHO). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. 2008;8-11. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415.
- Dirección Meteorológica de Chile - Servicios Climáticos. Dirección Meteorológica de Chile [Internet]. 2019 [citado 1 de julio de 2019]. Disponible en: <https://climatologia.meteochile.gob.cl/application>.
- Ministerio del Medio Ambiente. Sistema de información nacional de calidad del aire [Internet]. 2019 [citado 1 de julio de 2019]. Disponible en: <https://sinca.mma.gob.cl/index.php/estacion/index/key/D14>.
- Manios Y, Moschonis G, Hulshof T, et al. Prevalence of Vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: The role of sex, degree of urbanisation and seasonality. *Br J Nutr.* 2017;118(7):550-8.

15. Basatemur E, Horsfall L, Marston L, Rait G, Sutcliffe A. Trends in the Diagnosis of Vitamin D Deficiency. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162748.
16. Ginty F, Cavadini C, Michaud P-A, et al. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1257-65.
17. Okabe H, Shimizu C, Yamamoto M, et al. Determination of serum 25-hydroxyvitamin D 3 by LC/MS/MS and its monthly variation in Sapporo indoor workers. *Anal Sci*. 2018;34(9):1043-7.
18. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal Vitamin D Status of Healthy Schoolchildren and Predictors of Low Vitamin D Status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(5):654-60.
19. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
20. Saqib MAN, Rafique I, Hayder I, et al. Comparison of vitamin D levels with bone density, calcium, phosphate and alkaline phosphatase - An insight from major cities of Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(4):543-7.
21. Niculescu DA, Capatina CAM, Dusceac R, Caragheorgheopol A, Ghemigian A, Poiana C. Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1).
22. Sahin ON, Serdar M, Serteser M, Unsal I, Ozpinar A. Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: A data mining study. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):1-7.
23. Tolppanen A-M, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk Factors for Variation in 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 Concentrations and Vitamin D Deficiency in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1202-10.
24. Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, et al. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1-2):105-10.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
26. Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chil*. 2013;141(4):435-41.
27. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatría*. 2015;86(3):182-8.
28. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, et al. Vitamin D status and seasonal variation among danish children and adults: A descriptive study. *Nutrients*. 2018;10(11).
29. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: Importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1196-203.
30. Serdar MA, Can BB, Kilercik M, et al. Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining Study. *J Med Biochem*. 2017;36(1):73-83.
31. Kang JI, Lee YS, Han YJ, Kong KA, Kim HS. The serum level of 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone in children: The relationship between 25- hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *Korean J Pediatr*. 2017;60(2):45-9.
32. Crews BO, Moore J, Dietzen DJ. Circulating intact parathyroid hormone is suppressed at 25-hydroxyvitamin D concentrations > 25 nmol/L in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(7-8):657-60.
33. Öhlund I, Silfverdal SA, Hernell O, Lind T. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in preschool-age children in northern sweden are inadequate after summer and diminish further during winter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):551-5.
34. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: An examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):128-35.
35. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: Beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics*. 2009;124(5):1471-3.
36. Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents and its association with bone health parameters: Analysis of the Northern Ireland Young Heart's Project. *Osteoporos Int*. 2010;21(4):695-700.
37. Houghton LA, Szymlek-Gay EA, Gray AR, Ferguson EL, Deng X, Heath ALM. Predictors of vitamin D status and its association with parathyroid hormone in young New Zealand children. 2010 p. 69-76.
38. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
39. French D. The (Sun)Light and Dark of 25-Hydroxyvitamin D Testing. *J Appl Lab Med*. 2018;3(3):460-73.
40. Webb AR, Engelsen O. Ultraviolet Exposure Scenarios: Risks of Erythema from Recommendations on Cutaneous Vitamin D Synthesis. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:72-85.
41. Gartner LM. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics*. 2003;111(4):908-10.
42. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.
43. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):651-4.
44. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316-28.

Prevalencia de Hipertensión Arterial en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Prevalence of Arterial Hypertension in a neonatal intensive care unit

Alejandro Balestracci^a, Marina Andrea Capone^a, Ismael Toledo^a, Sebastián Sticotti^b

^aUnidad de Nefrología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

^bUnidad de Neonatología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Recibido: 22 de junio de 2020; Aceptado: 19 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En estudios realizados en Estados Unidos y Europa la prevalencia de hipertensión arterial neonatal (HTN) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) varía entre el 3 y el 9%; y se produce predominantemente en pacientes gravemente enfermos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este estudio la prevalencia de HTN en la UCIN fue de 4,7% y en todos los casos se presentó en pacientes prematuros con factores previamente reconocidos como asociados a esta condición. De esta forma, se agrega información actualizada sobre HTN proveniente de Latinoamérica.

Resumen

La prevalencia de hipertensión arterial neonatal en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) varía entre el 3 y el 9%, sin embargo, no existe información actualizada de Latinoamérica. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de hipertensión arterial y evaluar su asociación con causas previamente relacionadas con esta condición. **Pacientes y Método:** Estudio transversal que incluyó a todos los niños internados en una UCIN durante un año, excluidos aquellos trasladados a cirugía cardiovascular. Se registraron variables maternas y neonatales, hipertensión arterial materna, vía de parto, edad gestacional, edad, sexo, peso de nacimiento, Apgar, antecedente de maduración pulmonar con corticoides y cateterismo de vasos umbilicales. Se consignó motivo de ingreso a UCIN, medicamentos y complicaciones durante la hospitalización. La tensión arterial se registró con oscilómetro automatizado considerando hipertensión arterial según tablas para edad gestacional. La prevalencia se expresó como porcentaje (intervalo de confianza 95%, IC95%). La estadística descriptiva se presenta como mediana (rango) o frecuencia de presentación (porcentajes) y se buscó asociación con el Test de Wilcoxon, Chi² o Fisher según correspondiera ($p < 0,05$). **Resultados:** Se reclutaron 169 pacientes (60% sexo masculino). Edad gestacional: 38 semanas (rango 26-42), 38% prematuros. Peso 3.000 g (rango 545-4.950), 32% bajo peso. Ocho pacientes presentaron hipertensión arterial (prevalencia

Palabras clave:

Hipertensión Arterial;
Unidad de Cuidados
Intensivos Neonatales;
Neonatos;
Prematuros

Correspondencia:
Alejandro Balestracci
abalestracci@yahoo.com.ar

4,7%, IC95% 2,4-9). La presencia de hipertensión arterial se asoció con prematuridad ($p = 0,0003$), bajo peso ($p = 0,01$), maduración pulmonar con corticoides ($p = 0,002$), cateterismo umbilical ($p = 0,03$), uso de ≥ 2 drogas nefrotóxicas ($p = 0,02$), tratamiento con cafeína ($p = 0,0001$), injuria renal aguda ($p = 0,02$) e hipertensión intracraneal ($p = 0,04$). Solo un paciente requirió medicación antihipertensiva y en todos los casos se normalizó durante el seguimiento. **Conclusión:** La prevalencia de hipertensión arterial neonatal fue de 4,7% y en todos los casos se presentó en niños prematuros con factores previamente reconocidos como asociados a esta condición.

Abstract

The prevalence of neonatal hypertension in neonatal intensive care units (NICU) ranges between 3 and 9%. However, there is no current data on Latin America. **Objective:** To estimate the prevalence of neonatal hypertension and to assess its association with causes previously related to this condition. **Patients and Method:** cross-sectional study. All patients admitted to the NICU during one year were included, excluding those transferred to the cardiovascular NICU. The following maternal and neonatal variables were registered: maternal arterial hypertension, type of delivery, gestational age, age, sex, birth weight, Apgar score, history of pulmonary maturation with corticosteroids, and umbilical vessel catheterization as well as the reason for admission to the NICU, medications, and complications during hospitalization. Blood pressure was measured with an automated oscillometric device, defining neonatal hypertension according to standards in gestational age. Prevalence was expressed as percentage (confidence interval 95%, CI95%). Descriptive data were reported as median (range) and frequency of presentation (percentage). Finally, we used the Wilcoxon, Chi² o Fisher exact test to identify factors related to NH as applicable ($p < 0.05$). **Results:** 169 patients were included (60% males). Gestational age was 38 weeks (range 26-42 weeks), 38% were preterm. Birth weight was 3000 g (range 545-4950 g) and 32% presented low birth weight. Eight patients presented hypertension during hospitalization (4.7% prevalence, CI95% 2.4-9). The presence of hypertension was associated with prematurity ($p = 0.0003$), low birth weight ($p = 0.01$), prenatal corticosteroid treatment ($p = 0.002$), umbilical catheterization ($p = 0.03$), administration of ≥ 2 nephrotoxic drugs ($p = 0.02$), caffeine treatment ($p = 0.0001$), acute kidney injury ($p = 0.02$), and intracranial hypertension ($p = 0.04$). Only one patient required antihypertensive pharmacologic treatment and in all cases, hypertension was resolved during follow-up. **Conclusion:** Prevalence of neonatal hypertension in our NICU was 4.7% and in all cases occurred in preterm newborns with previously recognized factors associated with this condition.

Keywords:

Arterial Hypertension;
Newborn;
Neonatal Intensive
Care Units;
Preterm Newborns

Introducción

La hipertensión arterial en niños internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es una entidad que puede aumentar su morbimortalidad^{1,2}. La prevalencia de hipertensión arterial neonatal (HTN) en UCIN es del 3%, pero ante ciertas condiciones, como displasia broncopulmonar, cardiopatías, hemorragia intraventricular y cateterismo de los vasos umbilicales puede alcanzar el 9%³⁻⁶. Otras situaciones que también se asocian a mayor prevalencia de HTN son el uso de corticoides prenatales, la prematuridad, la injuria renal aguda (IRA) y la patología renal intrínseca^{1,7,8}. Esta información proviene de estudios realizados en Estados Unidos y en Europa, sin embargo, existe muy escasa información de Latinoamérica sobre su prevalencia; según nuestro conocimiento, sólo un estudio realizado en Chile en el año 1987 comunicó una prevalencia de 2,5%⁹. Debido a los grandes avances tecnológicos aplicados al cuidado de los neonatos

enfermos, entre los que se incluyen los dispositivos utilizados para el registro de la tensión arterial (TA), sumado a la disponibilidad de tablas con valores de referencia de TA para este grupo etario¹, conocer la magnitud actual de esta condición podría ser de utilidad en la atención de estos pacientes. El objetivo primario del presente estudio fue estimar la prevalencia de HTN en la UCIN de nuestro hospital. En forma secundaria, nos propusimos explorar la asociación de HTN con causas previamente relacionadas con esta condición y, finalmente, describir el tratamiento y la evolución hasta el egreso de la UCIN de los pacientes hipertensos.

Pacientes y Método

Estudio transversal en el que se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCIN del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde en el período comprendido entre el 1 de junio de 2017 y el 31 de mayo

de 2018. Esta institución recibe niños con patología compleja derivados de otros centros, como también pacientes sin antecedentes perinatólogicos que se internan por diversas interurrencias, principalmente infecciosas. Se excluyeron los niños con cardiopatías congénitas que requirieron ser trasladados a la unidad de terapia cardiovascular para tratamiento quirúrgico.

Se registraron los siguientes datos de las historias clínicas y por interrogatorio materno: antecedente de hipertensión arterial materna, vía de parto, edad gestacional, edad, sexo, peso de nacimiento, puntuación de Apgar, antecedente de maduración pulmonar con corticoides y cateterismo de vasos umbilicales. Se consignó también el motivo de ingreso a UCIN y complicaciones durante la internación como infecciones intrahospitalarias, IRA, hemorragia intraventricular e hipertensión intracraneal (HTI). Además, se registraron las drogas que recibieron, especialmente nefrotóxicos (antibióticos, indometacina, etc.) y otras asociadas a HTN (inotrópicos, cafeína)^{7,10}.

El registro de la TA fue realizado diariamente en todos los pacientes por un integrante del equipo de investigación según el protocolo propuesto por Nwankwo y colaboradores¹¹. Siguiendo el mismo, se ubicó al recién nacido en posición prona o supina, respetando un intervalo de 1,5 h después de alimentación o intervención médica, con colocación del manguito apropiado en el brazo superior derecho. Posteriormente, se mantuvo al niño sin estímulo por 15 min y luego, estando dormido o en vigilia tranquila, se realizaron 3 lecturas de TA sucesivas a intervalos de 2 min. Dado que el primer registro tiende a ser habitualmente más alto, consideramos para este estudio el valor promedio de las tres mediciones¹¹. Si bien se han utilizado otras formas para medir los valores de TA en este grupo etario¹², en este estudio los registros se realizaron con dispositivo oscilométrico ya que sus determinaciones guardan buena correlación con la medición de la TA intraarterial y a que las tablas de valores normales fueron construidas en base a esta metodología^{1,7,13}. En el caso de los pacientes en estado crítico se utilizó Monitor Philips Intelli Vue MP40® y en aquellos de menor complejidad Monitor Philips Sure Signs VSi®, esto se debió a que la UCIN se encuentra dividida físicamente en 2 sectores (alta y moderada complejidad) y que por cuestiones de asepsia los aparatos no se intercambian entre dichas áreas. Ambos son modelos con método oscilométrico de desinsuflación escalonada, comparten los manguitos y pertenecen al mismo fabricante. Los monitores fueron calibrados en forma periódica por técnicos de la empresa proveedora. En base a los registros obtenidos se consideraron hipertensos a aquellos pacientes que mantuvieran registros elevados por 24 h o más para evitar clasificar como tales los que hubieran tenido aumentos transitorios sin significado clínico (por

ejemplo relacionados con llanto, alimentación, etc.)^{1,11}. Cabe mencionar que además de las tomas de TA pautadas por el protocolo de estudio, el personal de enfermería realizó las determinaciones de TA cada 4-6 h correspondientes a la evaluación de rutina de signos vitales de los pacientes en UCIN. A pesar de que en este contexto generalmente se realiza un único registro, a diferencia de las 3 mediciones recomendadas¹¹; durante el período de estudio no se intentó influir o modificar la técnica utilizada habitualmente. Además, debido a que ha sido observado que los registros rutinarios de TA realizados por el personal de enfermería suelen ser significativamente mayores que los obtenidos en forma protocolizada¹¹, aquellos pacientes que presentaron registros de hipertensión arterial en los controles de rutina fueron evaluados repetidamente por el equipo de investigación para asegurar una adecuada clasificación del paciente.

Definiciones operativas

- HTN: valores de TA > percentilo 95 para edad y sexo según lo establecido por Dionne y col, sostenidos por más de 24 h¹.
- Según la edad gestacional los pacientes fueron clasificados en recién nacidos de término (entre 38 y 40 semanas) y pretérmino (≤ 37 semanas completas). A su vez, se consideraron las siguientes subcategorías de nacimiento prematuro: 1) extremadamente prematuro (< 28 semanas), muy prematuro (28 a < 32 semanas) y prematuro moderado o tardío (32 a ≤ 37 semanas completas)^{14,15}.
- El peso al nacer se relacionó con la EG y en base a las tablas nacionales, se los subdividió en peso elevado, peso adecuado y bajo peso^{14,16}.
- IRA: fue definida según criterios KDIGO modificados para neonatos según caída del filtrado glomerular o de diuresis. Consideramos IRA del estadio 1 en adelante^{17,18}.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética de nuestra institución. Se obtuvo consentimiento informado de los padres y/o tutores de los pacientes para incluirlos en este protocolo de estudio.

Análisis estadístico

El tamaño muestral se calculó para prevalencia, estimándose en 139 pacientes considerando una prevalencia promedio de HTN de 4,5% (confianza 95%, precisión 2%)¹⁻⁶. Las variables continuas no se ajustaron a normalidad (Test de Shapiro-Wilk) por lo que fueron expresadas como mediana (rango), en tanto que las variables categóricas se informaron según frecuencia de presentación. Se tomó la TA en forma diaria

a todos los niños internados para establecer la prevalencia de HTN, la cual fue expresada como porcentaje con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC 95%).

Para evaluar la asociación entre las condiciones seleccionadas (sexo, prematurez, bajo peso al nacer, puntaje de Apgar, vía de parto, hipertensión arterial materna, maduración pulmonar con corticoides, cateterismo umbilical, patología renal, drogas recibidas, hidrocefalia con HTI y patología quirúrgica) e HTN, los pacientes fueron divididos en dos grupos (con y sin HTN). Dado que las variables cuantitativas carecieron de distribución normal se compararon con el Test de Wilcoxon, en tanto que los datos categóricos se evaluaron con el test de Chi cuadrado o de Fisher, según correspondiera. Un valor de $p < 0,05$ (2 colas) se consideró estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados con el programa Statistix 7 (IBM version; Analytical Software, Tallahasee, FL).

Resultados

Se reclutaron 173 pacientes, 4 de los cuales se excluyeron porque fueron derivados a la unidad de terapia cardiovascular, quedando la muestra de estudio conformada por 169 pacientes (figura 1). El 74% de los pacientes incluidos había nacido por parto vaginal y 101 (60%) correspondieron al sexo masculino. La mediana de la edad fue de 8 días (rango 1-28 días), con una mediana de edad gestacional (EG) de 38 semanas (rango 26-42 semanas), siendo 64 (38%) prematuros. Dentro de estos últimos, 6 eran prematuros extremos, 15 muy prematuros y 43 prematuros moderados y tardíos. La mediana de peso fue 3.000 g (rango 545-4.950 g) con

una distribución del 65,7% para peso adecuado, 32% bajo peso y 2,3% para alto peso.

Los motivos de internación se describen en la tabla 1. Los más frecuentes fueron la patología quirúrgica (41,4%), las interurrencias respiratorias (19,5%), las infecciones adquiridas en la comunidad (14,8%) y BRUE (de la nomenclatura inglesa *Brief Resolved Unexplained Events*) en el 10,1% de los casos. Durante la internación se observaron las siguientes complicaciones: infecciones intrahospitalarias (33,1%), desarrollo de IRA (17%), de HTI (4,7%) y óbito (4,7%). La prevalencia de hemorragia intraventricular en prematuros fue de 15,6%, alcanzando el 33% en pacientes con peso inferior a 1.500 g.

Se detectó HTN en 8 pacientes, lo que representó una prevalencia de 4,7% (IC 95%: 2,4-9). Todos los casos correspondieron a pacientes prematuros (2 extremos, 3 muy prematuros y 3 moderados y tardíos) internados en el subsector de la UCIN de alta complejidad (tabla 2).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de HTN y las siguientes condiciones: prematurez, bajo peso para la edad gestacional, antecedente de maduración pulmonar con corticoides y de cateterismo umbilical, haber recibido ≥ 2 drogas nefrotóxicas, el desarrollo de IRA, presencia de HTI y la administración de cafeína (tabla 3). Tres de los pacientes hipertensos tenían hemorragia intraventricular y a cuatro se les había colocado un catéter en los vasos arteriales umbilicales. En todos los casos la HTN se detectó en pacientes inicialmente normotensos que desarrollaron la complicación en el transcurso de la internación (tabla 2). Merece mencionarse que de los 6 pacientes con HTN que recibieron cafeína en 4 casos el aumento de la TA ocurrió

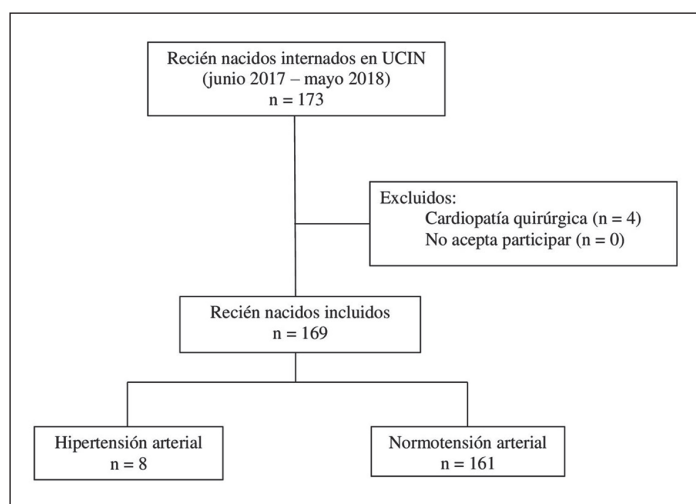


Figura 1. Selección de pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos neonatal (UCIN).

Tabla 1. Motivos de internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales

Motivo de internación	Pacientes (n = 169)	
	n	%
Patología quirúrgica	70	41,4
Intercurrencia respiratoria	33	19,5
Infección de la comunidad	25	14,8
BRUE*	17	10,1
Cardiopatía	9	5,2
Ictericia prolongada	4	2,4
Trastorno metabólico	2	1,2
Síndrome mieloproliferativo	2	1,2
Otros	7	4,2

BRUE: *Brief Resolved Unexplained Events*.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de pacientes con hipertensión arterial neonatal

Caso	Sexo	Edad gestacional (semanas)	Peso de nacimiento (gramos)	Motivo de internación	Maduración pulmonar	Cateterismo umbilical	Injuria renal aguda	Drogas nefrotóxicas (≥ 2 drogas)	Cafeína	Hipertensión intracraneal	Tratamiento
1	F	37	2.060	Mielomenin-gocele	No	No	No	No	No	Sí	VDVP
2	F	28	590	Malrotación intestinal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Medidas generales*
3	M	28	855	Cardiopatía	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Medidas generales*
4	M	30	980	Enterocolitis necrotizante	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Medidas generales*
5	F	37	3.240	Kernicterus	No	No	No	No	No	No	Enalapril
6	M	27	730	Onfalocele	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Medidas generales*
7	M	33	1.410	Hidrocefalia	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	VDVP
8	F	26	710	Cardiopatía	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Medidas generales*

F: femenino. M: masculino. VDVP: Válvula de derivación ventrículo peritoneal. *Ajuste o suspensión de drogas, corrección de volemia, analgesia.

Tabla 3. Condiciones asociadas en pacientes con hipertensión arterial neonatal

Característica	Hipertensos (n = 8)	Normotensos (n = 161)	p-valor
Sexo (masculino/femenino)	4/4	97/64	0,7
Prematurez	8	56	0,0003
Bajo peso para la edad gestacional	6	49	0,01
Vía de parto (vaginal/cesárea)	5/3	120/41	0,68
Puntaje de Apgar 1 min	7 (6-9)	9 (2-9)	0,16
Puntaje de Apgar 5 min	9 (8-10)	10 (5-10)	0,27
Hipertensión arterial materna	-	17	0,6
Maduración pulmonar con corticoides	6	17*	0,002
Cateterismo umbilical	4	22*	0,03
Hipertensión intracraneal	2	6	0,04
Injuria renal aguda	4	25	0,02
Uropatía	3	23	0,1
≥ 2 drogas nefrotóxicas	6	56	0,02
Cafeína	6	6	0,0001
Inotrópicos	1	21	1
Patología quirúrgica	5	65	0,27

*Dato disponible en 143 pacientes. #Dato disponible en 142 pacientes.

durante la dosis de ataque y en 2 durante el mantenimiento. En relación al tratamiento, sólo un paciente con edema cerebral secundario a kernicterus requirió enalapril durante 3 semanas por asociación de HTN

con síntomas neurológicos; por el contrario, todos los restantes presentaron descenso de los niveles tensionales con medidas de sostén resolviendo el cuadro dentro de las 72 h.

Discusión

La prevalencia de HTN en la UCIN de nuestro hospital fue de 4,7%. Este hallazgo es consistente con estudios previos que observaron una prevalencia entre el 3% y el 9% en pacientes críticamente enfermos con múltiples interurrencias asociadas¹⁻⁶. En nuestra serie todos los pacientes que desarrollaron HTN compartían dichas características clínicas, sin embargo el diseño de la presente investigación permite evaluar asociación pero no causalidad. De todas formas, al tratarse de niños críticamente enfermos, podría especularse que la HTN sea de causa multifactorial. En acuerdo con esto, Dionne y Flynn observaron recientemente que el 75% de los pacientes con HTN en las UCINs correspondía a niños prematuros con las complicaciones propias de este grupo etario¹⁹.

En nuestros pacientes, tanto la prematuridad como el bajo peso se asociaron significativamente con el desarrollo de HTN. El riñón termina de desarrollarse a finales del tercer trimestre del embarazo, por lo que está especialmente expuesto a alterar su desarrollo normal en caso de nacer en forma prematura. Esta situación puede condicionar, entre otras consecuencias, una menor masa renal funcional y cambios microvasculares que representan un riesgo elevado de hipertensión arterial y daño renal crónico en el largo plazo²⁰, como ya fuera demostrado en estudios epidemiológicos^{21,22}. Además, la menor masa nefronal determina mayor susceptibilidad al desarrollo de IRA ante eventos de hipoxia/isquemia y de exposición a drogas nefrotóxicas²³. Por consiguiente, a pesar de haber resuelto los eventos asociados a HTN, este grupo de niños requiere seguimiento a largo plazo^{20,24,25}.

El cateterismo de vasos umbilicales, especialmente el de arterias umbilicales, es uno de los mayores factores de riesgo para HTN; Watkinson destaca que dicho procedimiento podría relacionarse con el 80% de los casos de HTN hasta las 2 primeras semanas de vida³. A pesar de que la tasa de formación de trombos intravasculares no supera el 25%, otros mecanismos como el estímulo endotelial con vasoconstricción asociada podrían contribuir al desarrollo de HTN^{19,24}. Cuatro de los 8 pacientes hipertensos de nuestra serie tenían como antecedente cateterismo de arterias umbilicales; si bien en ellos no se detectó trombosis de vasos renales por ecografía doppler, es sabido que este es un hallazgo inconstante^{1,19}.

Mohammed et al observaron que el 2,5% de los pacientes que recibían caféina desarrollaban HTN, hallazgo que no se relacionaba con la dosis utilizada²⁶. En nuestra serie 6 de los 12 pacientes que recibieron caféina para el tratamiento de apneas desarrollaron HTN; en 4 de ellos se produjo mientras recibían la dosis de ataque y en los 2 restantes bajo dosis de mantenimiento.

Ninguno de estos niños alcanzó el percentilo 99 de TA y todos se mantuvieron asintomáticos. Los registros se normalizaron cuando se disminuyó la dosis de droga o cuando se suspendió.

La prevalencia de IRA en nuestra serie fue de 17%, hallazgo observado en todos los casos en pacientes prematuros críticamente enfermos. De manera remarcable, la mitad de los pacientes de nuestra serie con HTN presentaron IRA durante en el curso de la internación. Como ya fuera mencionado, estos pacientes son especialmente susceptibles al daño renal por su baja masa nefronal, sumado a la gravedad de su estado clínico y a la superposición de factores de riesgo durante internaciones que suelen ser prolongadas¹⁹. En acuerdo con esto, Shalaby y colaboradores demostraron recientemente que los principales factores de riesgo asociados a esta condición son la EG, el bajo peso al nacer, la exposición a nefrotóxicos y la sepsis²⁷. Ciertas malformaciones estructurales nefrourológicas como la poliquistosis renal o las uropatías severas suelen cursar con HTN;¹ si bien en nuestra casuística el 15% presentó anomalías congénitas nefrourológicas, la mayoría de ellas fueron menores (más frecuentemente dilataciones pielocaliciales) y consecuentemente cursaron con normotensión arterial.

En cuanto al tratamiento farmacológico, no existe consenso respecto al momento óptimo para su inicio^{14,22,27}. En pacientes asintomáticos con TA entre percentilo 95 y 99 se buscará corregir los factores coadyuvantes como la corrección de hipervolemia, ajuste de drogas nefrotóxicas e inotrópicos y manejo del dolor; reservando el tratamiento farmacológico para las situaciones en que la TA alcanza el percentilo 99¹⁴. La elección de la droga en estos casos también es controversial, ya que la mayoría no se encuentran aprobadas para el uso en neonatología, esto podría justificar por qué entre el 18 y el 25% de los pacientes con HTN no reciben medicación antihipertensiva¹⁹. En nuestra experiencia, 2 pacientes con hidrocefalia severa e HTI presentaron registros de TA mayores al percentilo 99. Ante la emergencia se realizaron punciones evacuatorias con estabilización de la TA hasta la realización de la derivación ventricular definitiva. En el resto de los casos se adoptaron medidas generales como el ajuste de drogas nefrotóxicas en el caso de que coincidiera con IRA, descenso de la dosis o suspensión de caféina, diuréticos para disminuir la sobrecarga hidrosalina y analgesia en el caso del niño cursando postoperatorio inmediato de onfalocelo. Solo una niña con diagnóstico de kernicterus requirió medicación antihipertensiva, la cual se mantuvo durante 3 semanas. A pesar de que en la mayoría de los casos la HTN corresponde a eventos transitorios, como se observó en nuestros pacientes, existen estudios que sugieren que en el seguimiento a largo plazo la prevalencia se mantiene cercana al 1,3%²⁸.

Este estudio presenta como fortaleza la recolección prospectiva de datos con el registro continuo y sistematizado de la TA a cargo del equipo de investigación, a diferencia de estudios previos en que la metodología de la toma de la TA fue variable en frecuencia y en metodología del registro³⁻⁶. Además, aporta datos actuales de nuestra región sobre esta condición que pueden ser de utilidad para enfatizar la pesquisa de esta patología así como para el desarrollo de estrategias de prevención y seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados. Por otro lado, una potencial limitación de este estudio es que el 41% de la muestra correspondió a neonatos derivados para resolución de patología quirúrgica; sin embargo, merece mencionarse que esta condición no se asoció significativamente con el desarrollo de HTN. Además, la prevalencia encontrada es coincidente con comunicaciones previas de niños críticamente enfermos y mucho mayor a la observada en recién nacidos sanos (0,2%)²⁻⁶.

Conclusiones

La prevalencia de HTN encontrada en la UCIN de nuestro hospital fue de 4,7% y afectó exclusivamente a niños prematuros con múltiples factores de riesgo. Si bien en todos los casos se resolvió, nuestros hallazgos refuerzan la importancia del control continuo de la TA en este grupo especial de pacientes.

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.

Financiamiento

Beca de Investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Referencias

- Dionne J, Abitbol C, Flynn J. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(1):17-32.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Routine evaluation of blood pressure, hematocrit and glucose in newborns. *Pediatrics.* 1993; 92(3):474-6.
- Watkinson M. Hypertension in the newborn baby. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86(2):F78-F88.
- Buchi KF, Siegler RL. Hypertension in the first month of life. *J Hypertens.* 1986; 4(5):525-8.
- Skalina MEL, Kliegman RM, Fanaroff AA. Epidemiology and management of severe symptomatic neonatal hypertension. *Am J Perinatol.* 1986; 3(3):235-9.
- Singh HP, Hurler RM, Myers TF. Neonatal hypertension: incidence and risk factors. *Am J Hypertens.* 1992; 5(2):51-5.
- Flynn J. Hypertension in the neonatal period. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(2):197-204.
- Seliem WA, Falk MC, Shadbolt B, Kent AL. Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(12):2081-7.
- Norero V C, Concha A, Hubach E, Galdames, J. Arterial hypertension among admissions to intensive neonatal care. *Rev. chil. Pediatr.* 1987; 58(1):53-7.
- Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug-induced acute kidney injury in neonates. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(2):180-7.
- Nwankwo M, Lorenz J, Gardiner J. A standard protocol for blood pressure measurement in the newborn. *Pediatrics.* 1997; 99(6):E10.
- Lagomarsino F Edda, von Dessauer G Bettina, Molina M Helia, Solar G Eric, Gajardo L Rodrigo. Medición de presión arterial con Doppler en recién nacidos y lactantes normales. *Rev. Chil. Pediatr.* 1989; 60 (1):10-4.
- Batisky D. Neonatal Hypertension. *Clin Perinatol.* 2014; 41(3):529-42.
- Rodríguez D. Seguimiento de Prematuros. En: Programa Nacional de Actualización Pediátrica Sociedad Argentina de Pediatría. 2013;69-101.
- Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17(3):120-5.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo: Concepto y uso de los estándares de crecimiento. En: Guía para la evaluación del crecimiento físico, Buenos Aires: Editorial Fundasap. Tercera edición. 2013: 27-97.
- Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015; 136(2):e463-e473.
- Group AKIW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2:S1-S138.
- Dionne JM, Flynn JT. Management of severe hypertension in the newborn. *Arch Dis Child.* 2017;102(12):1176-9.
- Cavagnaro F. The kidney of the premature child: long-term risks. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(3):324-9.
- Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219-26.
- Abitbol CL, Rodríguez MM. The long-term renal and cardiovascular

- consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):265-74.
23. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(2):90-7.
24. Nickavar A, Assadi F. Managing hypertension in the newborn infants. *Int J Prev Med.* 2014;5(1):S39-43.
25. Starr MC, Flynn JT. Neonatal hypertension: cases, causes, and clinical approach. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):787-99.
26. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):949-56.
27. Shalaby MA, Sawan ZA, Nawawi E, Alsaedi S, Al-Wassia H, Kari JA. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1617-24.
28. Taylor H, Kleine I, Bewley S, Loucaides E, Sutcliffe A. Neonatal Outcomes of Waterbirth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(4):F357-65

Una nueva mirada a los determinantes del peso infantil en la primera infancia

A new examination of the determinants of weight in early childhood

Viviana Salinas^a, Jael Goldsmith Weil^b

^aInstituto de Sociología, Pontificia Universidad Católica de Chile y Núcleo Milenio para el Estudio del Curso de Vida y la Vulnerabilidad. Santiago, Chile

^bCentro de Estudios del Desarrollo Regional y Políticas Públicas Ceder, Universidad de los Lagos. Osorno, Chile

Recibido: 28 de junio de 2019; Aceptado: 25 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La obesidad infantil en Chile no se distribuye de forma uniforme, sino que hay una mayor concentración de sobrepeso en sectores con menor nivel socioeconómico.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Ingreso y escolaridad materna tienen efectos heterogéneos sobre peso infantil según edad y estatus nutricional. En niños de 5-6 años, mayor ingreso se asocia a mayor obesidad si las madres tienen baja escolaridad. Lo contrario ocurre si tienen alta escolaridad.

Resumen

En las últimas décadas, Chile ha experimentado una triple transición demográfica, nutricional y económica. **Objetivo:** Explorar la relación entre peso infantil y dos aspectos del nivel socioeconómico, ingreso familiar y educación materna, estudiando el efecto de cada uno por sí solo y la manera en que operan juntos para determinar el peso infantil y comparar su efecto en menores obesos y en otro estatus de peso. **Sujetos y Método:** Estudio de fuentes secundarias de datos obtenidos de la Encuesta Longitudinal de Primera Infancia de 2012, analizando niños y niñas entre 2 y 6 años de edad ($n = 11.339$). Se estimaron modelos multivariados de regresión cuantílica para el puntaje z del índice de masa corporal (zIMC). **Resultados:** En niños, entre 2 y 3 años, el ingreso y peso infantil tuvieron una asociación positiva, mientras que educación materna y peso infantil una negativa. Entre los 4 y 6 años, ingreso y peso infantil tuvieron una asociación negativa entre hijos de madres con estudios superiores, pero positiva entre hijos de madres con más baja educación. **Conclusión:** Ingreso familiar y educación materna tienen efectos opuestos en el peso infantil. El efecto positivo de ingreso sobre zIMC es mitigado en casos de madres con altos logros educativos. Recomendamos estudiar el efecto de ingreso y educación en el peso infantil por separado e investigar los mecanismos causales que explican la relación entre determinantes socioeconómicos y peso infantil.

Palabras clave:

Peso;
Nivel Socioeconómico;
Obesidad Infantil;
Chile;
Índice de Masa Corporal

Abstract

In the last decades, Chile has experienced a triple transition regarding demographic, nutritional, and economic issues. **Objective:** To explore the relationship between childhood weight and two dimensions of socioeconomic status, family income, and maternal educational level, analyzing the effect of each one by itself and how they operate together to determine childhood weight and comparing their effect on obese and non-obese children. **Subjects and Method:** Study based on data from the 2012 *Encuesta Longitudinal de Primera Infancia* (Early Childhood Longitudinal Survey), evaluating children between 2 and 6 years old (n=11,399). We estimated multivariate quantile regression models for the z-score of the body mass index (BMI-z). **Results:** We found that in children aged 2-3 years, income and weight had a positive association, while maternal educational level and weight had a negative one. In children aged 4-6 years, income and weight were negatively associated among children whose mothers have a higher educational level but positive among those with lower educational levels. **Conclusion:** Family income and maternal educational level have opposite effects on childhood weight. The positive effect of income on BMI-z is diminished when mothers have high educational levels. We recommend studying the effects of income and education on child weight separately and exploring the causal mechanisms that explain the relations between socioeconomic determinants and childhood weight.

Keywords:

Body Weight;
Socioeconomic Status;
Child Obesity;
Chile;
Body Mass Index

Introducción

Desde mediados del siglo XX al presente, Chile ha experimentado una triple transición demográfica, nutricional y económica. La desnutrición infantil pasó de 37% en 1960 a estar virtualmente erradicada¹. En 2018, 50,9% del total de niños y niñas medidos por el mapa nutricional JUNAEB estaban en un estado de malnutrición por exceso (sobrepeso y obesidad)². La mortalidad infantil pasó de 241 por mil nacidos vivos en 1939 a 6,6 en 2017³. El país experimentó un rápido crecimiento económico, desde el subdesarrollo a incorporarse a la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico en 2010. También se transformaron los ambientes alimentarios, con mejoras en inocuidad alimentaria y aumento en disponibilidad y consumo de alimentos procesados (altos en calorías y deficientes en nutrientes)^{4,5}. En conjunto, estos cambios modernizantes nos ubican en un momento de la transición nutricional donde se supera la desnutrición por escasez y se generan enfermedades degenerativas relacionadas a la obesidad^{3,6-12}.

La obesidad infantil en Chile no se distribuye de forma uniforme, sino que hay una mayor concentración de sobrepeso en sectores con menor nivel socioeconómico (NSE)^{13,14}. Aunque se puede constatar esta correlación, no existen certezas sobre los mecanismos por los cuales el contexto socioeconómico influye en obesidad infantil. Tampoco hay evidencia acerca de si los determinantes de obesidad infantil actúan de igual manera en niños y niñas con y sin sobrepeso en Chile, ni antecedentes sobre estudios que apliquen un análisis desagregado en todo el espectro de IMC durante la primera infancia. En este artículo, se exploran los

determinantes del peso en primera infancia en Chile, analizando dos aspectos del NSE, el ingreso familiar y educación de la madre, tanto de forma desagregada como conjunta, y se compara su efecto en menores obesos y en otro estatus de peso.

Sujetos y Método

Estudio de fuentes secundarias. Los datos provienen de la Encuesta Longitudinal de Primera Infancia (ELPI). Esta encuesta se inició en 2010, teniendo como marco muestral a los niños nacidos entre el 1º de enero de 2006 y el 31º de agosto de 2009. En la segunda ola, de 2012, se agregó una muestra complementaria de niños nacidos entre el 1º de septiembre de 2009 y el 31º de diciembre de 2011. El marco muestral para la selección de los sujetos provino de datos del Servicio de Registro Civil e Identificación. El diseño muestral, en ambas olas fue estratificado, bietápico. Los estratos fueron construidos conglomerando comunas de similar nivel socioeconómico, para lo que se utilizó información Censo de Población de 2002 y de la Encuesta Casen de 2006. En la primera etapa se seleccionaron comunas (las comunas con más de 60.000 habitantes y todas las de del Gran Santiago fueron seleccionadas con probabilidad 1, por el tamaño de su población). En la etapa dos se seleccionaron casos a investigar a través de muestreo aleatorio sistemático. Este diseño muestral, en dos etapas, suele ser elegido porque permite obtener una muestra representativa de la población en un tiempo corto y a menor costo. La distribución de la muestra se realizó de forma proporcional a la población de cada estrato considerando las 15 regiones del

país¹⁵. La Encuesta cuenta con factores de expansión transversal, que combinan la probabilidad total de selección del individuo definida por el diseño muestral (considerando que el tipo de muestreo utilizado y la forma de selección de las unidades de primera y segunda etapa) con el factor de expansión de cada individuo seleccionado en cada comuna seleccionada (que es el recíproco de probabilidad total de selección del individuo) y un componente de ajuste (definido como el cociente entre la muestra objetivo y la muestra lograda en cada estrato, considerando que, como ocurre típicamente en encuestas de hogares, en algunos estratos se obtuvo una cantidad de encuestas menor a las determinadas en el diseño original)¹⁵. Sin embargo, esta investigación no utilizó dichos factores de expansión. Dicho de otra manera, todos los análisis en este estudio son no-ponderados. Aunque usar los factores de expansión habría proporcionado guarismos de tamaño similar al tamaño de la población (que es el objetivo de usar factores de expansión), los estimadores de parámetros poblacionales que se obtienen sin ponderar no solo son insesgados y consistentes, sino que generalmente son más eficientes que sus contrapartes ponderadas^{16,17}.

En esta investigación, se utilizaron solamente los datos recogidos en 2012 de manera transversal. Se aplicó un cuestionario al cuidador principal y pruebas psicológicas y mediciones antropométricas a los niños seleccionados y a su cuidador principal. La institución que recogió los datos obtuvo consentimiento informado firmado del cuidador principal. Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que advierten que el índice de masa corporal (IMC) no es una medición adecuada para determinar el estado nutricional en lactantes¹⁸, se excluyeron los menores de dos años de edad de este análisis.

Con los datos antropométricos de los niños se calculó el puntaje z del IMC (ZIMC), usando el software WHO Anthro para menores de hasta 60 meses de edad y WHO Anthro Plus, para mayores de 60 meses¹⁹. Se clasificó a sujetos según su ZIMC siguiendo criterios de la OMS¹⁸: desnutrición, < -2 ; peso normal, $= -2$ y < 1 ; sobrepeso, $= 1$ y < 2 ; y obesidad, $> = 2$. Se calculó el IMC materno, distinguiendo madres obesas ($IMC > = 30$) de no obesas.

Del cuestionario al cuidador principal se obtuvieron dos indicadores de NSE: ingreso per cápita del hogar y nivel educacional de la madre. Este último se utilizó como variable dicotómica, distinguiendo a madres con estudios superiores (técnicos o universitarios, completos e incompletos), de madres con menos educación. El ingreso se incorporó como logaritmo del ingreso, considerando su distribución no normal, debido a que la mayor parte de la muestra tiene ingresos más bien bajos, concretándose en la parte izquierda de la

distribución, y solamente un porcentaje pequeño tiene ingresos altos, dando origen a una cola larga hacia la derecha. Además, se incluyó en el análisis multivariado: sexo del menor, edad en meses, residencia rural o urbana y pertenencia a etnia indígena (reportado por la madre). También se controló por obesidad materna (calculada en base al autoreporte de peso y estatura de las madres y su correspondiente IMC), prácticas de lactancia (amamantados por más de seis meses) y consumo de alimentos saludables. Para este último, se siguió el ejemplo de Marteleto y cols.²⁰ construyendo un índice que sirve de *proxy* de consumo a partir de preguntas sobre la frecuencia de consumo de diversos alimentos del niño. El índice se construyó a partir de un análisis factorial (policórico, por la naturaleza no continua de las categorías de respuesta de los ítems). Los ítems que entraron al análisis factorial fueron: completos, hamburguesas, pizzas, papas fritas, etc.; carnes o pescados; legumbres; pan, tallarines, arroz; chocolates o dulces jugos o bebidas envasadas; papas fritas, suflitos u otros snacks en bolsa; leche; agua; galletas; frutas y verduras. Las variables con más peso en el análisis fueron leche, agua y frutas y verduras, por lo que se considera al factor emergente como indicador de comida saludable. Luego de construido el índice, se lo dicotomizó, distinguiendo a menores con un alto consumo de alimentos saludables (25% superior del índice).

Los valores perdidos (es decir, los casos en que los encuestados no respondieron) fueron: para zIMC, 8,4% de los casos; obesidad materna, 1%; educación materna, 2,3%; consumo de alimentos saludables, 0,4%; e ingreso per cápita del hogar, 2,1%. Se realizó un análisis de casos completos y se excluyeron los casos en que el cuidador principal no era la madre (1,7%). El tamaño final de la muestra fue 11.339. Se analizó por separado a niños entre 2 y 3 años (24 a 47 meses) y de 4 a 6 años (48 a 83 meses). Esta estratificación se hizo teniendo en cuenta que un porcentaje importante de niños ingresan al sistema preescolar a los cuatro años, lo que puede significar un cambio en actividad física y hábitos alimentarios, por tanto, se consideró un adecuado punto de corte.

Se realizó un análisis multivariado con modelos de regresión cuantílica. A diferencia de la regresión lineal, que estima el efecto de una serie de predictores sobre el promedio de una variable dependiente, la regresión cuantílica estima el efecto de los predictores en diferentes puntos de la distribución de la variable dependiente²¹. Esto es pertinente no solo porque el IMC tiene diferentes significados en diferentes puntos de su distribución, sino también porque enfocarse en el promedio puede llevar a errores en sociedades que atraviesan una transición nutricional, donde los valores del IMC pueden cambiar rápidamente y la asociación entre IMC y sus predictores puede ser diferente a lo largo del es-

pectro del IMC¹¹. Se usaron cuatro percentiles (p): p5, p50, p85 y p95, que son los criterios con que el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) define bajo peso, normo-peso, sobrepeso y obesidad infantil en niños(as) mayores a 2 años^{22,23} y que han sido utilizados en investigación chilena previamente^{13,14}. Los modelos se estimaron también usando los criterios p3 y p97. Los resultados son en general consistentes y están disponibles a solicitud.

El primer modelo incluyó las dos medidas de NSE, obesidad materna, consumo de alimentos saludables, prácticas de lactancia, sexo, edad, identificación étnica y residencia rural. El segundo modelo consideró las mismas variables, pero incluyó además la interacción entre ingreso familiar y educación de la madre, para evaluar diferencias en el efecto del ingreso entre madres con y sin estudios superiores y entender mejor el efecto del NSE en peso infantil. Se calcularon los efectos marginales de este modelo de modo de hacer más comunicable la acción combinada de educación materna e ingreso familiar. Los efectos marginales son una medida del valor predicho en el modelo para individuos que tienen determinadas características. En este caso, se obtuvo el valor predicho o esperado del ZIMC para hijos(as) de madres con y sin educación superior y en los diferentes niveles de ingreso familiar. Esos valores esperados con los que se grafican, de manera que pueda verse como cambia el ZIMC antes diferentes niveles de ingreso familiar en el caso de los hijos(as) de madres con educación superior, por una parte, y sin educación superior, por otra. Las demás variables del modelo quedaron en su valor promedio, es decir, los valores graficados describen a niños(as) promedio.

Resultados

La tabla 1 resume las características de la muestra. La mitad de los niños tuvieron exceso de peso y solo el 1% presentó desnutrición. La muestra estuvo balanceada en términos de sexo y un 10% de las madres clasificaron a su hijo como perteneciente a un pueblo originario. La mayor parte de los niños vivía en zonas urbanas. Un 18% de las madres tenía estudios postsecundarios y un 30% de ellas tuvo algún grado de obesidad. La distribución de todas las variables fue similar en ambos tramos etarios.

El análisis multivariado para todos los sujetos entre 2 y 3 años se resumió en la tabla 2. En este grupo etario, la interacción entre educación materna y logaritmo del ingreso (Modelo 2) no fue significativa, por lo que se presenta solo el Modelo 1. Las dos variables que medían NSE fueron estadísticamente significativas, pero el efecto de educación materna fue negativo, mientras que el de logaritmo del ingreso fue positivo. En cuanto a educación materna, el ZIMC fue más bajo en hijos de madres con educación superior en comparación a madres con menor educación. Este efecto fue significativo entre menores con sobrepeso y obesidad (p85 y p95), pero no entre los que tenían normo o bajo peso. El logaritmo del ingreso tuvo un efecto positivo sobre el ZIMC (mayor ingreso familiar se asocia a mayor ZIMC) entre niños del p50 y p85 (peso normal y sobrepeso). El efecto no fue significativo entre menores obesos ni de bajo peso.

Respecto de los demás predictores, la obesidad materna tuvo un efecto positivo y grande (el de mayor magnitud de todas las variables incorporadas en

Tabla 1. Descripción de la muestra, niños chilenos de 2 a 6 años, 2012

Variables	2 a 3 años	4 a 6 años	Total
N	4.492	6.847	11.339
Edad (meses)	38,7 ± 6,4	63,4 ± 8,8	53,6 ± 14,5
Estado nutricional (%)			
Desnutrición	1,3	0,8	1,0
Peso normal	44,8	47,4	46,3
Sobrepeso	32,4	31,8	32,0
Obesidad	21,7	20,1	20,7
Mujeres (%)	48,8	51,2	50,3
Afiliación indígena (%)	9,6	9,9	9,8
Residencia rural (%)	10,6	11,3	11,0
Madres estudios superiores (%)	18,2	18,5	18,4
Ingreso del hogar promedio, per cápita (desviación estandar)	118,4 (119,5)	115,8 (113,6)	116,8 (116,0)
Madre obesa (%)	28,7	30,0	29,5
Lactancia de más de seis meses (%)	66,8	68,0	67,5

Tabla 2. Modelos de Regresión Cuantílica del Puntaje Z del Índice de Masa Corporal, Niños Chilenos entre 24 y 48 meses (2 y 4 años)

	p5 (bajo peso)	p50 (normopeso)	p85 (sobrepeso)	p95 (obesidad)
N	4,492	4,492	4,492	4,492
Madre con educación superior	-0,06 (0,15)	-0,08 (0,06)	-0,19*** -0,07	-0,20** (0,10)
Logaritmo del ingreso familiar per cápita	0,10 (0,07)	0,05* (0,02)	0,10** (0,04)	0,05 (0,05)
Madre obesa	0,23 (0,15)	0,29*** (0,05)	0,37*** (0,07)	0,24** (0,10)
Alto consumo alimentos saludables	0,01 (0,07)	-0,06 (0,04)	-0,08 (0,06)	-0,03 (0,07)
Lactancia mayor a 6 meses				
Edad en meses	0,00 (0,00)	-0,02 (0,01)	-0,00 (0,00)	0,00 (0,01)
Sexo femenino	-0,01 (0,10)	-0,04 (0,04)	-0,05 (0,06)	-0,14* (0,09)
Indígena	-0,13 (0,19)	0,01 (0,08)	0,08 (0,10)	0,11 (0,15)
Rural	0,13 (0,17)	-0,03 (0,07)	-0,05 (0,07)	-0,24* (0,14)
Constante	-2,12** (0,88)	0,59 (0,44)	1,17** (0,49)	2,44*** (0,50)

Se muestran coeficientes beta no estandarizados. Errores estándar entre paréntesis. ***p < 0,01; **p < 0,05, *p < 0,1.

los modelos) en el ZIMC en casi todo el espectro de peso, a excepción del p5 (bajo peso). Sexo femenino y residencia rural se asociaron a un menor ZIMC entre niños y niñas en el espectro de obesidad, pero no tuvieron un efecto significativo en ningún otro punto de la distribución de peso infantil.

Los resultados multivariados para los sujetos entre 4 y 6 años se resumieron en la tabla 3. En este caso, la interacción entre logaritmo del ingreso y educación materna del Modelo 2 fue significativa en el p50 (normopeso) y p95 (obesidad). Las figuras 1 y 2 ayudan a entender como actuaron estas variables en conjunto.

En ambos casos, hubo un cruce en los valores predichos del ZIMC, lo que indica que el efecto del ingreso fue negativo para niños cuyas madres tienen educación superior y positivo para hijos de madres sin educación superior. Así, en la Figura 1 (niños con normopeso), se observa que en el grupo de niños con madres de baja educación, al pasar del nivel más bajo al nivel más alto de ingreso familiar, el valor predicho de ZIMC cambia

de 0,69 a 1,28 (un aumento de 0,59 desviaciones estándar); mientras que entre los niños con madres con educación superior, al pasar del nivel más bajo al nivel más alto de ingreso familiar, el valor predicho de ZIMC cambia de 1,38 a 0,95 (una disminución de 0,43 desviaciones estándar).

Respecto de los demás predictores, obesidad materna, igual que en el anterior tramo etario, tuvo un efecto positivo y grande sobre peso infantil, significativo en todo el espectro del ZIMC. La edad de los niños tuvo un efecto negativo y relativamente pequeño, no significativo entre los niños de peso normal (p50), pero sí en todo el resto del espectro del ZIMC. Sexo femenino también se asoció significativamente a un menor ZIMC, pero el efecto no fue robusto, dado que en los percentiles que era significativo en el Modelo 1 (p5, p85 y p95) dejó de serlo en el Modelo 2, modelo en que el efecto de sexo femenino fue significativo en p50. Solo para niños con peso normal, la condición indígena o de ruralidad se asoció a mayor ZIMC. En el

Tabla 3. Modelos de Regresión Cuantílica del Puntaje Z del Índice de Masa Corporal, Niños Chilenos entre 49 y 83 Meses (5 y 6 años)

	Modelo 1					Modelo 2				
	p5 (bajo peso)	p50 (normopeso)	p85 (sobrepeso)	p95 (obesidad)	n	p5 (bajo peso)	p50 (normopeso)	p85 (sobrepeso)	p95 (obesidad)	n
n	6,847	6,847	6,847	6,847	6,847	6,847	6,847	6,847	6,847	6,847
Madre con educación superior	-0,06 (0,10)	-0,00 (0,044)	-0,14** (0,06)	-0,14** (0,07)	1,27 (1,30)	1,72*** (0,55)	1,26 (0,99)	2,60*** (0,63)	6,847	6,847
Logaritmo ingreso fam. per cápita	0,05 (0,04)	0,06** (0,02)	0,08** (0,03)	0,04 (0,03)	0,08 (0,05)	0,08*** (0,02)	0,10*** (0,02)	0,08*** (0,03)	6,847	6,847
Educ. madre * log. ingreso					-0,11 (0,10)	-0,15*** (0,05)	-0,12 (0,08)	-0,23*** (0,05)	6,847	6,847
Madre obesa	0,42*** (0,07)	0,34*** (0,03)	0,36*** (0,04)	0,15*** (0,03)	0,39*** (0,09)	0,35*** (0,05)	0,36*** (0,04)	0,17*** (0,05)	6,847	6,847
Alto consumo aliment. saludables	-0,05 (0,09)	-0,02 (0,05)	-0,09* (0,04)	-0,09 (0,06)	-0,03 (0,09)	-0,02 (0,05)	-0,10* (0,05)	-0,07* (0,04)	6,847	6,847
Lactancia mayor a 6 meses	0,06 (0,07)	0,00 (0,03)	-0,03 (0,05)	-0,02 (0,05)	0,07* (0,04)	-0,01 (0,03)	-0,03 (0,03)	-0,02 (0,03)	6,847	6,847
Edad en meses	0,02*** (0,01)	0,00 (0,00)	-0,01** (0,00)	-0,02*** (0,00)	0,02*** (0,00)	0,00 (0,00)	-0,00** (0,00)	-0,02*** (0,00)	6,847	6,847
Sexo femenino	-0,14** (0,06)	-0,09*** (0,02)	-0,04 (0,04)	-0,09** (0,04)	-0,14** (0,06)	-0,09*** (0,03)	-0,04 (0,05)	-0,07 (0,05)	6,847	6,847
Indígena	0,15 (0,15)	0,15** (0,07)	0,02 (0,06)	-0,03 (0,07)	0,16 (0,15)	0,16*** (0,06)	0,03 (0,05)	-0,04 (0,09)	6,847	6,847
Rural	-0,01 (0,10)	0,09** (0,04)	-0,07 (0,06)	0,04 (0,08)	-0,01 (0,08)	0,08* (0,04)	-0,07 (0,06)	0,05 (0,06)	6,847	6,847
Constante	-2,43*** (0,57)	0,27 (0,31)	1,53*** (0,37)	3,27*** (0,36)	-2,74*** (0,52)	-0,02 (0,24)	1,27*** (0,23)	2,84*** (0,27)	6,847	6,847

El Modelo 2 incluye las mismas variables que el Modelo 1 y agrega la interacción entre educación de la madre y logaritmo del ingreso. Se muestran coeficientes beta no estandarizados. Errores estándar entre paréntesis. *** p < 0,01; ** p < 0,05; * p < 0,1.

Modelo 2 y en el p5, la lactancia materna mayor a seis meses tuvo un efecto significativo, pero pequeño, sobre el peso infantil. Es decir, entre niños de bajo peso, lactancia prolongada se asoció a un ZIMC levemente superior.

Discusión

En este artículo se analizaron determinantes de ZIMC en niños obesos y no obesos, concentrando la atención en indicadores de NSE: educación materna e ingresos familiares. Consistente con la literatura mundial, el efecto con mayor magnitud en los modelos estimados fue tener una madre obesa²⁴⁻²⁸.

En relación con los determinantes socioeconómicos, investigación previa –en ciencias sociales y en ciencias de la salud– ha tendido a utilizar ingreso familiar y/o logro educativo como indicadores homologables e individualmente representativos de NSE¹³. Sin embargo, algunos estudios han comenzado a diferenciar estas variables. Por ejemplo, se ha constatado que el efecto de ingreso familiar en obesidad infantil puede ser tanto positivo como negativo. Por ejemplo, analizando IMC adolescente, Martin y cols. plantearon que mayor ingreso familiar aumentaba tanto la probabilidad de consumo de comidas procesadas y videojuegos como el acceso a comidas saludables y actividades físicas pagadas²⁹. Además, el efecto de NSE sobre IMC depende del momento en la transición nutricional^{11,12}. En países pobres, con altos niveles de desnutrición, la obesidad es más frecuente en familias de mayor NSE, pero la relación es inversa en países desarrollados⁸⁻¹². En países de ingresos medios, existe evidencia de un efecto no lineal del nivel de desarrollo en el sobrepeso⁹.

Considerando estos hallazgos previos, este estudio analizó el efecto que tienen ingreso familiar y logro educativo materno, por sí solos, sobre el peso infantil y también su efecto combinado, mediante la interacción de ambos. Se examinó no solo en el peso infantil promedio, sino varios percentiles de peso, que cubren desde desnutrición hasta obesidad. Los resultados mostraron que tanto ingreso como educación tuvieron efectos significativos, pero en direcciones opuestas. Entre niños(as) entre 2 y 3 años, la asociación entre ZIMC y educación materna fue negativa, mientras que la asociación entre ZIMC e ingreso familiar fue positiva, y las dos variables no interactuaron. Entre niños(as) de 5 y 6 años, las dos variables interactuaron de manera significativa, tanto entre menores de peso normal como obesos. Así, entre hijos(as) de madres con educación superior, mayor ingreso se asoció a menor ZIMC, pero entre hijos(as) de madres con menos educación, mayor ingreso se asoció a mayor ZIMC. Esto nos lleva al debate respecto del efecto de la educación

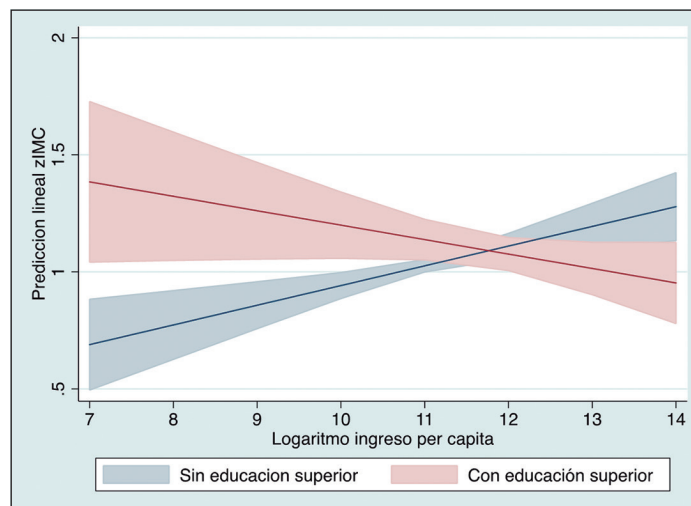


Figura 1. Valores predichos, ajustados, para el efecto de educación materna sobre el ZIMC, con intervalos de confianza al 95%, p50. ZIMC: puntaje Z para Índice de Masa Corporal. Los equivalentes en ingreso mensual per cápita del logaritmo del ingreso en el eje X son: 7 = \$1.097, 8 = \$2.981, 9 = \$8.103, 10 = \$22.026. 11 = \$59.874, 12 = \$162.755, 13 = \$442.413 y 14 = \$1.202.604.

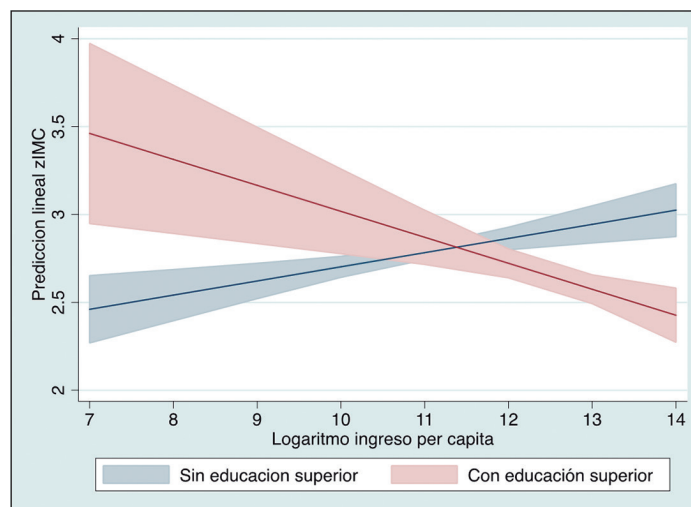


Figura 2. Valores predichos, ajustados, para el efecto de educación materna sobre el ZIMC, con intervalos de confianza al 95%, p95. ZIMC: puntaje Z para Índice de Masa Corporal. Los equivalentes en ingreso mensual per cápita del logaritmo del ingreso en el eje X son: 7 = \$1.097, 8 = \$2.981, 9 = \$8.103, 10 = \$22.026. 11 = \$59.874, 12 = \$162.755, 13 = \$442.413 y 14 = \$1.202.604.

en la salud: al constatar que las personas más educadas tienen en general mejores indicadores de salud, se discute si eso se debe a los mayores ingresos asociados a mayor educación o a un efecto propiamente educacional. Varios autores han subrayado que la educación mejora la capacidad de las personas para buscar y usar eficientemente información relacionada con la salud. Por ejemplo, Mirowsky y Ross (2003) han propuesto

el concepto de “efectividad aprendida” para referirse a cómo al acumular más educación las personas ganan conocimientos, habilidades y recursos que les permiten optar por comportamientos que apuntan a un estilo de vida saludable³⁰. Las preferencias alimentarias también podrían incidir. Por ejemplo, familias con movilidad social reciente –entre las cuales el ingreso ha crecido, pero el logro educacional puede mantenerse relativamente bajo– pueden consumir más comidas procesadas como marca de estatus³¹ o como parte de un ideario que privilegia lo industrial sobre lo casero. Por otro lado, si las madres tienen mayor educación, es más probable que se encuentren insertas en el mercado laboral, aportan un salario al ingreso familiar y por ello un mayor poder en la toma de decisiones sobre el uso de dichos recursos. Hay amplia evidencia que mujeres y hombres utilizan recursos familiares de diferentes maneras, con las mujeres destinando un mayor porcentaje al bienestar de los niños³². Esto se podría extrapolar a la compra de alimentos más saludables.

En el contexto chileno la transición demográfica-nutricional ocurrió en paralelo al acelerado crecimiento económico, y por ende se observa al mismo tiempo mayor poder adquisitivo, cambios en el ambiente alimentario (mayor disponibilidad de comidas procesada a precios accesibles) y en hábitos de preparación y consumo. En conclusión, estamos firmemente en lo que Popkin define como un patrón donde la así llamada dieta “occidental” causa enfermedades degenerativas¹⁰. Una adaptación que involucra un cambio en las conductas hacia dietas y hábitos saludables y prevenga los efectos adversos está aún pendiente.

Esta investigación hace varios aportes innovadores al estudio del peso infantil: el análisis de determinantes de peso en todo el espectro del IMC, desde la desnutrición hasta la obesidad, ejercicio inédito para el caso chileno; la consideración del efecto de educación materna y de ingresos familiares, tanto por separado como en conjunto, y la mirada al segmento etario de primera infancia.

A modo de conclusión, se establece la necesidad de

continuar indagaciones sobre este tema, recomendando la desagregación de ingresos y educación en el análisis, como también investigación que indague en los mecanismos a través de los cuales estas dos variables afectan el peso infantil.

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

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Las autoras agradecen el apoyo de la Iniciativa Milenio, del Ministerio de Economía, Desarrollo y Turismo (Núcleo Milenio para el Estudio del Curso de Vida y la Vulnerabilidad) y de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo ANID (Proyecto Fondecyt Iniciación N° 1180717). Agradecen también el diligente trabajo de Valentina Jorquera y Valentina Moyano como asistentes de investigación.

Referencias

- Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: Determinants and consequences. *Public Health Nutr.* 2002;5(1a):123-8.
- Informe Mapa Nutricional 2018. In: Santiago, Chile: Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas. JUNAEB; 2019.
- Mönckeberg F, Muzzo S. La preocupante epidemia de obesidad. *Rev Chil Nutr.* 2015; 42(1):96-102.
- Rioseco R, Egaña Rojas D, Galvez E, Masferrer Riquelme D. Marco conceptual sobre los factores condicionantes de los ambientes alimentarios en Chile. In: Edited by Salud Md, Chile FdMUD. Chile; 2016.
- World Health Organization. Nutrition Landscape Information System (Internet). Última visita: 30-05-2019. Disponible en: <http://apps.who.int/nutrition/landscape/report.aspx?iso=chl>
- Celis-Morales C, Leiva A, Martínez M, Durán E, Labraña A, Petermann F, et al. Aumento del índice de masa corporal durante las últimas cuatro décadas en la población chilena: de la desnutrición a la obesidad. *Rev Med Chile.* 2017;145(10):1363-4.
- Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity Trends in Latin America: Transitioning from Underweight to Overweight. *J Nutr.* 2001;131(3):893S-9S.
- Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiologic Rev* 2007;29.
- Caballero B. A nutrition paradox: underweight and obesity in

- developing countries. *N Engl J Med* 2005;352:1514-6.
10. Popkin B, Adair LS, Ng SW: Then and Now: Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews* 2011;70(1):3-21.
 11. Popkin B: The Nutrition Transition in the Developing World. *Development Policy Review* 2003;21(5-6):581-97.
 12. Popkin BM. Nutritional Patterns and Transitions. *Popul Dev Rev*. 1993;19(1):138-57.
 13. Kain J, Herrera J, Lira M. Vulnerabilidad socioeconómica y obesidad en escolares chilenos de primero básico: comparación entre los años 2009 y 2013. *Rev Chil Pediatr*. 2018;86(06).
 14. González-Zapata L, Carreño-Aguirre C, Estrada A, Monsalve-Alvarez J, Alvarez Stella L. Exceso de peso corporal en estudiantes universitarios según variables sociodemográficas y estilos de vida. *Rev Chil Nutr*. 2017;44(3):251-61.
 15. Encuesta Longitudinal de Primer Infancia. Manual del Usuario Base de Datos Segunda Ronda Encuesta Longitudinal de Primera Infancia. Santiago: Universidad de Chile, Departamento de economía, Centro de micro datos; 2012.
 16. Gelman A. Struggles with survey weighting and regression modeling. *Statistical Science* 2007;22(2):153-64.
 17. Winship C, Radbill L. Sampling weights and regression analysis. *Sociological Methods & Research* 1994;23(2):230-57.
 18. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nashida C, Siekmann J. Elaboración de un patrón OMS de crecimiento de escolares y adolescentes. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Growth Chart Training: Using the WHO Growth Charts (Internet). Última visita: 30-05-2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/who/using/index.htm>
 20. Marteleto L, Gama L, Dondero M, Letisha E. The Weight of Inequality: Socioeconomic Status and Adolescent Body Mass in Brazil. *Social Forces* 2018;95(4).
 21. Hao L, Naiman D. *Quantile Regression*. California: Sage Publications; 2007. 136p.
 22. Kuczumski R, Ogden C, Grummer-Strawn L, Flegal K, Guo S, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000;314:1-27.
 23. Rolland-Cachera M: Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6:325-31.
 24. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337(13):869-72.
 25. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell C. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(S8):S1-107.
 26. Davison KK, Birch LL. Child and parent characteristics as predictors of change in girls' body mass index. *Int J Obes*. 2001;25(12):18-34.
 27. Oken E. Maternal and child obesity: the causal link. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36(2):361-77.
 28. Guillaume M, Lapidus L, Beckers F, Lambert A, Björntorp P. Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg child study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:S5-9.
 29. Martin MA, Frisco ML, Nau C, Burnett K. Social stratification and adolescent overweight in the United States: how income and educational resources matter across families and schools. *Soc Sci Med*. 2012;74(4):597-606.
 30. Mirowsky J, Ross CE. *Education, Social Status and Health*. New York: Aldine De Gruyter; 2003.
 31. Jacobs A, Richtel M. How Big Business Got Brazil Hooked on Junk Food. *New York Times*. 2017 Sept 16; Sect. Health.
 32. Kenschaf L, Clark R. *Gender Inequality in our Changing World: A comparative approach*. New York: Routledge. 2016.

Inmunodeficiencia Combinada Severa, reporte de pacientes chilenos diagnosticados durante el período 1999-2020

Severe combined immunodeficiency, report of chilean patients diagnosed during the 1999-2020 period

Rodrigo Hoyos-Bachiloglou^{a,b}, Jorge Rojas^c, Arturo Borzutzky^a, Pamela Hernández^d, Ana María Vinet^{e,f}, Paula Bustos^g, Fabiola Fernández^h, Macarena Lagos^{ij}, Alexis Strickler^k, María Angélica Marinovic^l, Cristina Casado^m, María Cecilia Poli^{n,o}, Alejandra King^{d,n,p}

^aDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bHospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile

^cHospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^dDepartamento de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. Providencia, Santiago, Chile

^eHospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile

^fUniversidad de La Frontera. Temuco, Chile

^gHospital La Florida Dra. Eloísa Díaz. La Florida, Santiago, Chile

^hHospital Clínico Herminda Martín. Chillán, Chile

ⁱHospital Padre Hurtado. San Ramón, Santiago, Chile

^jClinica Las Condes. Las Condes, Santiago, Chile

^kHospital Eduardo Schütz Schroeder. Puerto Montt, Chile

^lClinica Santa María. Providencia, Santiago, Chile

^mHospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile

ⁿFacultad de Medicina Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana. Santiago, Chile

^oHospital Roberto del Río. Independencia. Santiago, Chile

^pUnidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna. Providencia, Santiago, Chile

Recibido: 27 de mayo de 2020; Aceptado: 30 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) es una inmunodeficiencia 100% letal, cuyo pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible. Hasta la fecha en Chile sólo se cuenta con reporte de casos aislados de esta enfermedad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta es la primera serie de pacientes chilenos con IDCS que abarca un gran período de tiempo. Se identifica un retraso en el diagnóstico de IDCS así como un tiempo de espera significativo para traslado a unidades de trasplante.

Correspondencia:
Dr. Rodrigo Hoyos-Bachiloglou
rhoyos@med.puc.cl

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):908-916. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.2580

Resumen

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) corresponde a una de las formas más graves de inmunodeficiencia primaria, existiendo escasos datos nacionales sobre ésta. **Objetivo:** describir la epidemiología, complicaciones, pronóstico y uso de la vacuna BCG en pacientes chilenos con IDCS. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con IDCS entre los años 1999 y 2020 por médicos inmunólogos a lo largo de Chile. El diagnóstico de IDCS se realizó conforme a los criterios propuestos por Shearer: linfocitos T (CD3+) < 300 células/ μ L y proliferación 10% del límite de normalidad en respuesta a fitohemaglutinina o presencia de linfocitos T de origen materno. Se obtuvieron de la ficha clínica los datos correspondientes a: sexo, edad al diagnóstico, consanguinidad, región de origen, subpoblaciones linfocitarias, diagnóstico genético, complicaciones infecciosas y no infecciosas, vacunación BCG y sus complicaciones, edad de derivación al centro de TPH y causa de mortalidad no relacionada al TPH. **Resultados:** se diagnosticaron 25 casos de IDCS en 22 familias entre los años 1999-2020. 78% varones, la edad media a la primera manifestación fue 2.3 meses (0-7), mientras que la edad media al diagnóstico fue de 3.4 meses (0-7). Un 16% de los casos tenía un antecedente familiar de IDCS. Un 40% de los casos fueron diagnosticados en la Región Metropolitana. El inmunofenotipo más frecuente fue T-B-NK+ (48%). Se realizaron estudios genéticos en 69,5% de los casos, siendo los defectos genéticos en RAG2 (39%) la causa más frecuente. Un 88% de los casos recibió la vacuna Bacillus Calmette-Guerin (BCG) previo al diagnóstico, incluidos 2 pacientes con historia familiar positiva, 36% de los vacunados experimentó complicaciones de la BCG. La edad media a la derivación a trasplante fue de 7,4 meses (5-16). De los 25 pacientes, 11 fallecieron previo a la derivación a un centro de trasplante. **Conclusión:** En Chile existe un retraso clínicamente significativo entre las primeras manifestaciones y el diagnóstico de IDCS, así como un importante retraso en la derivación a centros de trasplante. La mayoría de los pacientes con IDCS reciben la vacuna BCG, pese a tener antecedentes familiares, y experimentan frecuentemente complicaciones de la vacuna.

Palabras clave:

Inmunodeficiencias Primarias;
Inmunodeficiencia Combinada Severa;
Vacuna BCG;
Trasplante de Precursores Hematopoyéticos

Abstract

Severe combined immunodeficiency (SCID) is the most severe form of primary immunodeficiency. To date, there is little local information about this disease. **Objective:** To describe the epidemiology, complications, prognosis, and use of the BCG vaccine in Chilean patients with SCID. **Patients and Method:** Retrospective review of the clinical records of patients diagnosed with SCID by clinical immunologists between 1999 and 2020 throughout Chile. SCID was diagnosed according to the criteria proposed by Shearer: T lymphocytes (CD3+) < 300 cells/ μ L and proliferation 10% of the limit of normality in response to phytohemagglutinin or presence of T lymphocytes of maternal origin. Data collected from the clinical records were: sex, age at diagnosis, consanguinity, region of origin, lymphocyte subpopulations, genetic diagnosis, infectious and non-infectious complications, BCG vaccination and its complications, age at referral to the bone marrow transplant (BMT) center, and cause of non-BMT-related mortality. **Results:** Between 1999 and 2020, 25 patients were diagnosed with SCID. 78% of them were male, mean age at first manifestation of the disease was 2.3 months (0-7), while the mean age at diagnosis was 3.4 months (0-7). 16% of patients had a family history of SCID. 40% of cases were diagnosed within the Metropolitan Region. The most frequent immunophenotype was T-B-NK+ SCID (48%). Genetic studies were done in 69.5% of cases, mutations in the RAG2 gene were the most common etiology of SCID (39%). 88% of SCID patients received the Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine before diagnosis, including 2 cases with a known family history of SCID. 36% of those who received the vaccine had BCG-related complications. The mean age at referral to a bone marrow transplant center was 7.4 months (5-16). 11/25 patients died before being transferred to a transplant center. **Discussion:** There is a clinically significant delay between the first manifestations and the diagnosis of SCID in Chilean patients, as well as an important time gap between the diagnosis of SCID and referral to a center for BMT. Most SCID cases in Chile receive the BCG vaccine, despite a known family history of the disease, and frequently develop vaccine-related complications.

Keywords:

Primary Immunodeficiencies;
Severe Combined Immunodeficiency;
BCG Vaccine;
Stem Cell Transplantation

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de cerca de 400 enfermedades de origen genético que afectan el funcionamiento normal del sistema inmunológico¹. La gravedad de las IDP es variable, desde patologías generalmente asintomáticas como la deficiencia selectiva de IgA, hasta enfermedades 100% letales en pacientes que no son diagnosticados y tratados de manera oportuna como es el caso de la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)². Debido a su alta letalidad, la IDCS se considera la más grave de las IDP y constituye una urgencia inmunológica. El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento curativo para los pacientes con IDCS disponible en nuestro país y, si éste es realizado antes de los 3,5 meses de edad en pacientes sin infecciones, ofrece una sobrevida por sobre el 90% a 5 años³. En algunos tipos particulares de IDCS es posible ofrecer a los pacientes tratamientos alternativos como el reemplazo enzimático en pacientes con IDCS por deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)^{4,5} y terapia génica en pacientes con IDCS ligada al X⁶ y el déficit de ADA⁷; sin embargo, estos tratamientos no están disponibles en nuestro país actualmente. Previo a la implementación masiva del tamizaje neonatal para IDCS en los Estados Unidos, la incidencia de IDCS se estimaba en 1:100,000 recién nacidos (RN); número que aumentó a 1:65,000 RN al implementarse esta importante medida de salud pública en ese país⁸. Se espera que con la implementación de programas de tamizaje neonatal en los restantes países, la incidencia de IDCS siga aumentando.

Hasta la fecha se han descrito 18 defectos genéticos que pueden presentarse como IDCS⁹. Todas las formas de IDCS, independiente del gen afectado, se caracterizan por una ausencia de linfocitos T y un compromiso variable de las células B y NK, reconociéndose los siguientes inmunofenotipos según la afectación o no de estos otros grupos celulares: T-B+NK+, T-B-NK+, T-B+NK- y T-B-NK-. Se debe sospechar una probable IDCS en pacientes con infecciones oportunistas, linfopenia persistente, historia familiar de niños fallecidos sin causa clara o a causa de infecciones y, especialmente, en aquellos con historia familiar de IDCS. El diagnóstico puede ser posteriormente confirmado por medio de estudio de subpoblaciones linfocitarias, test de linfoproliferación y estudios genéticos.

El tratamiento de los pacientes con IDCS es principalmente de soporte y busca llevar al paciente en las mejores condiciones posibles al TPH, único tratamiento curativo actualmente disponible en nuestro país. Las terapias de soporte incluyen: apoyo nutricional, uso de antibióticos, antivirales y antifúngicos profilácticos, palivizumab, inmunoglobulina endovenosa o subcutá-

nea, la contraindicación absoluta de vacunas por agentes vivos y el uso de transfusiones filtradas, irradiadas y citomegalovirus (CMV) negativas¹⁰. La principal vacuna viva a la cual estos pacientes se encuentran expuestos es la vacuna Bacillus Calmette-Guerin (BCG), aplicada a todos los RN de Chile con peso de nacimiento mayor a dos kilos a las 48 h de vida, momento en que los pacientes con IDCS son irreconocibles salvo por la posible existencia de un antecedente familiar de la enfermedad.

La epidemiología de la IDCS en Chile es desconocida y no se cuenta con reportes previos de series nacionales que cubran grandes períodos de tiempo. El objetivo de este trabajo es describir la epidemiología, complicaciones, pronóstico y uso de la vacuna BCG en pacientes chilenos con IDCS.

Pacientes y Método

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes diagnosticados con IDCS entre los años 1999 y 2020 por médicos inmunólogos o inmunólogos pediatras a lo largo de Chile, que fueron presentados o derivados a centros que contaban con especialista en inmunología o con capacidad de TPH. El diagnóstico de IDCS se realizó conforme a los criterios propuestos por Shearer et al¹¹; IDCS clásica: ausencia o números significativamente disminuidos de linfocitos T (CD3+ < 300 células/ μ L) y proliferación significativamente disminuida (< 10% del límite de normalidad) en respuesta a fitohemaglutinina (PHA) o presencia de linfocitos T de origen materno. El diagnóstico de síndrome de Omenn se definió como la presencia de un rash generalizado con ausencia de células T maternas, linfocitos T detectables (CD3+ > 300 células/ μ L) y proliferación a antígenos ausente o menor al 30% de lo normal. En casos en que no se cuenta con estudios de proliferación debe presentar al menos cuatro de los siguientes, siendo al menos uno de ellos uno de los marcados en cursiva: hepatomegalia, Esplenomegalia, linfadenopatías, IgE elevada, eosinofilia, *linfocitos T oligoclonales*, > 80% de los linfocitos CD3+ o CD4+ son CD45RO+, *proliferación a PHA < 30% de lo normal*, *proliferación en respuesta a una reacción mixta leucocitaria < 30% de lo normal*, *mutación detectada en un gen que produce IDCS*.

Se obtuvieron de la ficha clínica los datos correspondientes a: sexo, edad al diagnóstico, consanguinidad, región de origen, subpoblaciones linfocitarias, diagnóstico genético, complicaciones infecciosas y no infecciosas, vacunación BCG y sus complicaciones, edad de derivación al centro de TPH y causa de mortalidad no relacionada al TPH. Los datos obtenidos se expresan como porcentajes y medias con sus correspondientes rangos.

Los padres de los pacientes fueron contactados por vía telefónica para la obtención de consentimiento informado previo a la revisión de las fichas clínicas. En aquellos casos en que no fue posible contactar a los padres de los pacientes, se solicitó dispensa de consentimiento informado al director del establecimiento correspondiente. La realización de este estudio fue evaluada y aprobada por el comité de ética científico pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Occidente y el comité de ética de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados

Demografía:

Durante el período estudiado se diagnosticaron 25 casos de IDCS en 22 familias a lo largo de Chile. La edad media al momento de la primera manifestación de IDCS fue de 2,3 meses (0-7 meses), mientras que la edad media al diagnóstico fue de 3,4 meses (0-7 meses). En 16 % de los pacientes se contaba con el antecedente de un hermano, hermana o primo hermano afectado por IDCS. En sólo una de las 22 familias se detectó la presencia de consanguinidad (4%). La mediana de edad al diagnóstico de pacientes con un antecedente familiar de IDCS fue 3,0 meses (0-6 meses). De los 25 pacientes, 14 (56%) recibieron un trasplante de precursores hematopoyéticos y un paciente recibió terapia génica. La mediana de edad al momento de la transferencia a un centro con capacidad de TPH fue 7,4 meses (5-16 meses). 11/25 pacientes fallecieron antes de ser transferidos a un centro de TPH. 10/25 pacientes fueron diagnosticados en la Región Metropolitana, los restantes casos fueron diagnosticados en la Región de Los Lagos (4), Región de Valparaíso (3), Región de Coquimbo (2), Región de La Araucanía (2), Región del Libertador Bernardo O'Higgins (1), Región de Atacama (1), Región de Ñuble (1) y en Región de Aysén (1). La tabla 1 resume las características de los pacientes estudiados.

Manifestaciones clínicas

La manifestación más frecuente fue la presencia de infecciones (95,6%). Las más frecuentes fueron: infecciones del tracto respiratorio bajo (73,9%), sepsis (68%), infecciones fúngicas (44%), diarrea crónica (40%), infección por *Pneumocystis jirovecii* (36%), diseminación BCG (32%) e infección por CMV (24%). Las complicaciones no infecciosas de la IDCS más frecuentemente observadas fueron: desnutrición (44%), organomegalia (24%), rash cutáneo (20%) y riesgo de desnutrición (8%). En dos pacientes de esta serie la presentación clínica correspondió a un síndrome de Omenn. La figura 1 resume las manifestaciones clínicas de los pacientes con IDCS.

Estudios de laboratorio

Al momento del diagnóstico, la totalidad de los pacientes diagnosticados con IDCS presentaba linfopenia. La mayoría de los pacientes (87%) presentaba recuentos de linfocitos CD3+ menores a 300 células/ μ L. En 32% de los pacientes se realizaron estudios de linfoproliferación, en aquellos pacientes en que no se logró realizar el test las causas fueron: no disponibilidad del examen en su región y recuentos de linfocitos T de 0 células/ μ L. En 3 casos se buscó la presencia de células maternas injertadas en la sangre del paciente (quimerismo materno) mediante FISH de cromosomas sexuales, mientras que en un caso se realizó por medio de estudio de "short tandem repeats" (STR). En 1 paciente se realizó, luego del diagnóstico de IDCS,

Tabla 1. Características de pacientes con IDCS 1999-2019 (n = 25)

Variable	n (%)
Sexo	
Masculino	20 (80)
Femenino	5 (20)
Distribución según zona geográfica	
Norte	3 (12)
Centro	14 (56)
Sur	8 (32)
Distribución por año	
2000	4 (16)
2005	3 (12)
2007	1 (4)
2008	1 (4)
2010	3 (12)
2011	2 (8)
2012	3 (12)
2015	2 (8)
2017	2 (8)
2018	1 (4)
2019	2 (8)
2020	1 (4)
Consanguinidad	
Sí	2 (8)
No	23 (92)
Inmunofenotipo	
T-B+NK+	4 (16)
T-B+NK-	9 (36)
T-B-NK+	12 (48)
T-B-NK-	0 (0)
Estudios genéticos	
Sí	16 (64)
No	9 (36)
Gen mutado, n (%)	
IL2RG	7 (28)
RAG2	9 (36)
IL7RA	1 (4)
Desconocido	8 (32)
Muertes previo a TPH	11 (44)

estudio de círculos de escisión del receptor de linfocitos T (TRECs) (figura 2)¹². En uno de los pacientes diagnosticado con síndrome de Omenn se observaron recuentos elevados de eosinófilos (1.220 células/ μ L) y de IgE sérica (112 UI/mL).

Más de la mitad de los pacientes tuvo acceso a estudios genéticos (16/25), encontrándose una etiología genética en todos los pacientes estudiados salvo un caso. Entre los pacientes que se realizaron estudios genéticos, un 93% de ellos lo hizo por medio de protocolos de investigación en el extranjero. Los defectos genéticos más frecuentemente detectados correspondieron a mutaciones que afectan el gen *RAG2* (36%). Los dos casos de síndrome de Omenn en esta serie se debieron a mutaciones en *RAG2*.

Tratamientos de soporte

Un 100% de los pacientes recibió profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci*, antifúngica y contra virus herpes. 2/25 de los casos recibieron palivizumab como profilaxis para VRS. Todos los pacientes recibieron inmunoglobulina por vía endovenosa previo a la transferencia a un centro de trasplante.

Vacunación BCG

Un 88% de los pacientes registrados recibió la vacuna BCG de acuerdo con el programa nacional de inmunizaciones en las primeras 48 h de vida, incluyendo a 2 pacientes con antecedente de un hermano afectado por IDCS. Entre los pacientes que recibieron la vacuna

BCG, un 32% experimentó complicaciones de la vacuna antes del TPH: nódulos cutáneos, compromiso pulmonar, diseminación esplénica y hepática. En 36% de los casos vacunados, las complicaciones asociadas a la vacuna BCG correspondieron a la primera manifestación de la IDCS. La media de edad al momento de la aparición de complicaciones de la vacuna BCG fue de 6,4 meses (4-9 meses). Entre los pacientes que recibieron vacuna BCG previo al diagnóstico de IDCS, 13 pacientes recibieron isoniazida y 6 pacientes recibieron isoniazida más rifampicina previo a TPH (tabla 2).

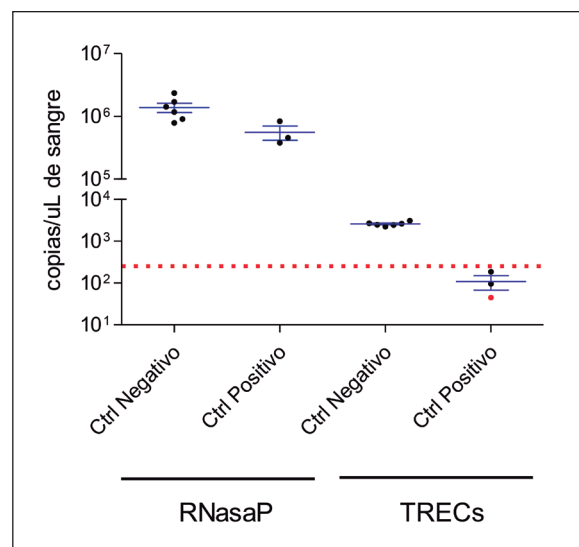


Figura 2. Cuantificación de TRECs por qPCR multiplex en un paciente con IDCS. La línea punteada en rojo indica valor de corte para la cuantificación de TRECs, correspondiente a 252 copias/mL de sangre, valores bajo ese punto de corte se consideran valores de alerta. Los datos se presentan como media y error estándar. El gen de la RNasaP se cuantifica a modo de control de integridad del ADN y su expresión debe ser similar entre controles sanos y pacientes con IDCS. El punto rojo indica a paciente con SCID T-B+NK+. Se utilizó además muestra de un paciente post-timoglobulina y un paciente sometido a timectomía a modo de controles positivos para linfopenia T severa.

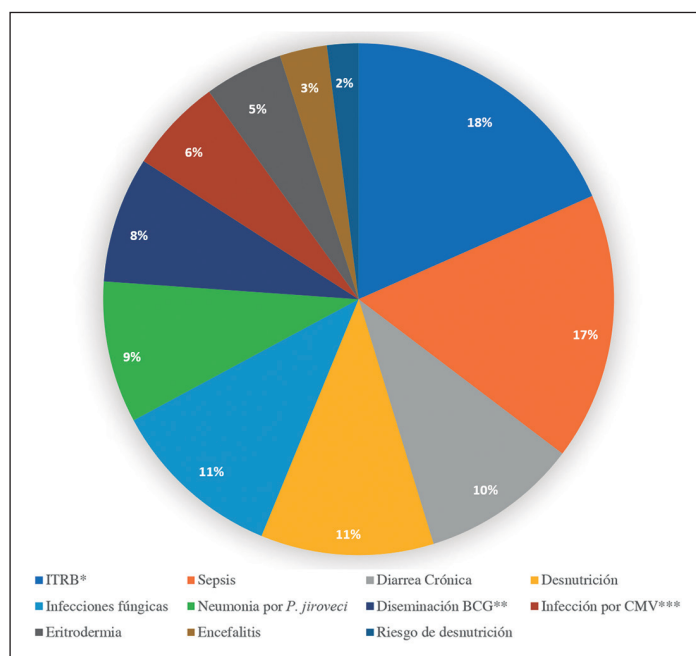


Figura 1. Manifestaciones clínicas de los pacientes con IDCS 1999-2019 (n = 25). *ITRB: infección del tracto respiratorio bajo. **BCG: Bacillus Calmette-Guerin. ***CMV: Citomegalovirus.

Tabla 2. Vacunación BCG y complicaciones en pacientes con IDCS 1999-2019 (n = 25)

Variable	n (%)
Vacunación BCG	
Sí	22 (88)
No	3 (12)
Complicación de la vacuna BCG	
Sí	8 (36*)
No	17(64*)
Tipo de complicación	
Diseminada	7 (87,5)
Local	1 (12,5)

* Porcentaje de los pacientes vacunados

Discusión

La epidemiología de la IDCS en Chile es desconocida y no existen reportes previos de series nacionales de pacientes afectados por esta enfermedad que abarquen grandes períodos de tiempo. Considerando los datos expuestos en este manuscrito, es posible determinar que en Chile se diagnostican en promedio 3 pacientes con IDCS anualmente, con lo que se estimaría una incidencia de 1:90.000 recién nacidos vivos. De acuerdo con los datos internacionales en regiones con tamizaje neonatal para IDCS, es probable que esta tasa corresponda a una subestimación de la incidencia real de la enfermedad ya que un número importante de casos pudiese no ser diagnosticado y fallecer antes de que se sospeche el diagnóstico.

En el medio nacional existe un bajo nivel de sospecha de inmunodeficiencias primarias, esto debido a que son enfermedades consideradas raras y no están incluidas dentro del currículum de pre-grado de las escuelas de medicina ni en los programas de post-grado de pediatría ni medicina familiar, lo cual se podría correlacionar con la ausencia de diagnóstico temprano en los casos con antecedentes familiares de la enfermedad. Estudios previos realizados en Estados Unidos, han demostrado que el antecedente familiar de IDCS reduce significativamente la edad al diagnóstico en los pacientes afectados¹³ y, este antecedente representa un signo de alarma establecido para IDP que ha sido difundido ampliamente por la Fundación Jeffrey Modell. La baja sospecha diagnóstica se ve agravada por el hecho de que la mayoría de los inmunólogos clínicos desarrolla su actividad en la zona centro del país y se refleja en que la mayoría de los casos reportados en esta serie pertenecen a esta zona, principalmente la Región Metropolitana donde los recursos humanos se encuentran disponibles. Otra dificultad para el diagnóstico oportuno de estos pacientes es el acceso a exámenes diagnósticos a lo largo de Chile, lo que queda evidenciado por el hecho de que en 17/25 pacientes no se realizaron los estudios de linfoproliferación, que permiten una evaluación funcional del sistema inmune, por no encontrarse disponibles. En conjunto, estos factores explicarían que existan años en que no se ha diagnosticado ningún paciente con IDCS en Chile, los que podrían haber nacido en regiones sin médico especialista o sin acceso a exámenes diagnósticos.

La IDCS es una enfermedad letal en todos los casos que no reciben tratamiento oportuno². El TPH, único tratamiento disponible en Chile, cambia el pronóstico de la IDCS desde una patología letal en todos los casos a una sobrevida superior al 90% a cinco años en aquellos trasplantados antes de los 3,5 meses de edad³. La sobrevida post trasplante en pacientes tratados después de los 3,5 meses disminuye hasta un 50% a cinco

años dependiendo de la presencia o no de infecciones al momento del trasplante³. En nuestra serie de casos, 11 de los pacientes con IDCS fallecieron antes de poder ser trasladados a un centro de trasplante, 13 pacientes fueron tratados por medio de TPH y un paciente recibió terapia génica como parte de un protocolo internacional de investigación. Los pacientes trasplantados fueron transferidos a centros de TPH a una edad media de 7,4 meses, considerando que la edad media al diagnóstico fue de 3,4 meses, se evidencia un retraso significativo en el acceso al tratamiento curativo en este grupo de pacientes. Este hallazgo constituye uno de los resultados más relevantes de este estudio ya que identifica un punto crítico a mejorar en el tratamiento de los pacientes con IDCS en Chile. El retraso observado en la derivación a centros de trasplante, así como la alta frecuencia de infecciones en nuestra serie, afectan la probabilidad de sobrevida post trasplante de los pacientes.

Un 64% de los pacientes tuvo acceso a estudios genéticos, la mayoría de ellos por medio de protocolos de investigación. En casi la totalidad de los pacientes en que se realizaron estudios de secuenciación se llegó a diagnóstico molecular, lo que confirma la utilidad previamente reportada de las técnicas de estudio genético actualmente en uso para el estudio de pacientes con IDCS¹⁴. El gen más frecuentemente mutado en este reporte de pacientes es *RAG2* (36%), seguido por *IL2RG* (28%). Este hallazgo es diferente a lo reportado en la literatura internacional, donde se describe que en ausencia de tamizaje neonatal para IDCS, mutaciones en *IL2RG* explican un 46% de los casos, mientras que mutaciones en *RAG2* afectan a sólo un 5% de los pacientes con IDCS¹⁵. La alta frecuencia de pacientes con IDCS debido a defectos en *RAG2* es llamativa dado que estos defectos se heredan de forma autosómico recesiva y la frecuencia de consanguinidad en nuestra serie de pacientes y en Chile es baja. A la fecha, no existen estudios latinoamericanos publicados que reporten el desglose de las causas genéticas de IDCS y la mayor proporción de pacientes con esta patología documentados en el registro de la sociedad latinoamericana de inmunodeficiencias primarias (LASID) no cuenta con diagnóstico genético. Debido a estas limitaciones, y al bajo número de pacientes en esta serie, es difícil esclarecer si la alta frecuencia de IDCS debido a mutaciones en *RAG2* se debe a una mayor proporción de portadores de mutaciones patogénicas en *RAG2* en nuestra población o si la distribución de los diagnósticos genéticos en esta serie es producto del bajo número de pacientes y cambiaría significativamente si la totalidad de los afectados hubiese tenido acceso a estudios de secuenciación. El acceso a estudios genéticos en pacientes con IDCS no sólo permite realizar consejería genética a los familiares, sino que también se ha demostrado que permite tomar decisiones acerca de la necesidad de

condicionamiento para el trasplante y la intensidad de éste, así como marcar pronóstico tanto de sobrevida a largo plazo como de reconstitución inmune post trasplante¹⁶, siendo necesario contar con estos estudios en todos los pacientes con IDCS.

Las complicaciones infecciosas fueron la manifestación más frecuente de IDCS en esta serie, siendo las infecciones respiratorias y gastrointestinales las más prevalentes al igual que en otras series latinoamericanas¹⁷. La totalidad de los pacientes recibió inmunoglobulina y profilaxis antimicrobiana con cotrimoxazol, fluconazol y aciclovir de acuerdo a lo establecido en recomendaciones internacionales¹⁸. En dos pacientes diagnosticados durante los meses de invierno se utilizó palivizumab como profilaxis de virus respiratorio sincicial, un uso que pese a ser recomendado internacionalmente¹⁸, sólo se encuentra garantizado en Chile para prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. Un porcentaje significativo de pacientes experimentó infecciones no prevenibles mediante profilaxis, como las complicaciones asociadas a la vacunación BCG (36%) y las infecciones por CMV (24%). La infección por CMV puede ser potencialmente mortal en pacientes con IDCS y se deben tomar todas las precauciones necesarias para prevenirla, incluyendo el uso de hemoderivados CMV negativos, en caso de ser necesarios, y la suspensión de la lactancia materna en pacientes cuyas madres sean CMV positivas¹⁹.

La vacuna BCG se administra a todos los recién nacidos chilenos mayores de 2 kg de peso a las 48h de vida según lo estipulado en el programa nacional de inmunizaciones, sin embargo, está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencias celulares. Pese a no ser una vacuna segura para los pacientes con IDCS²⁰, más del 80% de los pacientes en esta serie la recibió a las 48 h de nacidos, incluyendo dos pacientes en quienes se contaba con el antecedente de un hermano afectado. En pacientes con IDCS que han recibido la vacuna BCG se reportan tasas de complicaciones de entre el 50-60%, siendo la diseminación BCG la complicación más frecuente de la vacuna en hasta el 70% de los casos^{17,21}. En nuestra serie de pacientes un 36% experimentó complicaciones de la vacuna BCG, esto es un número más bajo que el 51% reportado en la mayor serie de pacientes con IDCS vacunados con BCG²²; sin embargo, el número de pacientes con una complicación diseminada en nuestra serie es notoriamente mayor (87,5% vs 34%). Las complicaciones asociadas a la vacuna BCG en pacientes con IDCS se manifiestan en un 66% de los casos durante los primeros 6 meses de vida, en concordancia con estos datos internacionales, la media de edad a la aparición de complicaciones de la vacuna en nuestra serie fue de 6 meses. En la actualidad no existe un consenso respecto del mejor esquema de fármacos antimicrobianos en pacientes con IDCS

que han recibido la vacuna BCG, sin embargo, se ha reportado que en pacientes asintomáticos no existe una diferencia significativa entre recibir tratamiento biasociado con isoniazida-rifampicina y recibir monoterapia con isoniazida²². En nuestra serie un 92% de los pacientes recibió al menos isoniazida previo a su derivación a TPH.

La decisión de utilizar o no la vacuna BCG, y la edad de administración por parte de los programas de inmunizaciones es compleja y debe balancear el riesgo de vacunar inadvertidamente a pacientes afectados por IDCS, y otras inmunodeficiencias con susceptibilidad a micobacterias, con el riesgo de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en la población general. Un estudio realizado en el año 2006²³ definió umbrales de tasa de infección por tuberculosis y de incidencia de IDCS para determinar cuando el uso de la vacuna BCG lleva a un aumento o disminución de los "Quality Adjusted Life Years", una medida que combina calidad y cantidad de vida²⁴. Ellos determinaron que el uso de la BCG es favorable si la incidencia anual de tuberculosis se encuentra entre el 0.1 y el 1% y la incidencia de IDCS en la población es entre 0 y 5:100.000. Tomando en cuenta que la incidencia actual de tuberculosis en Chile es de 14:100.000 habitantes²⁵ y que la incidencia de IDCS es desconocida, no existen datos nacionales suficientes para apoyar el cese de la vacunación BCG, sin embargo, ante la inexistencia de un programa de tamizaje neonatal de IDCS y dado que aún en presencia de un antecedente familiar de IDCS los pacientes afectados reciben la vacuna, se debe trabajar fuertemente en la implementación de medidas de seguridad en vacunas que permitan detectar a pacientes en que la vacuna BCG debe diferirse hasta haber sido evaluados por un especialista en inmunología.

El tamizaje neonatal se basa en la detección de los TRECs a partir de las tarjetas de papel filtro utilizadas para la detección de hipotiroidismo congénito y fenilquetonuria²⁶. La cuantificación de los TRECs ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de pacientes con IDCS y otras inmunodeficiencias caracterizadas por una disminución de los números de linfocitos T circulantes, así como un método costo-efectivo para la detección precoz de la enfermedad²⁷⁻²⁹. Las técnicas de tamizaje neonatal de IDCS descritas a nivel internacional, así como los puntos de corte reportados son aplicables a nuestra población, como lo demuestra la cuantificación realizada en uno de los pacientes de esta serie. El uso masivo de este examen de laboratorio debiera ser impulsado por las diversas sociedades científicas relacionadas a la pediatría, así como las autoridades pertinentes, con la finalidad de identificar oportunamente a pacientes con una patología letal cuyo tratamiento se encuentra disponible en el país.

Este estudio reporta por primera vez una serie mul-

ticéntrica de pacientes chilenos con IDCS a lo largo de un período extenso de tiempo. Uno de los puntos más relevantes de la descripción de esta serie de pacientes es el amplio margen de tiempo que existe entre el diagnóstico de IDCS y la derivación a un centro de trasplante, un punto crítico en el tratamiento de estos pacientes. A la luz de estos datos se debe considerar la implementación en Chile de un programa de tamizaje neonatal de IDCS con la finalidad de poder determinar la incidencia real de la enfermedad, aumentar la seguridad de la vacuna BCG, equiparar la oportunidad diagnóstica de los pacientes con IDCS a lo largo de Chile y reducir la edad a la cual los pacientes reciben trasplante de médula ósea.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores decla-

ran 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

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-43.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S182-94.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434-46.
- Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for Adenosine deaminase (ADA)-deficient Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-43.
- Tartibi HM, Hershfield MS, Bahna SL. A 24-Year Enzyme Replacement Therapy in an Adenosine-deaminase-Deficient Patient. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152169.
- Cavazzana M, Six E, Lagresle-Peyrou C, André-Schmutz I, Hacein-Bey-Abina S. Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency: Where Do We Stand? *Hum Gene Ther*. 2016;27(2):108-16.
- Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, et al. Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency: A Comprehensive Evaluation of Short- and Medium-Term Safety. *Mol Ther*. 2018;26(3):917-31.
- Dorsey MJ, Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):1-11.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. 18:20.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122(23):3749-58.
- Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1092-8.
- R HB, C SF, C PH. [Severe Combined Immunodeficiency: The Time for Newborn Screening Has Come]. *Rev Chil Pediatr* 2019;90(6).
- McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH. Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):585-91.
- Goudouris ES, Segundo GRS, Poli C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth. *J Pediatr. (Rio J)* 2019;95:49-58.
- Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15061.
- Haddad E, Logan BR, Griffith LM, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood* 2018;132(17):1737-49.
- Mazzucchelli JTL, Bonfim C, Castro GG, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
- Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM, Francisco S. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. 2017;
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):667-72.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-81.
- Yeganeh M, Heidarzade M, Pourpak Z, et al. Severe combined immunodeficiency: A cohort of 40 patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):303-6.
- Marciano BE, Huang C-Y, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134-41.
- Clark M, Cameron DW. The benefits and risks of bacille Calmette-Guérin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model. *BMC Pediatr*. 2006;6(1):5.
- Alvis N, Valenzuela MT. Los QALYs y

- DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chil* 2010;138:83-7.
25. Victorino FC, Herrera M. T, Victorino FC, Herrera M. T. La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *Rev Chil enfermedades Respir* 2017;33(4):320-4.
26. Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol*. 2013;5:363-9.
27. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, et al. Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):697-702.
28. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1589-93.
29. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res*. 2016;64(3):736-53.

Evaluación del Compromiso Cardiovascular en niños en diálisis mediante el Índice de Masa Ventricular Izquierdo

Left Ventricular Mass Index and Cardiovascular Compromise in children on dialysis

Carolina Sugg H.^{a,b}, Francisco Cano Sch.^b

^aPrograma Formación Nefrología Pediátrica

^bDepartamento Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

Recibido: 20 de febrero de 2020; Aceptado: 30 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La principal causa de muerte en la enfermedad renal crónica es la patología cardiovascular secundaria a los trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos, hipertensión arterial y sobrecarga de volumen propios de esta patología, en especial en etapas terminales.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se destaca la importancia del diagnóstico y seguimiento del compromiso cardiovascular en niños en diálisis, resaltando la necesidad de un correcto diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda en aquellos pacientes con un retraso de talla, característico de esta población.

Resumen

Existe una estrecha relación entre enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular. Una de sus manifestaciones clínicas es la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), expresada como Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI, $\text{gr/m}^{2.7}$). En pacientes portadores de ERC con retraso de crecimiento, el cálculo de IMVI debería ajustarse corrigiendo la edad para la talla. **Objetivo:** Comparar el IMVI corregido por edad para la talla, con el valor calculado por edad cronológica en niños con ERC en diálisis. **Pacientes y Método:** Estudio de corte transversal. Se analizan ecocardiografías de pacientes portadores de ERC en diálisis entre 1-18 años, enero de 2016 a julio 2017. Se evalúa IMVI ajustando el valor expresado a $\text{gr/m}^{2.7}$ al percentil para la edad cronológica del niño, y luego se ajusta el valor a la edad corregida por la talla. Se usa estadística descriptiva y estudio de concordancia para las evaluaciones de IMVI calculado por edad cronológica y para edad corregida por talla. **Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes, 75 ecocardiogramas. Un 56% presentó HVI usando IMVI calculado por edad cronológica vs un 46,6% al corregir la edad para la talla. Al comparar los grupos de percentiles de IMVI-edad cronológica vs IMVI ajustado a la edad para la talla real, se observó que el 18,6% de la muestra cambia de grupo de percentil, el 100% de ellos a un grupo de percentil inferior. La concordancia evaluada en base a coeficiente Kappa fue de 0,72 (concordancia perfecta > 0,8), confirmando diferencias al ajustar el IMVI para la edad corregida por la talla. **Conclusión:** El cálculo de IMVI por edad cronológica sobreestima el compromiso cardiovascular en niños con ERC que característicamente tienen un retraso de talla. Los resultados sugieren que el cálculo de IMVI ajustado a la edad corregida por talla otorga mayor precisión al diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda en este grupo de pacientes.

Palabras clave:

Enfermedad Renal Crónica;
Índice de Masa Ventricular Izquierda;
Diálisis;
Retraso de Crecimiento

Correspondencia:
Carolina Sugg H.
carolasugg@yahoo.com

Abstract

There is a close relationship between chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease. One of its clinical manifestations is left ventricular hypertrophy (LVH), expressed as Left Ventricular Mass Index (LVMI $\text{gr}/\text{m}^{2.7}$). In CKD patients with growth retardation, the LVMI calculation should be adjusted by correcting age for length/height. **Objective:** To compare the age-corrected LVMI for length/height with the value calculated by chronological age in CKD children on dialysis. **Patients and Method:** Cross-sectional study. We analyzed echocardiographies of CKD children on dialysis aged between 1 and 18, from January 2016 to July 2017. LVMI was evaluated by adjusting the value expressed in $\text{gr}/\text{m}^{2.7}$ to the percentile for the chronological child's age, and then the value was adjusted to the age-corrected length/height. We used descriptive statistics and concordance study for LVMI assessments calculating by chronological age and for age-corrected length/height. **Results:** 26 patients were included and 75 echocardiograms. 56% had left ventricular hypertrophy using chronological age versus 46.6% age-corrected LVMI for length/height. When comparing the percentile groups of LVMI-chronological age vs. age-adjusted LVMI for actual length/height, it was observed that 18.6% of the sample changed percentile groups, 100% of them to a lower percentile group. The agreement evaluated based on the Kappa coefficient was 0.72 (perfect agreement > 0.8), confirming differences when adjusting the LVMI for age-corrected length/height. **Conclusion:** Calculating LVMI by chronological age overestimates the cardiovascular involvement in children with CKD who are characteristically stunted. The results suggest that the age-adjusted, length/height-corrected calculation of LVMI gives greater accuracy to the diagnosis of left ventricular hypertrophy in this group of patients.

Keywords:

Chronic Kidney Disease;
Left Ventricular Mass Index;
Dialysis;
Growth Retardation

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene una estrecha relación con la enfermedad cardiovascular siendo esta su mayor causa de mortalidad. Un 40 a 70% de los adultos que ingresan a un programa de diálisis ya tienen manifestaciones cardiovasculares y la mortalidad general por esta causa alcanza un 40%¹. En niños con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) la mortalidad secundaria a enfermedad cardiovascular oscila entre un 21 a 25%^{2,3}. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular son secundarias a aterosclerosis acelerada y cardiomiopatía. Esta última se puede presentar como hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) concéntrica en situaciones de aumento de la postcarga, como dilatación de ventrículo izquierdo secundaria a sobrecarga de volumen o como disfunción sistólica por disminución de la contractibilidad^{4,5}. A la fecha hay distintas herramientas diagnósticas para evaluar la presencia de cardiomiopatía como electrocardiograma, ecocardiografía y resonancia nuclear magnética, siendo la más utilizada por accesibilidad, rendimiento y costos el ecocardiograma⁶. En una cohorte canadiense con 432 individuos con ERCT que iniciaban diálisis se observó en un 45% HVI concéntrica, en 28% dilatación de ventrículo izquierdo (VI) y un 16% de disfunción sistólica⁷. Según el registro del International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) de 471 pacientes pediátricos en diálisis peritoneal evaluados con ecocardiograma un 30% presentaban HVI concéntrica, 18% HVI excéntrica, 26% remodelación

concéntrica de VI y un 26% fueron informados como normales⁸.

Para calcular la masa de ventrículo izquierdo (MVI) por medio de la ecocardiografía se puede utilizar modo M ciego ó guiado por 2 D o 3D. Todas las mediciones se realizan al final de la diástole. Quienes utilizan el modo M ó mediciones lineales en ecografía 2D del diámetro diastólico del VI y del espesor de la paredes se basan en fórmulas geométricas para calcular el volumen del miocárdio en VI, mientras que la ecografía 3D lo puede medir directamente⁹. La masa ventricular izquierda guarda directa relación con la masa magra corporal, parámetro difícil de estimar en la práctica clínica, por lo cual se ha usado la superficie corporal (SC) como aproximación, sin embargo la SC depende del peso y la talla, lo cual sugiere que individuos con sobrepeso u obesidad presentarían valores sesgados de MVI. Para corregir dicho sesgo, se ha definido la talla como mejor equivalente clínico a la masa magra. Los valores de MVI varían así en función del género, edad, talla y composición corporal¹⁰, y su evaluación mejora al indexar la masa de ventrículo izquierdo (IMVI) a la talla elevada a la potencia 2,7 que confiere una mejor correlación con la masa magra. Esta última es la fórmula recomendada por la Academia Americana de Pediatría para diagnosticar HVI ortorgando como punto de corte en adultos valores $> 51 \text{ g}/\text{m}^{2.7}$ y en niños $> 38 \text{ g}/\text{m}^{2.7}$ ¹¹⁻¹³. Este IMVI según Foster¹⁴ sería impreciso para el diagnóstico de HVI en niños debido a que las proporciones corporales cambian drásticamente durante la niñez y la relación de la MVI y la talla difiere

a las distintas edades del desarrollo encontrando que la MVI ajustada a percentiles para la talla es superior. Khoury¹⁵ logra determinar percentiles de MVI e IMVI realizando ecocardiografías a 2273 niños sanos de 0 a 18 años y define HVI con valores mayores a percentil 95. A partir de este estudio se considera HVI en niños mayores de 9 años un IMVI > 45 g/m^{2,7} y para niñas mayores de 9 años un IMVI > 40 g/m^{2,7}, pero para niños menores este valor varía ampliamente con la edad, por lo que no recomienda utilizarlo¹⁵.

De los niños con ERCT un 68% presenta talla baja (< 1,88 DS) y a pesar del avance clínico y del manejo terapéutico, un 35 a 50% permanece con compromiso de talla en la vida adulta^{16,17}. Es por este motivo que planteamos que en niños con ERCT podría ser más preciso utilizar los percentiles descritos por Khoury para evaluar el IMVI corrigiendo la edad por la talla del niño.

El objetivo de este estudio es determinar si el cálculo del índice de masa de ventrículo izquierdo corregido por edad para la talla difiere del valor calculado por edad cronológica en niños portadores de ERC en diálisis crónica.

Pacientes y Método

Estudio observacional analítico transversal retrospectivo en pacientes pediátricos portadores de ERCT activos en programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis crónica del Hospital Luis Calvo Mackenna durante enero del 2016 a julio del 2017, rango de edad entre 1 y 18 años. Criterios de inclusión son niños con ERCT en peritoneodiálisis o hemodiálisis entre 1 y 18 años. Se excluyen del estudio niños con cardiopatía congénita y cromosomopatías.

Se recolectaron desde su ingreso a programa de diálisis datos desde fichas clínicas para variables demográficas: género, edad cronológica; variables clínicas: peso (kg); estatura (cm); presión arterial sistólica (PS) y diastólica (PD) en mmHg clasificando valores como mayor o menor a percentil 95 de acuerdo a edad, género y talla según tablas de presión arterial publicadas por Academia Americana de Pediatría el año 2017 (13); etiología de ERC (anomalías estructurales congénitas del tracto urinario, glomerulopatías, alteraciones hereditarias, nefropatía vascular, otras y de etiología no precisada); tiempo de ERCT (meses); tiempo de terapia de reemplazo renal (TRR), diálisis peritoneal (DP) y/o hemodiálisis (HD). Parámetros de laboratorio: hematocrito (%), hemoglobina (gr/dl), ferritina plasmática (ng/ml), albúmina (gr/dl), creatinina plasmática (mg/dl) y clearance de creatinina estimado por Schwartz (ml/min) $[0,413 * \text{talla (cm)} / \text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{18}$, función renal residual (FRR)

considerando diuresis > 100 ml/día, calcemia (mg/dl), fosfemia (mg/dl), PTH intacta (pg/ml) y niveles de 25-OH vitamina D (ng/ml) En aquellos niños(as) en HD se obtuvo Kt/V y para los niños(as) en DP Kt/V peritoneal del mes de realizada la ecocardiografía.

Crecimiento

Para talla se utilizó patrón de referencia OMS para niños y niñas menores de 5 años y tablas NCHS para mayores de 5 años. Se convirtió la estatura en puntaje Z (puntaje de la desviación estándar) de acuerdo a las tablas de talla para la edad de la OMS y NCHS para poder expresar en forma estadística los datos¹⁹⁻²¹.

Se definió edad corregida para la talla como la edad en que la talla del niño corresponde a su percentil 50 para género según OMS en menores de 5 años y NCHS para mayores de 5 años.

Cardiovascular

Se analizaron las ecocardiografías realizadas en Hospital Luis Calvo Mackenna por 2 cardiólogos pediátricos con equipo Vivid E9 GE Healthcare®. Se incluyeron ecocardiografías realizadas con intervalos de al menos 6 meses en el grupo en estudio. Se obtuvieron datos a partir de las ecocardiografías realizadas por medio de Modo M guiado por 2D de diámetro de pared posterior de VI (DPPVI), diámetro de septum interventricular (DSIV) y diámetro de ventrículo izquierdo al fin del diástole (DVIFD) en centímetros, y se calculó la MVI utilizando el programa <http://lvmass.parameterz.com> basado en fórmulas recomendadas por la American Society of Echocardiography²². Se estimó el IMVI según MVI/talla^{2,7}. Se adjudicó el rango de percentil de MVI e IMVI según curvas y tablas de Khoury et al. por edad y luego por edad corregida por la talla¹⁵. Dado que esta tabla no presenta el MVI e IMVI en forma de variable continua, sino que muestra valores de corte en percentiles 10, 25, 50, 75, 90 y 95, se usó el rango interpercentiles en el cual se sitúa cada caso. De esta forma los pacientes se agruparon en rangos de percentiles: grupo 1 (< p10), grupo 2 (p 10-25), grupo 3 (p 25-50), grupo 4 (p 50-75), grupo 5 (p 75-90), grupo 6 (p 90-95) y grupo 7 (> p95). Se definió como HVI aquellos valores superiores al percentil 95 de MVI e IMVI según Khoury et al.¹⁵.

Este trabajo fue evaluado por el Comité de Ética e Investigación de Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Se solicitó consentimiento informado a tutores legales y asentimiento informado para niños mayores de 12 años.

Análisis estadístico

Se utilizó para la tabulación de los datos planilla Excel, el análisis de los datos se realizó con dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó STATA 11.0. Las varia-

Tabla 1. Características generales de los pacientes al momento del ecocardiograma

n (%)	75
Género	
Femenino	39 (52)
Masculino	36 (48)
Edad cronológica en años	
Rango	(1,08-14,9)
\bar{x}	8,23 \pm 4,14
Edad en años corregida por talla.	
Rango	(0,5-13,25)
\bar{x}	7,01 \pm 3,81
Talla (cm)	(66-158)
Rango	119,18 \pm 24,96
\bar{x}	
Z score talla < 0,0	n (%) 88(66)
Z score talla \leq -1,88	n (%) 33,3 (25)
Presión arterial n (%)	
< p95	33 (44)
> p95	42 (56)
Hematocrito (%)	
Rango	(19-41,5)
\bar{x}	32,41 \pm 5,77
Hemoglobina (gr/dl)	
Rango	(5,8-18,6)
\bar{x}	10,76 \pm 2,15
Ferritina (ng/ml)	
Rango	(38,9-2368)
Mediana	224
Albúmina (gr/dl)	
Rango	(2,1-5,1)
\bar{x}	3,76 \pm 0,48
Calcio (mg/dl)	
Rango	(7,9-12,8)
\bar{x}	9,7 \pm 0,84
Fósforo(mg/dl)	
Rango	(2,4-9,5)
\bar{x}	5,55 \pm 1,47
Depuración de creatinina ml/min/1,73 (Schwartz)	
Rango	(4,24-26,9)
\bar{x}	8,26 \pm 4,74
Vitamina D (pg/ml) n = 63	
Rango	(10-55,2)
\bar{x}	31,26 \pm 9,77
Modalidad de diálisis (%)	
Hemodiálisis	27 (36)
Peritoneodiálisis	48 (64)
Tiempo con el diagnóstico de ERC (meses)	
Rango	(1-172)
\bar{x}	57,01 \pm 44,68
Tiempo en diálisis (meses)	
Rango	(1-81)
\bar{x}	23,82 \pm 21,86
Función renal residual	
Sí > 100 ml/día. n (%)	32 (42,67%)
Peritoneodiálisis	27 (84,38)
Hemodiálisis	5 (15,63)
Medidas de adecuación de diálisis	
Kt/v (n: 27)	(1,31-2,88)
Rango	1,96 \pm 0,42
\bar{x}	
TRU (n: 27)	(39-90)
Rango	77,78 \pm 10,21
\bar{x}	
KT/v peritoneal (n: 44)	(0,78-2,9)
Rango	1,82 \pm 0,57
\bar{x}	

Datos son presentados como número (%), promedio (\bar{x}), \pm desviación estándar, rango y mediana. ERC: Enfermedad Renal Crónica. Kt/V: dosis de diálisis. TRU: Tasa de Reducción de Urea.

bles categóricas se expresaron como valor absoluto y porcentaje, las variables continuas con distribución normal como media aritmética \pm desviación estándar y para aquellas variables no paramétricas como mediana e intervalo intercuartiles (percentil25- percentil 75). Se utilizó estudio de concordancia con cálculo de coeficiente kappa y alfa de Cronbach para la evaluación de MVI e IMVI por edad cronológica versus edad corregida por la talla, se consideró concordancia para ambos coeficientes con un valor $> 0,8^{23}$. Este estudio utilizó una muestra de oportunidad ya que se seleccionaron todas las ecocardiografías de sujetos en diálisis crónica y en el cuál no se puede medir un error de estimación. Se incluyeron estudios ecocardiográficos de un mismo paciente separados al menos por períodos de 6 meses, dado que la variable de interés correspondió al IMVI.

Resultados

Se seleccionaron inicialmente 30 pacientes portadores de ERCT activos en programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis crónica del Hospital Luis Calvo Mackenna, enero 2016 a julio 2017, de los cuales se excluyeron 2 niños con diagnóstico de cardiopatía congénita y cromosomopatía y 2 por no poseer ecocardiograma de cardiólogo pediátrico del Hospital Luis Calvo Mackenna. Etiología de ERC, 53,9% presentaba anomalías estructurales congénitas del tracto urinario, 26,9% glomerulopatías, 3,9% alteraciones hereditarias, 7,7% nefropatía vascular, 3,9% otras y 3,9% de etiología no precisada. El promedio de edad fue de 8,2 \pm 4,1 años. La edad promedio corregida por la talla fue de 7,01 \pm 3,8 años. Un 33% de la muestra presentaba talla baja ($< 1,88$ DS). Las características demográficas y de laboratorio se presentan en la tabla 1.

Durante el período de análisis del grupo se obtuvieron 75 ecocardiogramas, en promedio 2,88 ecocardiogramas por paciente (rango: 1-10), con un intervalo de tiempo entre ecocardiografías en promedio de 30,7 meses (7-143 meses). Al evaluar la MVI y el IMVI por edad cronológica un 37,3% y un 56% de los estudios correspondió a una MVI y un IMVI $> p95$, respectivamente. Al ajustar por edad corregida por la talla, se observó un 50,7% con MVI $> p95$ y un 46,7% con IMVI $> p95$ (tablas 2 y 3).

Para evaluar la consistencia interna de los instrumentos de medida utilizados, con y sin ajuste por la edad corregida para la talla, se utilizó coeficiente de correlación alfa de Cronbach. Se obtuvo un coeficiente de 0,92 para MVI y de 0,97 para IMVI, posteriormente se analizó la concordancia entre ambos instrumentos de medición descontando el acuerdo obtenido por el azar, utilizando coeficiente de correlación kappa de Cohen, resultando un coeficiente de 0,42 para las medidas relacionadas a MVI y de 0,72 para las de IMVI.

Tabla 2. Grupos de rangos de percentiles MVI e IMVI por edad cronológica

Grupo (Rango percentiles*)	MVI (n, %) n: 75	IMVI (n, %) n: 75
Grupo 1 (< p 10)	10 (13,33)	4 (5,33)
Grupo 2 (p 10-25)	4 (5,33)	3 (4)
Grupo 3 (p 25-50)	13 (17,33)	8 (10,67)
Grupo 4 (p 50-75)	8 (10,67)	4 (5,33)
Grupo 5 (p 75-90)	5 (6,67)	10 (13,33)
Grupo 6 (p 90-95)	7 (9,33)	4 (5,33)
Grupo 7 (> p 95)	28 (37,33)	42 (56)

*Rango de percentiles a partir de tablas de Khoury et al.¹⁵. MVI: Masa Ventricular Izquierda. IMVI: Índice de MVI.

Tabla 3. Grupo de rango de percentiles MVI e IMVI para la edad corregida por la talla

Grupo (Rango Percentiles*)	MVI ajustado (n, %)	IMVI ajustado (n, %)
Grupo 1 (< p 10)	6 (8)	5 (6,67)
Grupo 2 (p 10-25)	1 (1,33)	6 (8)
Grupo 3 (p 25-50)	7 (9,33)	5 (6,67)
Grupo 4 (p 50-75)	10 (13,33)	6 (8)
Grupo 5 (p 75-90)	9 (12)	12 (16)
Grupo 6 (p 90-95)	4 (5,33)	6 (8)
Grupo 7 (> p 95)	38 (50,67)	35 (46,67)

*Rango de percentiles a partir de tablas de Khoury et al.¹⁵. MVI: Masa Ventricular Izquierda. IMVI: Índice de MVI.

Al comparar los grupos de percentiles de IMVI con IMVI ajustado a la edad para la talla se observó que el 18,6% de la muestra cambió de grupo de percentil, el 100% de ellos a un grupo de percentil inferior. De los casos que cambiaron de grupo, un 50% dejó de pertenecer al grupo 7 que confiere el diagnóstico de HVI.

Discusión

La hipertrofia ventricular izquierda es una de las complicaciones que debe ser evaluada en forma periódica en los pacientes con ERCT, siendo conocido que se asocia a un peor pronóstico cardiovascular. El método ampliamente utilizado en la práctica clínica para diagnosticar esta complicación es el ecocardiograma, tanto por su accesibilidad como por su costo. En la práctica clínica de nefrología pediátrica es habitual calcular el IMVI en gramos/m (talla) elevado a la potencia 2,7^{10,11,13}, lo cual permite fijar un valor de corte por sobre el cual se diagnostica una hipertrofia ventricular. Se usa la talla como un mejor parámetro clínico relacionado a la masa magra corporal, sin embargo, dado que la MVI varía en función de los cambios de la masa magra/talla según la edad, siendo mayor a menor edad, Foster et al.¹⁴ han sugerido que un valor único de corte no es aplicable en pediatría, en especial en menores

de 9 años, por lo que han demostrado que el valor de IMVI gr/talla^{2,7}, debe ser ajustado usando los percentiles de talla de la población estudiada, para ajustar a la talla/edad cronológica y así representar efectivamente el percentil 95 en cada paciente. Por ello, autores como Khoury et al.¹⁵ han propuesto tablas que corrigen la MVI y el IMVI de acuerdo a edad y género, pero ajustando al percentil de talla/edad cronológica. Ello nos permite plantearnos que un valor "x" de talla en un paciente de una edad de 7 años cronológica, sea leído en función de la edad corregida para la talla real del paciente enfermo renal crónico, que podría corresponder a un niño de "5" años.

En nuestro estudio encontramos que un 56% de los casos cumple con el criterio de HVI similar a los descrito por Lehman²⁴, pero cuando se ajusta por la edad corregida por la talla la HVI disminuye a un 46,6%, al analizar el grado de concordancia de este resultado mediante escala de valoración kappa nos encontramos que el coeficiente tanto para MVI e IMVI inferior a nuestro punto de cohorte de 0,8, siendo posible concluir que sí existen diferencias en los rangos de percentiles de MVI e IMVI obtenidos al aplicar la corrección por edad corregida para la talla.

Este estudio contempló el análisis de 75 ecocardiogramas en 26 pacientes, lo cual representa un promedio de 2,9 ecocardiogramas por cada paciente con un

intervalo mínimo entre cada examen de 6 meses. Este punto podría ser considerado una potencial fuente de sesgo si las variables analizadas fuesen estáticas en el tiempo, sin embargo el análisis en detalle de cada caso permite observar un hecho característico de los pacientes pediátricos en diálisis, cual es que un mismo sujeto presenta cambios significativos en su crecimiento (T/E), al igual que en el estado cardiovascular, en particular en edades pre adolescencia, lo que permite utilizar este examen en un mismo paciente en distintos períodos de tiempo para obtener la información que el objetivo persigue. Al analizar en detalle cómo se mueven estos grupos de rangos de percentiles al corregir la edad por la talla del niño(a) observamos que un 100% de los casos que se movilizan de grupo lo hacían a un grupo de percentil inferior lo que refleja un sobre diagnóstico de HVI en 10% de los ecocardiogramas y a un 30% de los sujetos incluidos en este estudio. En pacientes pediátricos en diálisis, la sobrecarga de volumen es frecuente y una de las principales causas de hipertensión e hipertrofia ventricular, lo cual hace especialmente importante un diagnóstico exacto del IMVI como parámetro objetivo de este compromiso cardiovascular. El sobre diagnóstico de HVI puede significar efectuar ajustes innecesarios en la terapia, basándose en una hipertrofia ventricular sobrestimada al no ajustar el IMVI de acuerdo a la talla/edad corregida del paciente. Una excesiva ultrafiltración (UF) tanto en PD como HD puede llevar a efectos no deseados como la hipotensión. Se ha visto en pacientes pediátricos que la hipotensión intradiálisis en HD convencional produce toxicidad miocárdica con disminución de la fracción de acortamiento del VI²⁵. Por otro lado una excesiva UF nos lleva a una pérdida precoz de la función renal residual que nos dificulta mantener la euvolemia, creando la necesidad de usar soluciones hipertónicas en PD para optimizar la UF con su conocido efecto deletero sobre la membrana peritoneal, secundario a disminución de angiogénesis y fibrosis peritoneal sumando a ellos un peor control metabólico secundario a hiperglicemia producida por soluciones hipertónicas^{26,27}. La pérdida de la función renal residual impide la depuración de moléculas de mayor peso molecular, aumenta el estado inflamatorio y se asocia al menos en adultos a un mayor riesgo de mortalidad²⁸⁻³².

Este estudio tiene las limitaciones propias de un diseño retrospectivo, si bien el ecocardiograma es muy útil para evaluar complicaciones cardiovasculares en este grupo de pacientes hubiese sido más enriquecedor estimar si la HVI se debe a sobrecarga de volumen y/o un aumento de la postcarga apoyándonos no sólo en el informe ecocardiográfico sino también con en el uso herramientas complementarias para evaluar la sobrecarga de volumen como son bioimpedanciometría e índice de colapsabilidad de la vena cava inferior y de-

terminar la existencia hipertensión arterial con monitoreo de presión arterial ambulatorio^{33,34}. Como todo examen de laboratorio, se debe tener en consideración un potencial sesgo derivado del informe ecocardiográfico realizado por un solo observador, sin análisis de concordancia intra o interobservadores, aspecto que en la práctica clínica diaria no es posible de realizar, por lo cual se usaron los informes de 2 expertos cardiólogos pediátricos del Centro hospitalario.

Frente a los resultados obtenidos en este estudio se sugiere considerar la talla de los pacientes al momento de la evaluación del IMVI, ya que las tablas confeccionadas por Khoury et al. se construyeron a partir de una población de niños sanos que presentan una curva de distribución talla/edad normal, y la talla en niños con ERCT hace que en este grupo la distribución de la estatura corresponda a percentiles más bajos lo que los aleja de la posibilidad de encasillarlos en un grupo de distribución normal y favorece un sobre diagnóstico del compromiso cardiovascular, fenómeno observado en este estudio.

En conclusión, el compromiso cardiovascular en diálisis crónica debe ser diagnosticado con exactitud para poder adoptar medidas enfocadas en optimizar los tratamientos. En el grupo estudiado el tradicional cálculo de IMVI realizado por edad cronológica sobrestima el compromiso cardiovascular por lo cual se debe evaluar el ajuste de IMVI por edad corregida para la talla del paciente. Esta forma de evaluar la HVI puede ser importante en un grupo de pacientes que característicamente tiene un retraso de talla propio de la ERC.

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. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-63.
2. Parekk R, Carroll C, Wolfe R, Port F. Cardiovascular mortality in children and young adults with end stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141:191-7.
3. North American pediatric renal trials and collaborative studies. NAPRTCS. 2011. <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>.
4. Mitsnefes M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:27-39.
5. Bardaji A, Martínez- Vea A. Enfermedad renal crónica y corazón. Un continuo evolutivo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(Supl 2):41-51.
6. Llancaqueo V. Hipertrofia ventricular izquierda como factor de riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev. Med. Clin. Las Condes.* 2012;23(6):707-14.
7. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC and Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1277-85.
8. Borych D, Greenbaum L, Patel, et al. Left ventricular hypertrophy in children receiving peritoneal dialysis: A Report from the IPPN Registry. www.pedpd.org.
9. Grattan M, Mertens M. Echocardiographic assessment of ventricular function in pediatric patients: a comprehensive guide. *Future Cardiology* 2014;10:511-23.
10. Borych D, Sevcan B, Bakalloglu A, et al. Defining left ventricular hypertrophy in children on peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1934-43.
11. De Simone D, Daniels SR, Devereaux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults; assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
12. De Simone, Devereaux RB, Daniels SR, et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1056-62.
13. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140(3): e20171904.
14. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M et al. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation* 2008;117:2769-75.
15. Khoury P, Mitsnefes M, Daniels S et al. Age- specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:709-14.
16. Furth S, Hwang W, Yang C et al. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17:450-55.
17. Heffner D, Schaefer F, Nissel R et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000;343:923-30.
18. Schwartz G, Muñoz A. Schneider M, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
19. Pombo M, Castro- Feijóo, Cabanas Rodríguez P. El niño con talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236-54.
20. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
21. http://www.who.int/childgrowth/standards/curvas_por_indicadores.
22. López L, Colan S, Frommelt, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writinggroup of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.
23. Landis JR, Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-74.
24. Lehmann P, Cano F. Compromiso cardiovascular en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal crónica. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(2):236-242.
25. Hothi DK, Ress L, Marek J et al. Pediatric myocardial stunning underscores the cardiac toxicity of conventional hemodialysis treatments. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:790-7.
26. Ha IS, Yap HK, Munarriz RI et al. Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2015;88:605-13.
27. Kim CD, Kwon HM, Park SH et al. Effects of low glucose degradation products peritoneal dialysis fluid on the peritoneal fibrosis and vascularization in a chronic rat model. *Ther Apher Dial* 2007;11:56-64.
28. Kim YL. Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Perit Dial Int.* 2009; Suppl 2:S123-7.
29. HU SL, Joshi P, Kaplan M, et al. Rapid change in residual renal function decline is associated with lower survival and worse residual renal function preservation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2017;37:477-81.
30. Rocco MV et al. Risk factors for early mortality in U.S peritoneal dialysis patients: Impact of residual function. *Perit Dial Int.* 2002;22:371-9.
31. Canusa Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, and the CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198-207.
32. Ademex Paniagua R, Amato D, Vonesh E et al; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307-20.
33. Hayes W, Paglialonga F. Assessment and management of fluid overload in children on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2018 Mar 9. doi: 10.1007/s00467-018-3916-4.
34. Paglialonga F, Consolo S, Edefonti A. Blood pressure management in children on dialysis. *Pediatr Nephrol. Pediatr Nephrol.* 2018;33:239-50.

Dimorfismo sexual de la leptina, resistencia a la insulina y composición corporal en prepúberes normopeso

Leptin sexual dimorphism, insulin resistance, and body composition in normal weight prepubescent

Jenny Vitery R.^{a,d}, Guillermo Ortega^{b,d}, Blanca C. Salazar C.^{c,d}

^aEscuela de Rehabilitación Humana, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali. Cali, Colombia

^bDepartamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia

^cDepartamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia

^dGrupo Nutrición, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido: 5 de septiembre de 2019; Aceptado: 10 de septiembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La etapa prepuberal es un periodo crítico del desarrollo de la grasa corporal, en el cual la leptina y la resistencia a la insulina han sido asociados, sin embargo, hay pocos estudios en prepúberes normopeso.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En prepúberes normopeso se confirman diferencias por sexo en adiposidad y en niveles de leptina, no asociadas con diferencias en el IMC ni con la resistencia a la insulina.

Resumen

La etapa prepuberal es un periodo crítico del desarrollo de la grasa corporal, en el cual la leptina y la resistencia a la insulina han sido asociados, sin embargo, hay pocos estudios en prepúberes normopeso. **Objetivo:** Evaluar la relación de leptina con composición corporal y resistencia a la insulina en un grupo de prepúberes normopeso. **Pacientes y Método:** Estudio transversal analítico en 128 prepúberes saludables, normopeso, entre 6 y 10 años. Se midieron, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal (PGC), perímetro abdominal (PA) y perímetro de cadera (PC). Se determinó leptina (ng/ml) e Insulina (μ U/L) en plasma por inmunoensayo y glicemia (mmol/L) por método enzimático. Se calculó HOMA-IR. Se hizo análisis de comparación y de correlación por sexo. **Resultados:** Se confirmó en niñas un mayor nivel de leptina ($6,8 \pm 5$ vs $3,3 \pm 3,7$; $p = 0,000$), insulina ($7,1 \pm 4,5$ vs $5,2 \pm 2,5$; $p = 0,016$), PGC ($22,4 \pm 4,3$ vs $18,6 \pm 3,9$; $p = 0,000$) y PC ($67 \pm 5,7$ vs $65,0 \pm 4,5$; $p = 0,019$), y un menor índice cintura/cadera ($0,84 \pm 0,04$ vs $0,88 \pm 0,04$; $p = 0,000$) comparado con varones. Las correlaciones de leptina con variables antropométricas fueron significantes en ambos sexos, con mayor asociación en sexo femenino. La asociación del HOMA-IR con

Palabras clave:

Leptina;
Resistencia a la insulina;
Porcentaje de grasa;
Prepúberes;
Sexo

Correspondencia:

Blanca C. Salazar C.

blanca.salazar@correounivalle.edu.co

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):924-929. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.1403

la leptina fue similar en ambos sexos. **Conclusiones:** En prepúberes normopeso de 6 a 10 años, hay diferencias por sexo en adiposidad y en niveles de leptina, no asociadas con diferencias en el IMC ni en la resistencia a la insulina. La mayor asociación de leptina con adiposidad en las niñas podría estar relacionada con una elevada tasa de adipogénesis inducida por esta hormona.

Abstract

The prepubertal stage is a critical period of body fat development, in which leptin and insulin resistance has been associated, however, there are few studies in normal-weight prepubescents. **Objective:** To assess the relationship between leptin and body composition and insulin resistance in a group of normal-weight prepubescents. **Patients and Method:** Analytical cross-sectional study with 128 healthy prepubescents of normal weight, aged between 6 and 10 years. Height, weight, body mass index (BMI), body fat percentage (BFP), waist circumference (WC), and hip circumference (HC) were measured. Plasma leptin (ng/mL) and insulin (mU/L) were evaluated by immunoassay and glycemia (mmol/L) by enzymatic method. HOMA-IR was calculated. A comparison study and correlation analysis by sex were performed. **Results:** Females presented higher values than males of leptin (6.8 ± 5 vs 3.3 ± 3.7 ; $p = 0.000$), insulin (7.1 ± 4.5 vs 5.2 ± 2.5 ; $p = 0.016$), BFP (22.4 ± 4.3 vs 18.6 ± 3.9 ; $p = 0.000$), and HC (67 ± 5.7 vs 65.0 ± 4.5 ; $p = 0.019$), and a lower waist/hip ratio (0.84 ± 0.04 vs 0.88 ± 0.04 ; $p = 0.000$). Leptin correlations with anthropometric variables were significant in both sexes, with greater association in females. The association of HOMA-IR with leptin was similar in both sexes. **Conclusions:** in normal-weight prepubescents aged between 6-10 years, there are sex differences in adiposity and leptin levels not associated with differences in BMI or insulin resistance. The greater association of leptin with adiposity in girls could be related to a high rate of adipogenesis induced by this hormone.

Keywords:

Leptin;
Insulin resistance;
Percentage of fat;
Prepubescents;
Sex

Introducción

Durante la etapa prepuberal, alrededor de los 6 años, ocurre el rebote adiposo (RA). El momento de inicio de este rebote puede definirse como la edad en que se produce el incremento del Índice de masa corporal (IMC) luego de alcanzar su valor más bajo. Este incremento del IMC se atribuye fundamentalmente a la ganancia de tejido graso^{1,2} que ocurre entre los 6 a los 10 años, periodo en el cual, la concentración de las hormonas sexuales son incipientes³ por lo que su efecto no es determinante en esta etapa. El RA antes de los 5,5 años o un IMC mayor en la etapa prepuberal han sido asociados con obesidad en la adultez^{2,4,5}. La ganancia de grasa en los prepúberes ocurre predominantemente por adipogénesis^{3,6}. Uno de los factores asociados a este proceso es la leptina, hormona peptídica producida principalmente por los adipocitos subcutáneos, la que ha sido descrita como marcador de adipogénesis⁷. Dado que una de sus funciones es disminuir la saciedad a nivel hipotalámico y aumentar el gasto calórico periférico, su disfunción ha sido asociada a obesidad⁷ y a resistencia a la insulina en el adulto³. Además, el aumento del tamaño del adipocito se ha relacionado con el incremento de su concentración y esta se correlaciona con la masa grasa total^{3,8}. La leptina ha sido estudiada principalmente en prepúberes con sobrepeso y obesidad^{9,10}, condiciones en las que predomina la

hipertrofia de adipocitos. En los prepúberes normopeso, en los que la adipogénesis es determinante², el dimorfismo por sexo de la concentración de leptina y su relación con resistencia a la insulina y composición corporal ha sido poco explorado^{11,12}.

El objetivo de este estudio fue evaluar, por sexo, la relación entre la concentración de leptina circulante con la composición corporal y la resistencia a la insulina en un grupo de prepúberes normopeso.

Pacientes y Método

Este es un estudio transversal analítico realizado en niños y niñas prepúberes, escolarizados de la ciudad de Cali-Colombia, entre octubre de 2017 y marzo de 2018. Para calcular el tamaño de muestra se asumió un poder del 80% y un tamaño del efecto de la leptina por edad de 0,115, estimando un $n = 80$ sujetos, que garantizó la relación funcional entre las variables del estudio, sin embargo, al final se reclutaron 128 prepúberes mejorando la potencia a un 95%. Se consideró como peso normal aquel cuyo IMC que se encontraba entre $-1DS$ y $+1DS$ ¹³.

Para identificar a los niños y niñas normopeso se midieron y pesaron 1.076 escolares aparentemente saludables, con edades entre 6 a 10 años de seis colegios de educación básica primaria, pertenecientes a un es-

trato socioeconómico medio. Aunque se seleccionaron 345, tuvieron un peso normal 128 sujetos (62 niños y 66 niñas) con un estado Tanner I (pre puberal), diagnosticado por valoración médica^{14,15}. Se excluyeron los sujetos con tratamiento de control del peso, con deficiencias endocrinas, neurológicas, con procesos inflamatorios diagnosticados mediante Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-Us) en plasma ($> 0,43$ mg/L)⁴, o que de manera voluntaria se retiraran del estudio. Los padres y los niños seleccionados aceptaron y firmaron el consentimiento y el asentimiento informado respectivamente.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Humana de la Universidad del Valle - Colombia (acta No. 005-017), según las disposiciones de la declaración de Helsinki y de la normatividad de las instituciones educativas participantes.

Caracterización sociodemográfica y mediciones antropométricas

Mediante encuesta se obtuvo información sociodemográfica. La medición antropométrica fue realizada en los 128 sujetos de acuerdo a las directrices del ISAK (*International Society for the Advancement of Kinanthropometry*)¹⁶. Las medidas antropométricas se obtuvieron con los sujetos en ropa ligera, sin calzado y luego de vaciamiento vesical. Para el peso (kg) se utilizó una báscula mecánica (SECA automática, modelo 761 de esfera, ± 100 g), con un estadiómetro de pared (SECA 240 ± 1 mm), se midió la talla (cm). Con estas mediciones se calculó el IMC (kg/m^2). Para medir el perímetro abdominal (cm) y el perímetro de cadera (cm), se usó cinta métrica de acero flexible e inextensible (Harpندن $\pm 0,1$ cm). El perímetro abdominal (PA) se midió al final de la espiración, colocando la cinta métrica en el punto medio entre el borde inferior de la décima costilla y la cresta ilíaca. El perímetro de la cadera (PC) se midió colocando la cinta métrica alrededor de la cadera a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos y la sínfisis pubiana en posición bípeda y los pies juntos¹⁶.

El porcentaje de grasa corporal (PGC) se obtuvo con la medición de los pliegues cutáneos tríceps y subescapular con un plicómetro (Harpندن $\pm 0,2$ mm, con presión constante de $10 \text{ g}/\text{mm}^2$)¹⁷. El PGC se estimó con la ecuación de Slaughter¹⁸. El error técnico asociado a la medición fue de 2,5%, inferior al aceptado por esta ecuación.

Determinaciones bioquímicas

Las concentraciones plasmáticas de leptina, insulina, glucosa y PCR-Us, se midieron en muestras de sangre obtenidas por venopunción de 110 sujetos, luego de un ayuno de 12 horas. El plasma obtenido por centrifugación fue almacenado a -20 °C. Para la medi-

ción de insulina por inmunoensayo (Architect Insulin Reagent Kit, Abbott Laboratories) se usaron 24 μL de plasma con una sensibilidad del kit $< 1,0$ $\mu\text{U}/\text{mL}$ ¹⁹. En la determinación de la leptina (Leptin ELISA LDN-kit) se utilizaron 20 μL de plasma por duplicado, con un límite de detección de $0,5$ ng/mL ²⁰. La glicemia se determinó por la técnica de la glucosa oxidasa (Glucose, Abbot, Clinical Chemistry, USA) utilizando 2 μL de muestra y la determinación de la PCR-Us se hizo por turbidimetría (Multigen CRP Varío®; Abbott, Wiesbaden, Germany) con 2 μL de muestra con un límite de detección de $0,1$ mg/L . El grado de resistencia a la insulina (RI) se determinó por el índice HOMA-IR, calculado como: $\text{HOMA-IR} = [\text{insulina} (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{glucosa} (\text{mmol}/\text{L})] / 22,5$ ²¹.

Análisis estadístico

La descripción según el sexo de las variables continuas: edad, composición corporal (talla, peso, IMC, PGC, PA, PC, ICC) y de las variables bioquímicas (glicemia, insulina, HOMA-IR), se realizó a través de la media y la mediana como medidas de tendencia central y se utilizaron como medidas de dispersión, la desviación estándar (\pm DE) o el intervalo de confianza (IC) del 95%. La distribución normal fue evaluada con el test de Shapiro-Wilk. Para el análisis de comparaciones, las variables que no se ajustaron a una distribución normal fueron evaluadas por el test de la U de Mann-Whitney y en el caso contrario, por el test de Student. Las correlaciones bivariadas entre las variables antropométricas y bioquímicas según su distribución, se realizaron por el test de Spearman (ρ) o el test de Pearson (r). Las diferencias significativas fueron consideradas con un valor de $p \leq 0,05$. Los análisis se hicieron con el programa SPSS versión 22.

Resultados

La caracterización por sexo mostró similitud en edad, IMC y HOMA-IR. Fueron significativamente mayores en las niñas los valores de PGC, PC, ICC y la concentración de leptina, mientras que el índice cintura/cadera fue mayor en niños (tabla 1).

Las correlaciones por sexo de la leptina con las variables antropométricas fueron significativas en ambos sexos, con un grado de asociación mayor en las niñas para IMC, PGC PA y PC (tabla 2). El índice de cintura/cadera tuvo correlación negativa pero no significativa en ambos sexos. La asociación de la leptina con insulina y con el índice HOMA-IR fue significativa y moderada en ambos sexos (tabla 2).

Se exploraron además correlaciones de las variables antropométricas por edad según sexo, siendo significativa con talla y peso, pero en las niñas fue mayor el

Tabla 1. Variables bioquímicas y antropométricas de niños prepúberes según sexo

	Niños (n = 54)		Niñas (n = 56)	
	Promedio ± DS	IC 95%	Promedio ± DS	IC 95%
Edad (años)	7,8 ± 1,3	7,4 - 8,1	7,9 ± 1,2	7,6 - 8,3
Talla (cm)	126 ± 7	124 - 128	126 ± 8	124 - 128
Peso (kg)	25,8 ± 3,6	24,8 - 26,7	26,2 ± 5,2	24,8 - 27,6
IMC (kg/m ²)	16,1 ± 1,2	15,7 - 16,4	16,4 ± 1,8	15,9 - 16,8
PGC (%)**	18,4 ± 3,5	17,5 - 19,3	22,4 ± 4,1	21,3 - 23,5
PA (cm)	57,1 ± 3,4	56,2 - 58,1	56,2 ± 4,4	55,1 - 57,4
PC (cm)*	65,0 ± 4,5	63,8 - 66,2	67 ± 5,8	65,8 - 68,9
ICC**	0,88 ± 0,04	0,87 - 0,89	0,84 ± 0,04	0,83 - 0,85
Glicemia (mmol/L)	4,9 ± 0,3	4,8 - 5,0	4,8 ± 0,4	4,7 - 4,9
Insulina (µU/L)	5,2 ± 2,5	4,6 - 6,0	7,1 ± 4,5	5,9 - 8,3
HOMA-IR	1,2 ± 0,6	0,9 - 1,3	1,5 ± 1,0	1,2 - 1,8
Leptina (ng/ml)**	3,3 ± 3,7	2,3 - 4,3	6,9 ± 5,0	5,5 - 8,2

El valor p se calculó con el test de la U de Mann Whitney. * p < 0,05 ** p < 0,01; IMC: Índice de masa corporal, PGC: Porcentaje de grasa corporal; PA: Perímetro abdominal; PC: Perímetro de cadera, ICC: Índice cintura cadera.

Tabla 2. Correlaciones de las concentraciones de leptina, según sexo, con variables antropométricas y bioquímicas

	Total (n = 110)	Niños (n = 54)	Niñas (n = 56)
Edad (años)	0,37**	0,31*	0,44**
Talla (cm)	0,35**	0,41**	0,42**
Peso (kg)	0,54**	0,52**	0,69**
IMC (kg/m ²)	0,56**	0,35**	0,72**
PZ- IMC	0,44**	0,29*	0,56**
PGC (%)	0,79**	0,61**	0,79**
PA (cm)	0,47**	0,45**	0,69**
PC (cm)	0,69**	0,56**	0,78**
ICC	-0,35**	-0,20	-0,23
Glicemia (mmol/L)	0,05	0,13	0,10
Insulina (mU/L)	0,65**	0,62**	0,65**
HOMA-IR	0,62**	0,61**	0,62**

Los coeficientes de correlación fueron calculados con el test de Spearman (ρ); PA: Perímetro abdominal; PC: Perímetro de cadera; ICC: Índice cintura/cadera; Glicemia en ayuno. *p < 0,05. **p < 0,01.

Tabla 3. Correlaciones de edad e IMC según sexo

	Niñas (n = 56)		Niños (n = 54)	
	Edad	IMC	Edad	IMC
Peso (kg)	0,79**		0,73**	
Talla (cm)	0,87**		0,85**	
IMC (kg/m ²)	0,40**		0,14	
PGC (%)	0,43**	0,79**	0,24	0,45**
PA (cm)	0,51**	0,86**	0,45**	0,65**
PC (cm)	0,72**	0,82**	0,65**	0,56**
Insulina (mU/L)	0,24	0,25	0,19	0,28*
Glicemia (mmol/L)	0,39**	0,15	0,28*	0,008
Leptina (ng/ml)	0,41**	0,65**	0,25	0,39**
HOMA	0,28	0,24	0,20	0,26

Los coeficientes de correlación fueron calculados con el test de Pearson. *p < 0,05. **p < 0,001. IMC: Índice de masa corporal; PGC: Porcentaje de grasa corporal; PA: Perímetro abdominal; PC: Perímetro de cadera.

grado de asociación del IMC con el PC ($r = 0,86$; $p = 0,000$) y el PA ($r = 0,82$; $p = 0,000$). La correlación del PGC con la edad solo fue significativa en las niñas (tabla 3). No hubo correlación significativa entre la edad y el IMC en niños a diferencia de las niñas.

Discusión

En este estudio se evaluó la relación de la concentración de leptina circulante con la composición corporal y la resistencia a la insulina en prepúberes normopeso según el sexo.

Encontramos que entre los 6 a 10 años, a pesar de no tener diferencias en el IMC, las niñas presentaron valores mayores de PGC, PC, concentración de leptina e insulina y un menor índice de cintura/cadera que los niños.

La diferencia en adiposidad por sexo hallada, ha sido reportada en otros estudios con población similar, como el de Benjumea et al.²², quienes encontraron que después de los 6 años, la adiposidad se incrementa significativamente en ambos sexos, pero más en las niñas ($p = 0,000$). Garnett et al.²³, también reportaron en prepúberes entre los 7 a 8 años una mayor composición grasa en niñas. El dimorfismo sexual de la masa grasa en nuestro estudio, puede explicar la correlación significativa entre la edad y el IMC solo en las niñas, hallazgo descrito desde edades más tempranas^{11,12,24}.

La concentración de leptina circulante fueron significativamente mayores en niñas resultado similar al encontrado por Poveda et al.⁹ que reportaron concentraciones más altas de leptina en niñas normopeso. Si bien Thomsen et al.²⁵ también obtuvieron resultados similares, es importante enfatizar que la población estudiada fue de 6 a 18 años y el análisis incluyó sujetos con y sin obesidad, a diferencia de nuestro estudio que solo incluyó niños normopeso de 6 a 10 años, y sin inflamación que puede alterar la concentración de leptina.

El hallazgo de un mayor PGC y su asociación con leptina significativa en niñas, podría explicarse por una tasa de adipogénesis aumentada^{3,23}, probablemente por los niveles incipientes de estrógenos, del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)²³ y de otras hormonas como leptina e insulina^{3,8,26} en estas edades. Estos cambios prepuberales podrían estar anticipando el desarrollo de la etapa puberal, en la que la leptina como indicador de reservas de energía en las niñas, se ha vinculado con la preparación para la reproducción y la lactancia, mientras que en los niños tal reserva energética puede ser menor para garantizar la espermatogénesis^{27,28}.

Teniendo en cuenta estos resultados según el sexo, las diferencias encontradas no podrían ser explicadas por el grado de RI, medida con el índice HOMA-IR, ni por la insulinemia, factores que en obesidad del adulto se han asociado a resistencia a la leptina e hiperleptinemia²⁹. En modelos animales normopeso se ha descrito que los niveles elevados de leptina en presencia de alto PGC en las hembras, podría explicarse por un menor transporte a través de la membrana hematoencefálica^{8,29,30}, esto puede estar relacionado con una mayor concentración de leptina circulante en las niñas prepúberes que estimule la adipogénesis, sin cambios en los efectos centrales de la leptina, como la disminución de ingesta y el incremento del gasto calórico, todo lo cual contribuiría a la mayor PGC encontrada en las niñas.

Desde la etapa prepuberal los niveles de esteroides sexuales como el 17β -estradiol y la estrona son mayores en las niñas³¹. Se ha reportado *in vitro* que los estrógenos inducen una mayor secreción de leptina en adipocitos del sexo femenino. La mayor concentración de estrógenos y la alta sensibilidad a estas hormonas podría favorecer mayores niveles de leptina en las niñas³². No se descarta que otros mecanismos como las diferencias por sexo en la depuración, el transporte, la sensibilidad periférica y la autorregulación autocrina de la leptina, puedan estar relacionados con su dimorfismo sexual, procesos que ameritan ser profundizados en futuras investigaciones.

Las fortalezas de este estudio fueron el diagnóstico del estadio de Tanner por examen médico, la distribución homogénea por sexo y edad de la muestra y además que solo se incluyeron sujetos evaluados sin inflamación sistémica. Estas condiciones favorecen la confiabilidad de los resultados obtenidos. Una debilidad del estudio fue que no se realizaron mediciones de factores reguladores de la adipogénesis y secreción de la leptina, que pudieran ayudar a explicar los resultados asociados con su dimorfismo sexual.

Conclusiones

En prepúberes normopeso entre 6 a 10 años, se presentan diferencias por sexo en adiposidad y en los niveles de leptina, las cuales no parecen estar asociadas con diferencias en el IMC ni en la RI.

El alto grado de asociación de la leptina circulante con la adiposidad en las niñas, podría estar relacionada con una mayor tasa de adipogénesis inducida por esta hormona.

La mayor adiposidad en las niñas podría hacerla más susceptible a la obesidad en la etapa puberal o en la adultez, por lo cual es importante enfatizar en este grupo la adquisición de estilos de vida saludable desde una edad temprana.

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 in-

formado 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. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: Causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes*. 28 de diciembre de 2006;30(S4):S11-7.
2. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(5):955-9.
3. Lee M-J. Hormonal Regulation of Adipogenesis. *Compr Physiol*. 12 de septiembre de 2017;7(4):1151-95.
4. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Elsevier*. 2007;60(10):1051-8.
5. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(1):129-35.
6. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, et al. Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2010;59(1):105-9.
7. Acosta M, Ramos F, Escobar J, et al. Mecanismos bioquímicos de la leptina implicados en el desarrollo de la obesidad. *Rev Médica la Univ Veracruzana*. 2015;15(2):103-13.
8. Clegg DJ, Riedy CA, Smith KAB, Benoit SC, Woods SC. Differential Sensitivity to Central Leptin and Insulin in Male and Female Rats. *Am Diabetes Assoc*. 2003;52(3):682-7.
9. Poveda E, Callas NE, Baracaldo CM, Castillo C, Hernández P. Concentración sérica de leptina en población escolar de cinco departamentos del centro-oriente colombiano y su relación con parámetros antropométricos y perfil lipídico. *Biomédica*. 2007;27:505-14.
10. Zhang M, Cheng H, Zhao X, et al. Leptin and Leptin-to-Adiponectin Ratio Predict Adiposity Gain in Nonobese Children over a Six-Year Period. *Child Obes*. 2017;13(3):213-21.
11. Fomon SJ, Nelson SE. Body composition of the male and female reference infants. *Annu Rev Nutr*. 2002;22(1):1-17.
12. Hawkes CP, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender- and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics*. 2011;128(3):e645-51.
13. Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr (Oslo, Norw 1992) Suppl*. 2006;450:76-85.
14. Marquant E, Ploton I, Reynaud R. Pubertad normal. *EMC - Pediatría*. 2015;50(1):1-6.
15. Gaete X, García R, Riquelme J, Codner E. La pubertad en niños chilenos muestra un adelantamiento en el inicio del crecimiento testicular. *Rev Med Chile* 2015;143:297-303.
16. Silva VS da, Vieira MFS. International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) Global: international accreditation scheme of the competent anthropometrist. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum*. 2020;22.
17. Ribeiro G dos S, Fragoso EB, Nunes RD, Lopes AL. Erro técnico de medida em antropometria: análise de precisão e exatidão em diferentes plicômetros. *Rev Educ Física/J Phys Educ*. 2019;88(2):810-7.
18. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimations of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60(5):709-23.
19. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V, et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: The influence of time. *J Child Neurol*. 2010;25(8):941-7.
20. Jensen AN, López M, Mir C, Martínez M, Pianese M, Erhard M. Relationship between serum leptin levels and sodium excretion in a local population of obese children and adolescents. *RAEM*. 2011;48(3):127-35.
21. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
22. Benjumea-Rincón MV, Parra-Sánchez JH, Ocampo-Téllez PR. Concordancia en la talla para la edad entre referencias NCHS y OMS en indígenas colombianos. *Rev Salud Publica*. 2016;18(4):503-15.
23. Garnett SP, Höglér W, Blades B, et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *Am J Clin Nutr*. 1 de octubre de 2004;80(4):966-72.
24. Pietrobelli A, Malavolti M, Fuiano N, Faith MS. The invisible fat. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(Suppl. 454):35-8.
25. Lausten-Thomsen U, Lund MAV, Frithioff-Bøjsøe C, et al. Reference values for leptin/adiponectin ratio in healthy children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 1 de junio de 2019;493:123-8.
26. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in Childhood Obesity. En: *Vitamins and Hormones*. Academic Press Inc.; 2013. p. 107-42.
27. Sharrock KCB, Kuzawa CW, Leonard WR, et al. Developmental changes in the relationship between leptin and adiposity among Tsimané children and adolescents. *Am J Hum Biol*. 2008;20(4):392-8.
28. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;402:113-9.
29. Munhoz R, Campos S, Cristina D, et al. Effects of magnitude of visceral adipose tissue reduction: Impact on insulin resistance, hyperleptinemia and cardiometabolic risk in adolescents with obesity after long-term weight-loss therapy. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;16(2):196-206.
30. Barateiro A, Mahú I, Domingos AI. Leptin Resistance and the Neuro-Adipose Connection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:45.
31. Courant F, Aksglaede L, Antignac J, et al. Assessment of circulating sex steroid levels in prepubertal and pubertal boys and girls by a novel ultrasensitive gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):82-92.
32. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):749-64.

Miositis orbitaria, una causa de oftalmoplejia dolorosa en pediatría

Orbital myositis, a cause of pediatric painful ophthalmoplegia

Luisa María Parra-Rodas^a, Elizabeth Parra-Rodas^b, María José Jiménez-Villegas^a,
Yulieth Cartagena-Agudelo^c, Dagoberto Cabrera-Hemer^{a,d}

^aDepartamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^bFundación Universitaria San Martín. Sabaneta, Colombia.

^cDepartamento de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^dSección de Neurología Infantil, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Recibido: 29 de octubre de 2019; Aceptado: 18 de junio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La miositis orbitaria es un proceso inflamatorio idiopático, inusualmente se presenta en edad pediátrica. Causa dolor ocular agudo, diplopía, limitación de los movimientos oculares y por sus secuelas es una emergencia oftalmológica. Los esteroides sistémicos son el pilar del tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En nuestra paciente el diagnóstico se logró mediante la clínica, el estudio de otras patologías y la resonancia magnética de órbitas, sin necesidad de biopsia. El tratamiento con esteroides sistémicos fue exitoso con remisión completa durante el seguimiento.

Resumen

La miositis orbitaria (MO) es un proceso inflamatorio grave de etiología desconocida que compromete los músculos extraoculares. La presentación en edad pediátrica es rara y con frecuencia afecta a más de un individuo de una familia, lo que sugiere algún grado de predisposición genética. **Objetivo:** Describir un caso de miositis orbitaria de presentación en edad pediátrica, sus características clínicas, y la utilidad de la imagen por resonancia magnética para la confirmación del diagnóstico. **Caso Clínico:** Paciente femenina de 13 años que presenta cefalea aguda, dolor periorbitario derecho, exacerbado con los movimientos oculares y visión borrosa a quien se le realizaron estudios para miopatía tiroidea, enfermedades infecciosas, autoinmunidad y cáncer que fueron negativos. En la imagen por resonancia magnética se evidenció miositis del músculo recto medio derecho, sin evidencia de neuritis óptica. Recibió tratamiento con glucocorticoides sistémicos intravenosos seguido de esteroides orales con mejoría clínica completa. **Conclusiones:** La MO tiene etiología desconocida, y puede tener un curso maligno. Dada su presentación clínica inespecífica, el estudio diagnóstico diferencial debe ser amplio, y su estudio debe considerar realizar resonancia magnética. El inicio temprano del tratamiento con esteroides evita el daño permanente de los músculos extraoculares.

Palabras clave:
Miositis Orbitaria;
Dolor Ocular;
Diplopía;
Oftalmoplejia

Correspondencia:
Luisa María Parra Rodas
luisamaria82@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):930-935. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.1484

Abstract

Orbital myositis (OM) is a serious inflammation of extraocular muscles with unknown etiology. Pediatric presentation is rare and often affects more than one individual in a family, suggesting a genetic predisposition. **Objective:** To describe a pediatric case of orbital myositis, its clinical characteristics, and the usefulness of MRI for confirming the diagnosis. **Clinical Case:** A 13-year-old female patient presenting with acute headache, right periorbital pain, exacerbated by eye movements, and blurred vision. We ruled out thyrotoxic myopathy, infectious diseases, autoimmunity, and malignancy. An MRI showed right medial rectus muscle myositis and no evidence of optic neuritis. She was treated with intravenous systemic glucocorticoids followed by oral steroids with complete clinical resolution. **Conclusions:** OM has unknown etiology and can present a malignant course. Due to its unspecific clinical presentation, a comprehensive differential diagnosis should be made and it should consider performing MRI. Early treatment avoids permanent damage of extraocular muscles.

Keywords:

Orbital Myositis;
Diplopia;
Eye Pain;
Ophthalmoplegia

Introducción

La miositis orbitaria (MO) es una condición rara. Inicialmente fue llamada pseudotumor inflamatorio orbitario, y fue descrita por primera vez en 1903 por Gleason, Busse y Hochheim¹. Es un proceso inflamatorio primario de los músculos extraoculares, de etiología desconocida. La miositis puede presentarse de manera aislada o estar asociada a inflamación de tejidos blandos periorbitarios con dacrioadenitis, compromiso de la grasa orbitaria y perineuritis del nervio óptico, aunque este último es un hallazgo infrecuente¹. Se cree que es desencadenada por un proceso autoinmune que involucra tanto la inmunidad celular como la humoral, responsable de ocasionar una microangiopatía mediada por complemento^{2,3}.

Con frecuencia afecta a más de un individuo de una familia, lo que sugiere algún grado de predisposición genética⁴. La MO comparte características clínicas con enfermedades infecciosas, autoinmunes y oncológicas⁵. El compromiso es predominantemente unilateral y típicamente cursa con oftalmoplejia dolorosa de presentación aguda o subaguda, eritema palpebral, quemosis y proptosis. La diplopía y la disminución de la agudeza visual pueden variar de acuerdo a la extensión del compromiso anatómico y son consideradas urgencias oftalmológicas^{5,6}.

El diagnóstico temprano se relaciona con una mejor respuesta a los esteroides sistémicos, que son el tratamiento de primera línea⁷. Sin embargo, pese al tratamiento oportuno, la mitad de los casos recurren o cursan con dependencia de esteroides y otros tratamientos como radioterapia, agentes inmunosupresores e inmunoglobulinas⁸.

El objetivo de esta publicación es describir un caso de miositis orbitaria de presentación en edad pediátrica, sus características clínicas y la utilidad de la imagen por resonancia magnética (RM) de órbitas para la confirmación del diagnóstico, teniendo en

cuenta posibles diagnósticos diferenciales. Esta publicación cuenta con el consentimiento informado de los padres y aprobación del Comité de Ética institucional.

Caso Clínico

Paciente femenina de 13 años de edad, sin antecedentes de importancia. Se presentó en el Servicio de Urgencias refiriendo una semana de evolución de cefalea, dolor periorbitario derecho, exacerbado con los movimientos oculares y visión borrosa. Recibió tratamiento inicialmente con Naproxeno con lo que mejoró la cefalea, pero no los síntomas visuales.

Al examen neuro-oftalmológico se observó disminución de la agudeza visual (20/25 bilateral con corrección), pupilas simétricas de 3mm reactivas a la luz, sin defecto pupilar aferente relativo. Se evidenció limitación en la abducción del ojo derecho y dolor ipsilateral con los movimientos oculares. En el fondo de ojo se observaron ambos discos ópticos rosados, de bordes definidos, sin edema de la capa de fibras, mácula sana y retina adherida. No tenía signos inflamatorios periorbitarios.

Fue evaluada en el Servicio de Neurología Pediátrica y Oftalmología y se ampliaron estudios. Se descartó que se tratara de una deficiencia de vitaminas, el hemograma fue normal, la enzima convertidora de angiotensina fue negativa, la hormona estimulante de tiroideas (TSH), triyodotironina (T3), tetrayodotironina libre (T4L), anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO), anti-tiroglobulina (anti-Tg) y anti-receptor de TSH (anti-TRABs), estuvieron dentro de los rangos normales o fueron negativos. Adicionalmente, se realizaron pruebas de autoinmunidad que incluyeron anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoideo y anticuerpos IgG4, los cuales fueron todos negativos.

La electroforesis de proteínas fue normal. También se descartó infección por toxoplasma, sífilis y el estudio de LCR resultó normal.

Se realizó una RM de órbitas simple y con Gado-linio (figura 1), observándose en la secuencia T2 un incremento en la señal y engrosamiento del músculo recto interno derecho (figura 1-a). En la secuencia T2 con supresión grasa se observó un engrosamiento e hiperintensidad del músculo recto interno sin compromiso de las inserciones (figura 1-b). La secuencia T1 contrastada con supresión grasa mostró un engrosamiento del recto interno con captación del medio de contraste a este nivel y estriación de la grasa intra y extra conal (figura 1-c), lo que sugiere compromiso

inflamatorio muscular. No se observaron alteraciones en el nervio óptico, con lo que se descartó la sospecha inicial de neuritis óptica.

Con estos hallazgos se hizo diagnóstico de MO del recto medio y se definió como plan de tratamiento 3 días de metilprednisolona a dosis de 1 g cada 24 horas intravenosa (IV), seguido de 3 días de metilprednisolona 250 mg día IV y prednisolona 50 mg vía oral hasta completar 14 días de tratamiento. La paciente fue dada de alta al octavo día de hospitalización, sin presencia de dolor, sin limitación de los movimientos oculares, con mejoría de la agudeza visual y sin diplopía. Durante el seguimiento de un año no presentó recurrencia de los síntomas.

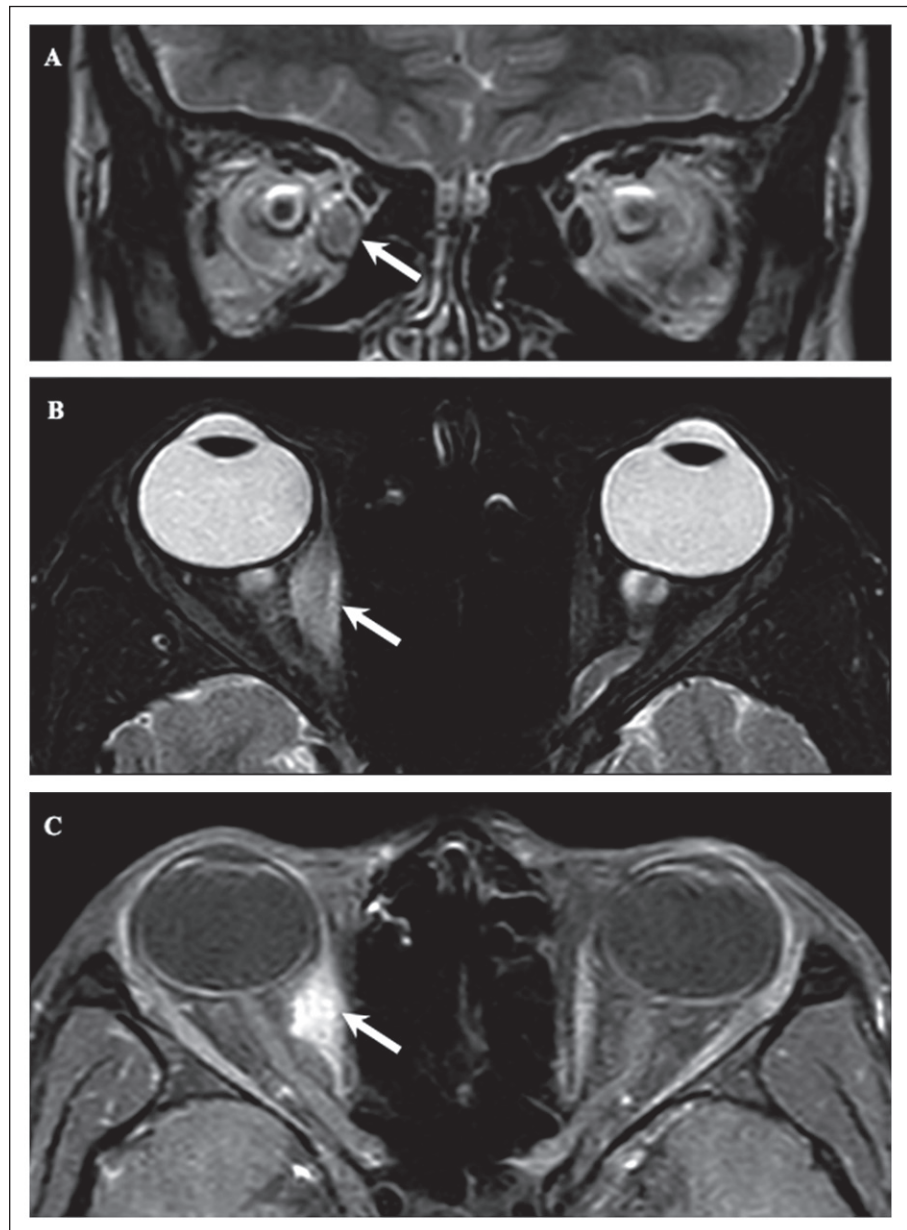


Figura 1. **A.** RM de órbitas. Señal T2-coronal: se observa incremento en la señal de T2 y engrosamiento del músculo recto interno derecho (flecha blanca). **B.** RM de órbitas. T2-axial con supresión grasa: se observa engrosamiento e hiperintensidad del músculo recto interno derecho con inserciones conservadas (flecha blanca). **C.** RM de órbitas. T1-axial contrastada con supresión grasa: se observa engrosamiento del recto interno, captación del medio de contraste a este nivel y estriación de la grasa intra y extra conal (flecha).

Discusión

La MO es una entidad rara en Pediatría, pues la edad de presentación más frecuente es entre la tercera y cuarta década de la vida⁷. Por esta razón los pacientes pediátricos requieren una evaluación clínica completa y un estudio riguroso de otras patologías con manifestaciones similares.

El espectro de presentación varía desde MO oligosintomática hasta un compromiso oculomotor grave⁵. En una serie de cinco casos con diagnóstico de MO, entre los 28 y 66 años, la diplopía y el dolor retrobulbar estuvieron presentes en los 5 pacientes, la inyección conjuntival en 2, los síntomas fueron binoculares en 2 pacientes y 3 tuvieron más de un músculo afectado. El músculo más frecuentemente comprometido fue el recto medio, demostrados por RM de órbitas⁵. El compromiso del músculo recto medial está descrito con mayor frecuencia que del recto inferior⁸ y anecdóticamente se ha descrito compromiso del músculo elevador del párpado⁹.

El principal diagnóstico diferencial de la MO es la orbitopatía distiroidea que causa un engrosamiento de los músculos extraoculares, por lo que ambas condiciones se manifiestan con síntomas similares¹⁰. Otras etiologías que deben pensarse son la enfermedad de Lyme¹¹, infección por virus varicela Zoster¹², Estreptococo del grupo A¹³ y parásitos¹⁴, que usualmente se estudian según la epidemiología local. Las enfermedades autoinmunes como las vasculitis¹⁵, sarcoidosis¹⁶, lupus¹⁷ y enfermedad de Crohn¹⁸ son otro grupo de posibles causas que se deben descartar. La enfermedad por anticuerpos IgG4 también cobra importancia dentro del diagnóstico diferencial, pues existen reportes de casos de MO por infiltración de células plasmáticas que expresan IgG4¹⁹. Los autoanticuerpos séricos medidos en nuestra paciente para enfermedades reumatológicas fueron negativos, aunque para la enfermedad por IgG4 no se estudiaron anticuerpos contra el tejido ya que no se realizó estudio histopatológico por la mejoría con el tratamiento esteroideal.

Otra forma de orientar el estudio de los diagnósticos diferenciales es según el patrón de afectación mono o binocular. Por ejemplo, los tumores primarios o metastásicos, las malformaciones arteriovenosas^{5,6}, la migraña oftalmopléjica y el síndrome de Tolosa-Hunt usualmente son patologías monoculares, mientras que las enfermedades sistémicas autoinmunes, la oftalmopatía tiroidea, miastenia gravis¹⁴, distrofia muscular oculo-faríngea, síndrome de Kearns Sayre, el síndrome de Guillain-Barré variante Miller Fisher y las enfermedades mitocondriales tienen, por lo general compromiso binocular y suelen acompañarse de otras manifestaciones neurológicas⁵. En nuestra paciente el compromiso fue monoocular como en la mayoría de

los reportes de MO y no se manifestó con otros signos neurológicos.

La RM de órbitas es el estudio imagenológico de elección⁵. Las secuencias de mayor utilidad son T2 y T1 contrastado con supresión de la grasa, Spin Echo y la secuencia Difusión. La apariencia típica de la MO es un engrosamiento de los músculos extraoculares afectados, aumento en la señal en T2 y captación del medio de contraste. A menudo se observa un realce con el contraste en la unión músculo tendinosa y la grasa circundante²⁰. Estas características la diferencian de la orbitopatía distiroidea que en la mayoría de los casos no compromete la unión músculo tendinosa, ni la grasa circundante, y usualmente respeta el recto lateral, y el músculo oblicuo superior¹⁰.

Los cambios imagenológicos en la MO pueden ser similares a los encontrados en la enfermedad relacionada con IgG4, pero esta se asocia a inflamación bilateral de las glándulas lacrimales y de los músculos extraoculares, especialmente el recto inferior, pero sin compromiso tendinoso¹⁹. En la fistula carotido-cavernosa pueden encontrarse signos de miositis acompañados por congestión venosa⁵, pero en esta condición las venas oftálmicas superiores se encuentran aumentadas de tamaño.

La presencia de metástasis o un linfoma pueden también confundirse con una miositis orbitaria, en las que se puede observar una masa focal con aumento de la intensidad de señal en los músculos extraoculares²¹. En la sarcoidosis, puede haber miositis pero rara vez es aislada y casi siempre se acompaña de uveítis e inflamación del seno cavernoso²⁰.

El hallazgo histopatológico descrito en la MO es un infiltrado inespecífico de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. La biopsia es un procedimiento invasivo que expone al paciente a múltiples complicaciones por lo que se indica sólo en casos con inadecuada respuesta a los esteroides⁶.

El tratamiento de primera línea de la MO son los esteroides sistémicos ya que la mayoría de los pacientes mejoran rápidamente en los primeros días después del inicio del tratamiento²². El esteroide de elección es la prednisona oral, aunque también se ha usado, con buenos resultados la metilprednisolona intravenosa²². Otras terapias usadas son la combinación de betametasona intraorbitaria e indometacina²³. Hasta el 60% de los pacientes que inicialmente no tienen buena respuesta a esteroides pueden recaer, en estos, se recomienda dar altas dosis de esteroides⁶.

En aquellos pacientes que recurren o que no responden a los esteroides deben iniciarse otro tipo de inmunosupresores. El más usado es el metotrexato²⁴, aunque también se usan con cierta frecuencia la ciclosporina A, ciclofosfamida y azatioprina⁵. Además, se ha probado eficacia en el tratamiento usando agentes

biológicos, como el infliximab, que mostraron buen control de la enfermedad²⁵. La elección del inmunosupresor debe individualizarse ya que no hay estudios concluyentes sobre cuál es el tratamiento con mayor eficacia²²⁻²⁵. La radioterapia puede utilizarse si no hay respuesta al manejo inicial o si existe recurrencia⁵.

Usualmente el pronóstico es bueno siempre y cuando respondan al tratamiento ya que puede lograrse una completa recuperación de la función muscular. En los casos en los que menos se logra recuperación completa es en los que presentan recurrencia²².

Conclusiones

La MO es una enfermedad de etiología desconocida que puede tener un curso maligno. Dada su presentación clínica inespecífica, requiere un abordaje que permita descartar otras patologías que cursan con un cuadro clínico similar. Dentro del estudio es muy útil realizar una RM de órbitas, que permite evaluar de manera no invasiva todas las estructuras orbitarias. Conocer este diagnóstico es imprescindible para el estudio sistemático e inicio temprano del tratamiento con esteroides. El pronóstico depende de la respuesta al tratamiento, pero en la mayoría de los pacientes es

bueno. La principal secuela es el compromiso grave de movimientos oculares y de la visión.

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. Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):491-9.
2. Harris GJ. Idiopathic orbital inflammation: a pathogenetic construct and treatment strategy: The 2005 ASOPRS Foundation Lecture. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006;22(2):79-86.
3. Dalakas MC. Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies: present approaches and a look to the future. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(4):223-36.
4. Jacob M, Ollagnon Roman E, Vighetto A. Familial orbital myositis. *J Neurol*. 2007;254(5):666-7.
5. Montagnese F, Wenninger S, Schoser B. "Orbiting around" the orbital myositis: clinical features, differential diagnosis and therapy. *J Neurol*. 2016;263(4):631-40.
6. Schoser BG. Ocular myositis: diagnostic assessment, differential diagnoses, and therapy of a rare muscle disease-five new cases and review. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(1):37-42.
7. Yan J, Wu P. Idiopathic orbital myositis. *J Craniofac Surg*. 2014;25(3):884-7.
8. Gori S, Lucchesi C, Calabrese R, et al. Inferior rectus myositis: a rare cause of painful ophthalmoplegia and a therapeutic challenge. *Neurol Sci*. 2013;34(5):789-91.
9. Almekhlafi MA, Fletcher WA. Levator palpebrae myositis. *Neurology*. 2008;71(15):1202.
10. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(10):1115-22.
11. Sauer A, Speeg-Schatz C, Hansmann Y. Two cases of orbital myositis as a rare feature of Lyme borreliosis. *Case Rep Infect Dis*. 2011;2011:372470.
12. Patheja RS, Weaver T, Morris S. Unique case of orbital myositis and dacryoadenitis preceding the vesicular rash of herpes zoster ophthalmicus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(2):138-40.
13. Alshaikh M, Kakakios AM, Kemp AS. Orbital myositis following streptococcal pharyngitis. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(4):233-4.
14. Toshinobu Kubota (2011). *Orbital Myositis, Idiopathic Inflammatory Myopathies-Recent Developments*, Prof. Jan Tore Gran (Ed.), ISBN: 978-953-307-694-2, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/idiopathic-inflammatory-myopathies-recent-developments/orbital-myositis>
15. Salam A, Meligonis G, Malhotra R. Superior oblique myositis as an early feature of orbital Wegener's granulomatosis. *Orbit*. 2008;27(3):203-6.
16. Mavrikakis I, Rootman J. Diverse clinical presentations of orbital sarcoid. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(5):769-75.
17. Arrico L, Abbouda A, Bianchi S, Malagola R. Acute monolateral proptosis and orbital myositis in a patient with discoid lupus erythematosus: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:375.
18. Verma S, Kroeker KI, Fedorak RN. Adalimumab for orbital myositis in a patient with Crohn's disease who discontinued infliximab: a case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:59.
19. Kim N, Yang HK, Kim JH, Hwang JM. IgG4-related ophthalmic disease involving extraocular muscles: case series. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):162.
20. Pakdaman MN, Sepahdari AR, Elkhahary SM. Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis. *World J Radiol*. 2014;6(4):106-15.
21. Moon WJ, Na DG, Ryoo JW, et al. Orbital lymphoma and subacute or

- chronic inflammatory pseudotumor: differentiation with two-phase helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(4):510-6.
22. Ota M, Shimizu T, Yoshida H, Kawata A, Kinoshita M, Nakano S, Isozaki E, Matsubara S. (2015), Clinical features and therapeutic responses of idiopathic orbital myositis. *Neurol Clin Neurosci* 3:63-7.
23. El Nasser A Mohammad A. Local steroid injection for management of different types of acute idiopathic orbital inflammation: an 8-year study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013;29(4):286-9.
24. Smith JR, Rosenbaum JT. A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(10):1220-4.
25. Garrity JA, Coleman AW, Matteson EL, Eggenberger ER, Waitzman DM. Treatment of recalcitrant idiopathic orbital inflammation (chronic orbital myositis) with infliximab. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(6):925-30.

Apendicitis aguda perforada con diagnóstico prequirúrgico y hernia inguinal bilateral en recién nacido de pretérmino

Acute perforated appendicitis with pre-surgical diagnosis and bilateral inguinal hernia in preterm infants

Hernán Villalón U.^{a,b,c}, Angélica B. Patiño^d, Carolina Pérez S.^e,
Stefan Hosiasson S.^{a,c}, Mauricio Pinto C.^{a,c}, Patricio Varela^f

^aServicio de Neonatología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile

^bUniversidad de Chile. Santiago, Chile

^cDepartamento de Pediatría. Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile

^dInterna de Pediatría. Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile

^eServicio de Radiología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile

^fUnidad Cirugía Infantil. Clínica Las Condes. Santiago, Chile

Recibido: 3 de diciembre de 2019; Aceptado: 28 de junio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La apendicitis en recién nacidos es de muy baja frecuencia y alta mortalidad, entre otros factores, por la dificultad en el diagnóstico y la tardía intervención quirúrgica.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El mayor conocimiento, la mejoría en la resolución de los equipos de ultrasonido y especialistas entrenados, pueden contribuir de manera muy significativa a un diagnóstico prequirúrgico precoz que cambie el pronóstico.

Resumen

La apendicitis aguda neonatal es una patología de muy baja frecuencia, con escasos reportes en los últimos 30 años. La clínica e imágenes son inespecíficas, diagnosticándose la mayoría de las veces durante el procedimiento quirúrgico. **Objetivo:** Presentar un caso de apendicitis aguda perforada en paciente prematura, con diagnóstico prequirúrgico y resolución laparoscópica, asociada a aparición posterior de hernia inguinal. **Caso Clínico:** Recién nacido femenino de 34 semanas que a los 17 días de vida presentó fiebre, irritabilidad y aumento del residuo lácteo. Al examen físico destacaba distensión y sensibilidad del abdomen y tanto la radiografía como ecografía abdominales eran compatibles con apendicitis aguda perforada, por lo cual ingresó a pabellón para laparoscopia. Confirmado el diagnóstico, se realizó apendicectomía. Dos semanas después en consulta ambulatoria, se evidenció y confirmó con ecografía una hernia inguinal bilateral que se corrigió

Palabras clave:

Apendicitis Aguda;
Recien nacido;
Abdomen Agudo Neonatal;
Hernia Inguinal Neonatal;
Ecografía;
Diagnóstico Pre-Quirúrgico

Correspondencia:

Hernán Villalón

hvillalon@clinalascondes.cl

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):936-940. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.1538

quirúrgicamente. **Conclusión:** La apendicitis aguda debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en neonatos con clínica de abdomen agudo, principalmente en prematuros. En este caso, la ecografía permitió realizar el diagnóstico pre-operatorio. La posible asociación con hernia inguinal, debiera motivar a examinar siempre conductos inguinales durante la evaluación con imágenes y en el procedimiento quirúrgico.

Abstract

Acute neonatal appendicitis is a rare pathology, with few reports in the last 30 years. Since its clinical presentation and imaging studies are non-specific, most cases are diagnosed during a surgical procedure. **Objective:** To describe a neonatal case of acute perforated appendicitis associated with later appearance of inguinal hernia, with pre-surgical diagnosis and treated through laparoscopy. **Clinical Case:** A 17-day-old preterm female newborn presented with fever, irritability, and increased milk intolerance. Physical examination showed abdominal distention, tenderness and both, abdominal X-ray and ultrasound showed compatible images with acute perforated appendicitis. Once the diagnosis was confirmed, we performed an appendectomy through laparoscopy. Two weeks later, during an outpatient visit, we observed a bilateral inguinal hernia which was confirmed by ultrasound, and then it was surgically corrected. **Conclusion:** Acute appendicitis should be considered within the differential diagnosis in neonates with acute abdominal symptoms, mainly in premature infants. In this case, ultrasound scan allowed us to make the pre-operative diagnosis. The possible association with inguinal hernias should motivate to examine inguinal ducts during imaging assessment and surgical procedure.

Keywords:

Acute Appendicitis;
Newborn;
Premature;
Acute Neonatal
Abdomen;
Neonatal Inguinal
Hernia;
Ultrasound;
Pre-Surgical Diagnosis

Introducción

La apendicitis neonatal es una patología muy poco frecuente, con menos de 50 casos reportados en los últimos 30 años¹⁻³. En la mayoría de los casos reportados, la apendicitis neonatal estuvo asociada con alguna otra patología: enfermedad de Hirschsprung, ileo meconial y hernia inguinal uni o bilateral, entre otras⁴. Los factores de riesgo de esta condición se relacionan a condiciones que generan hipoxia-isquemia¹, lo que podría explicar la fisiopatología detrás de este cuadro.

Los síntomas suelen ser inespecíficos, predominando la distensión abdominal y vómitos, y en la mayoría de los casos, se presentan síntomas propios de una enterocolitis necrosante². La ecografía puede resultar útil para el diagnóstico, pero tiene limitaciones³. En general, es una patología que evoluciona rápido a la perforación y peritonitis², ya que su diagnóstico suele ser tardío y la mayoría de las veces un hallazgo quirúrgico en el contexto de un cuadro compatible con abdomen agudo. El tratamiento corresponde a la resección quirúrgica¹. Por la escasa frecuencia de este diagnóstico y su importancia en el recién nacido, se presenta este caso clínico de apendicitis aguda perforada en una paciente prematura, con diagnóstico radiológico pre-quirúrgico y resolución laparoscópica, asociada a aparición posterior de una hernia inguinal.

Caso Clínico

Recién nacido femenino, prematura de 34 semanas, gemela I, hija de madre primigesta sana. Su madre tuvo trabajo de parto prematuro refractario a Atosiban, por lo que se realizó cesárea con extracción cefálica no complicada. Nace con peso 2.075 g, Talla 43,5 cm, puntaje Apgar 8-8, y su examen físico fue normal. Fue ingresada a Unidad de Paciente Crítico Neonatal, donde se tomó una muestra para hemocultivos y posteriormente inició antibioterapia biasociada. Dentro de primeras horas presentó dificultad respiratoria, que fue manejada con CPAP por 8 h y posteriormente oxígeno por 48 h. Inició alimentación a las 24 h de vida, con buena tolerancia al aumento progresivo. Al 3er día de vida se decidió suspender los antibióticos dado que tenía cultivos negativos y dos controles de hemograma y proteína C reactiva dentro de lo normal.

A los 17 días de vida presentó fiebre, irritabilidad y residuo gástrico bilioso. En el examen físico destacó un abdomen blando, pero distendido y sensible, con ruidos hidro-aéreos presentes. La radiografía simple de abdomen mostró distribución patológica del aire intestinal, con escasa representación en flanco y fosa ilíaca derecha y presencia de burbujas aéreas aisladas confluentes sospechosas de aire extraintestinal (figura 1).

En la ecografía abdominal se observó significativo menor contenido aéreo en asas intestinales a derecha, con peristaltismo disminuido y paredes engrosadas,

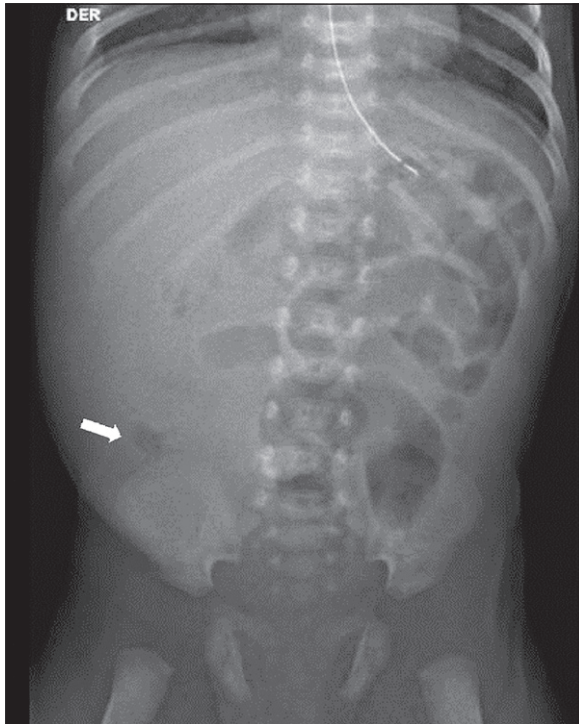


Figura 1. Radiografía simple de abdomen. Muestra distribución aérea patológica y burbujas confluentes sugerentes de aire extraintestinal (señalado con flecha).

acompañado de una mayor ecogenicidad del plano adiposo lateral y posterior en flanco y fosa ilíaca derecha. Se observó líquido libre interasas escaso de aspecto ecogénico en fosa ilíaca derecha (figura 2a). Se logró visualización parcial de apéndice cecal, siguiendo curso retrocecal, engrosado, con diámetro de 6 mm, terminando en área mal delimitada de tejido hipocogénico heterogéneo y burbujas aéreas confluentes extraluminales, sugerente de perforación (figura 2b). Con éstos hallazgos se planteó diagnóstico ecográfico de proceso inflamatorio en flanco-fosa ilíaca derecha, probable apendicitis aguda complicada. No se describieron los ductos inguinales.

Dentro de los exámenes de laboratorio destaca un hemograma con leucocitosis (24.700 por mm^3) y Proteína C Reactiva 54 mg/l. Inició tratamiento antibiótico triasociado (Ampicilina, Amikacina y Metronidazol). La exploración laparoscópica demostró apéndice con perforación apical y líquido libre purulento. Se realizó apendicetomía y lavado de cavidad. No se realizó exploración de conductos inguinales.

La biopsia confirmó apendicitis aguda flegmonosa perforada, sin malignidad. En cultivo peritoneal se obtuvo *Enterococo* sensible a Ampicilina. Completó 7 días con antibióticos, presentando una favorable evolución, que permitió el alta a los diez días.

Dos semanas después, en control médico ambula-

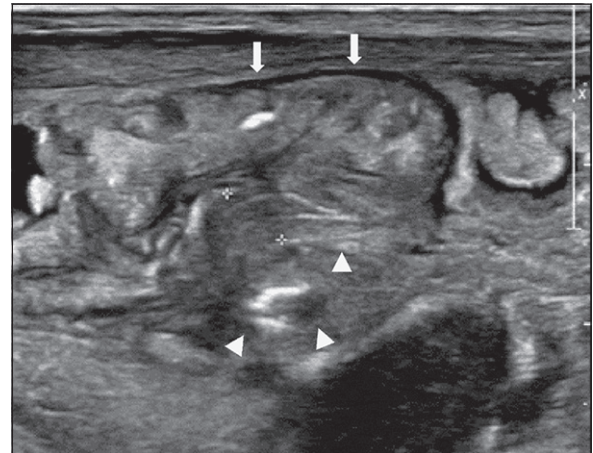


Figura 2a. Ecotomografía abdominal: Muestra engrosamiento de asas intestinales y mayor ecogenicidad en tejido adiposo de flanco y fosa ilíaca derecha.

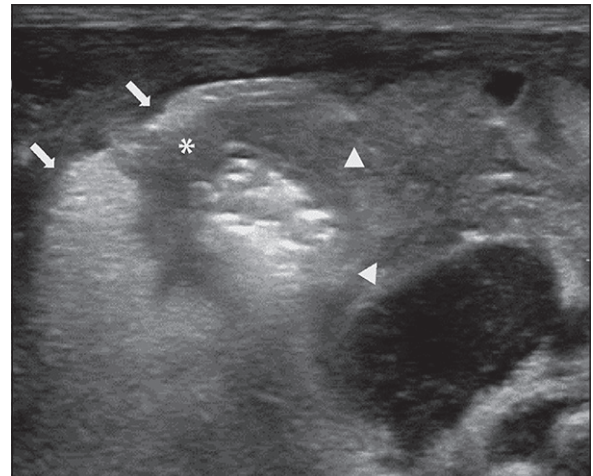


Figura 2b. Ecotomografía abdominal: Muestra apéndice retrocecal engrosado con ápice en área hipocogénica mal delimitada, y burbujas confluentes extraluminales, sugerentes de perforación.

torio se evidenció aumento de volumen inguinal no reductible. La ecografía mostró una hernia bilateral con deslizamiento de ovario a izquierda. Se realizó corrección quirúrgica, sin presentar otras complicaciones.

Discusión

La apendicitis en el período neonatal es un cuadro raro cuya incidencia estimada es 0,04-0,02%² y que conlleva morbilidad aún muy alta⁶. El 75% de los casos corresponde a hombres, y un 52% son nacidos de pretérmino⁷.

Diversos reportes han destacado la similitud clínica con enterocolitis necrosante, por lo que se ha plantea-

do tanto una posible asociación entre ambas condiciones, como que la apendicitis en el recién nacido podría estar en el contexto de la ella^{2,5,6,8}. Otras condiciones asociadas que se han observado son la enfermedad de Hirschsprung, fibrosis quística, íleo meconial, hernia inguinal uni o bilateral, o infección por citomegalovirus^{3,4}, aunque en algunas series reportadas no se ha demostrado la asociación con enfermedad de Hirschsprung ni fibrosis quística⁹. Por la baja incidencia de esta condición, las series reportadas cuentan con pocos casos.

La sintomatología es inespecífica. La presentación más común es la distensión abdominal, la que se puede acompañar de sensibilidad, irritabilidad, inestabilidad térmica, rechazo alimentario, dificultad respiratoria y un contexto clínico séptico^{2,3} con una rápida evolución que con frecuencia condiciona un mal pronóstico vital^{3,4,6,7,10}, alcanzando en algunos reportes hasta un 100% de letalidad¹¹.

Diversos factores, tanto anatómicos como ambientales, explicarían la baja incidencia en recién nacidos. El apéndice es más corto, con una base más amplia en forma de embudo y una posición más recostada. También contribuyen la dieta láctea sin sólidos, la falta de coprolitos y la ausencia de hiperplasia linfoide^{3,12}. Entre los factores causales, un ambiente de isquemia, y otras condiciones que promueven esta situación, como la hipoxia neonatal, preeclampsia, cateterismo umbilical, prematuridad, insuficiencia vascular asociada a anomalías cardíacas y estados de bajo flujo sanguíneo, podrían favorecer su desarrollo¹.

En la actualidad el manejo quirúrgico es mayoritariamente laparoscópico¹⁴ y tiene objetivos tanto diagnóstico como terapéutico. La precocidad del diagnóstico tiene gran importancia en el pronóstico, tanto en las complicaciones sépticas como en la sobrevida, considerando que por las características clínicas el diagnóstico suele ser tardío^{1,4,5,6,14,15}. Algunas propuestas de tratamiento conservador, con antibióticos y sin cirugía, hasta hoy, no cuentan con evidencia en recién nacidos¹⁶.

El estudio a través de imágenes ha contribuido de manera significativa al diagnóstico temprano, aunque hasta hace pocos años no se había reportado casos en que éste fuera preoperatorio^{1,7,13}. Publicaciones recientes han enfatizado en el mayor rendimiento de la ecografía en el diagnóstico y de complicaciones en las apendicitis, cuando son realizadas por radiólogos pediátricos. Sin embargo, y a pesar de los avances, los reportes son escasos en recién nacidos^{17,18}. En un reporte de cuatro casos de recién nacidos con diagnóstico ecográfico pre-operatorio de apendicitis, los hallazgos descritos fueron dilatación ileocecal, engrosamiento de la pared intestinal y ciego, líquido localizado y encapsulado en el cuadrante inferior derecho¹⁹. Aunque

la ecografía tiene limitaciones, ha demostrado ser más efectivo que las radiografías simples para evidenciar líquido libre intraabdominal, evaluar el grosor de la pared intestinal y la perfusión de tubo digestivo¹³. Las principales limitaciones de la ecografía se relacionan con el método, ya que al ser un procedimiento operador-dependiente su rendimiento es mayor en manos experimentadas, y en casos de sospecha clínica tardía del diagnóstico, se hace aún más difícil la diferenciación con otros procesos inflamatorios, como la enterocolitis necrotizante complicada¹⁸. En general el diagnóstico preoperatorio es infrecuente⁷. En el caso reportado, el diagnóstico se hizo antes del procedimiento quirúrgico laparoscópico, gracias a los hallazgos ecográficos.

Otros desafíos en el diagnóstico radiológico es sospechar la inflamación apendicular cuando se encuentra dentro del conducto inguinal (Hernia de Amyand)²⁰, así como otras complicaciones, como es el caso de la apendicitis en el contexto de una enterocolitis necrotizante^{5,6,21}, hernias atascadas bajo las cuales subyace una apendicitis complicada¹⁰, cuadros que se presentan como torsión testicular u ovárica, en las cuales hay un apéndice inflamado y perforado^{22,23}. Hacer el diagnóstico en forma oportuna permite orientar de mejor manera las estrategias quirúrgicas.

Si bien la mortalidad de la apendicitis ha disminuido de 78% entre los años 1901-1975 a 28% en 1985-2003, todavía es demasiado alta debido al retraso en el diagnóstico y tratamiento, en un grupo de alta vulnerabilidad como es el recién nacido²⁴.

Estudios retrospectivos han observado asociaciones de hernia inguinal y apendicitis con manifestaciones inguinoescrotales, debido a desplazamiento dentro del conducto inguinal del apéndice mismo y/o productos de la inflamación²⁵. En el caso expuesto, no se observó esta forma de presentación, ya que la hernia se manifestó dos semanas más tarde. Sin embargo, la condición anatómica estaba presente. Se podría sugerir que al sospechar un fenómeno inflamatorio apendicular en recién nacidos, se examinen detenidamente los conductos tanto con ecografía, como en el momento de la exploración laparoscópica.

Conclusión

Aunque muy poco frecuente, la apendicitis debe incluirse entre los diagnósticos diferenciales de los trastornos abdominales agudos en recién nacidos y prematuros, considerando la alta morbimortalidad. Los radiólogos pediátricos entrenados podrían optimizar el diagnóstico precoz, lo que permite un manejo oportuno. La hernia inguinal debe incluirse en las condiciones a pesquisar, considerando la asociación entre apendicitis neonatal y la presencia de hernia inguinal.

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

- Secco IL, Costa T, Moraes ELL, Freire MHS, Danski MTR, Cavalcante RPGV. Neonatal appendicitis: a survival case study. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(6):1296-1300. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0610.
- Haider F, Ayoub B, Al Kooheji M, Al Juffairi M, Al-Shaikh S. Perforated acute appendicitis with no peritonitis in a premature baby: a case report. *J Med Case Reports.* 2017;11:125. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1289-0>.
- Mammou S, Ayadi I, Hamida E, Marrakchi Z. Acute neonatal appendicitis in a preterm. *African Journal of Paediatric Surgery.* 2015;12(4):294.
- Casal-Beloy I, García-González M, García-Novoa M. Appendicitis, an unusual cause of acute abdomen in neonatal patients. A case report. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2018;41-2.
- Tumen A, Chotai PN, Williams JM, et al. Neonatal Perforated Appendicitis Masquerading as Necrotizing Enterocolitis. *J Neonatal Surg.* 2017;6(2):39. doi: 10.21699/jns.v6i2.482.
- Tumen A, Chotai PN, Williams JM, Myers-Webb A, Krishnan R, Eubanks Iii JW. Neonatal Perforated Appendicitis Attributed to Localized Necrotizing Enterocolitis of the Appendix: A Review. *J Neonatal Surg.* 2017;6(3):60. doi: 10.21699/jns.v6i3.535.
- Romero Rojas N, Sánchez García L. Apendicitis aguda neonatal: reporte de un caso. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2016;77(4):421.
- Pressman A, Kawar B, Abend M, Steiner Z, Mogilner G. Acute Perforated Neonatal Appendicitis Associated with Chorioamnionitis. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(3):204-6. doi: 10.1055/s-2001-15481.
- Gregorio-Hernández R, Pérez-Pérez A, Arriaga-Redondo M, Simal I, Sánchez-Luna M. Apendicitis abdominal neonatal. Experiencia en un hospital terciario y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Esp.* 2017;75(7-8): e138-e140.
- Fascetti-Leon F, Sherwood W. Neonatal Appendicitis and Incarcerated Inguinal Hernia: Case Report and Review of the Literature. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2017;22 (4):248-50. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_226_16.
- Amin M, Al Jubouri S. Neonatal appendicitis with perforation: a case report. *J Ped Surg Case Reports* 2014;2:353-4.
- Marzuillo P, Germani C, Krauss B, Barbi E. Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. *World Journal of Clinical Pediatrics.* 2015 4(2):19-24.
- Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong AL. Neonatal acute appendicitis: a proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2011;46(11):2060-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.07.018.
- Stringer MD. Acute appendicitis. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(11):1071-6. doi: 10.1111/jpc.13737.
- Semerci SY, Kurnaz D, Babayigit A, et al. Neonatal Appendicitis as a Rare Cause of Intestinal Perforation in a Preterm Neonate. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27(3):S38-S40. doi: 248.
- Yamanaka S, Skarsgard ED, Goldman RD. Conservative therapy for appendicitis in children. *Can Fam Physician.* 2018;64(8):574-6.
- Rawolle T, Reismann M, Minderjahn MI, et al. Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis. *Br J Radiol.* 2019;92(1099):20190102. doi: 10.1259/bjr.20190102.
- Reddan T, Corness J, Harden F, Mengersen K. Improving the value of ultrasound in children with suspected appendicitis: a prospective study integrating secondary sonographic signs. *Ultrasonography.* 2019;38(1):67-75. doi: 10.14366/usg.17062.
- Si SY, Guo YY, Mu JF, Yan CY. The sonographic features of neonatal appendicitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8170. doi: 10.1097/MD.00000000000008170.
- Dhanasekarapandian V, Shanmugam V, Jagannathan M. Amyand's Hernia, Appendicitis, and Undescended Testis: The Amyand's Triad. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2018;23(3):169-170. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_174_17.
- Feldens L, Souza JCK, Fraga JC. Perforation of the cecal appendix in the neonatal period. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(5):567-8. doi: 10.1016/j.jped.2018.07.002.
- Erginel B, Soysal FG, Celik A, Salman T. Neonatal perforated appendicitis in incarcerated inguinal hernia in the differential diagnosis of testis torsion. *Pediatr Int.* 2017;59(7):831-832. doi: 10.1111/ped.13297.
- Perger L, Muensterer OJ. Laparoscopic appendectomy for torsed appendix presenting as an acute abdomen in an infant female. *JSLs.* 2011;15(4):565-7. doi: 10.4293/108680811X13176785204634.
- Raveenthiran V. Neonatal Appendicitis (Part 1): A Review of 52 cases with abdominal manifestation. *J Neonat Surg.* 2015;4(1):4.
- Raveenthiran V. Neonatal Appendicitis (Part 2): A Review of 24 cases with inguinoscrotal manifestation. *J Neonat Surg.* 2015;4(2):15.

Encefalopatía necrotizante aguda asociada a influenza A

Influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy

Elizabeth Muñoz-Osores^a, Natali Sánchez Ortiz^b, Max Andresen Vásquez^c,
Daniela Ávila-Smirnow^d, Patricio Valle Muñoz^e, José Barriga Gonzaga^e

^aResidente de Pediatría, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bResidente de Neurología Pediátrica, Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^cResidente de Radiología, Unidad de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

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

^eUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 5 de mayo de 2020; Aceptado: 15 de julio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Encefalopatía necrotizante aguda es una patología rara, con alteraciones distintivas en neuroimágenes, asociada a alta letalidad e importantes secuelas. No existe consenso sobre su tratamiento, y hay escasa información sobre la evolución a largo plazo de estos pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportamos el caso de un paciente diagnosticado con encefalopatía necrotizante aguda asociado a influenza-A. Nuestro paciente fue manejado con terapia inmunomoduladora y antiviral de forma precoz, presentando evolución neurológica favorable. Este manejo podría ser considerado como una alternativa válida de tratamiento.

Resumen

La encefalopatía necrotizante aguda (ENA) es una patología rara, caracterizada por compromiso de conciencia y presencia de múltiples lesiones encefálicas simétricas localizadas principalmente en tálamo. Se asocia a alta letalidad e importantes secuelas. **Objetivo:** Describir el caso de un paciente escolar con ENA asociada a influenza-A con evolución favorable. **Caso Clínico:** Paciente de 6 años de edad, con historia de 3 días de evolución de síntomas respiratorios altos asociados a fiebre (39 °C). Veinticuatro horas previo a la consulta destacaba compromiso de conciencia cualicuantitativo. Se realizó punción lumbar con proteinorraquia leve. En resonancia magnética (RM) se identificó focos de restricción a la difusión bilaterales de distribución simétrica, talámicos, en cuerpos mamilares, periacueductales, de tegmento pontino, hipocampales y en ambas cápsulas externas, asociado a componente hemorrágico y edema vasogénico, sugerente de ENA. Recibió tratamiento empírico con metilprednisolona y oseltamivir. Posteriormente, se recibió resultado positivo para virus influenza-AH1. Dado diagnóstico, se decidió administrar inmunoglobulina, evolucionando lento pero favorablemente. Al alta levemente bradipsíquico, con disminución de agudeza visual, lenguaje espontáneo

Palabras clave:

Encefalitis Necrotizante Aguda;
Influenza A;
Niños

Correspondencia:
José Barriga Gonzaga
jbarriga@med.puc.cl

y marcha con apoyo. A los 6 meses de seguimiento presentaba lenguaje y marcha normales, persistiendo alteración visual a derecha. **Conclusión:** Nuestro paciente presentó una ENA cuyo diagnóstico y manejo oportunos se asociaron a una favorable evolución neurológica en el largo plazo. Si bien la ENA es una patología infrecuente, la morbimortalidad asociada es altísima, por lo que resulta de gran importancia tener un alto grado de sospecha, a fin de solicitar estudio imagenológico dirigido, buscar causas infecciosas relacionadas e iniciar un manejo oportuno.

Abstract

Acute necrotizing encephalopathy of childhood (ANEC) is a rare disease characterized by alteration of consciousness and multiple symmetric brain lesions mainly involving the thalamus. It presents a high mortality rate and severe sequelae. **Objective:** To describe a school-age patient with influenza A-related ANEC with favorable evolution. **Clinical Case:** Six-year-old boy with 3 days history of upper respiratory symptoms and fever (39 °C). One day previous to admission, he presented altered state of consciousness. A lumbar puncture was performed, showing a mild increase of protein level in CSF. MRI showed bilateral foci of symmetric restricted signal in the thalamus, mammillary bodies, periaqueductal gray, ventral tegmentum, hippocampus, and in both external capsules, which was compatible with ANEC. The patient received empirical treatment with methylprednisolone and oseltamivir. Subsequently, a positive result was received for influenza. Considering diagnosis and severity of illness, it was decided to administer immunoglobulin. The patient got better slowly but favorably. At discharge, he still was mildly bradypsychic with decreased visual acuity, spontaneous speech and walking with assistance. At 6 months of follow-up, the patient presented normal speech and gait, with persistent visual impairment in the right eye. **Conclusions:** Our patient presented ANEC, whose timely diagnosis and management were associated with a favorable neurological evolution in the long term. Although ANEC is an infrequent pathology, it has very high morbidity and mortality rates, so it is very important to have a high degree of suspicion in order to request a targeted imaging study, search for related infectious causes, and start proper treatment.

Keywords:

Acute Necrotizing Encephalitis; Influenza A; Children

Introducción

La encefalopatía necrotizante aguda (ENA) es una patología rara, descrita por primera vez en 1995 por Mizuguchi *et al.*, como una forma distintiva de encefalopatía aguda. La mayoría de los casos se han descrito en población japonesa y taiwanesa, pero cada vez se ha encontrado más en población occidental¹.

El curso clínico de la ENA es grave, describiéndose 3 etapas: prodrómica, encefalopatía aguda y etapa de recuperación. En la primera etapa, los síntomas incluyen desde fiebre, síntomas respiratorios y gastrointestinales, hasta *shock* y falla multiorgánica. Posteriormente, se desarrolla la encefalopatía, con manifestaciones de disfunción cerebral (crisis epilépticas hasta en 40% de los casos). Los pacientes que logran sobrevivir pasan a una etapa de recuperación, y la mayoría evoluciona con secuelas neurológicas².

En imágenes diagnósticas se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones inflamatorias simétricas principalmente en el tálamo, pero también en putamen, sustancia blanca cerebral y cerebelosa y en el tegmento del tronco encefálico². Su fisiopatología no es del todo clara, y se ha asociado a factores infecciosos

(virales principalmente), genéticos (RANBP2 y CPTII) y medioambientales³.

Hasta hoy en día, la mayoría de los casos reportados son de origen asiático, con muy escasa publicación pediátrica a nivel latinoamericano². En Chile, sólo hay escasos reportes en congresos y un caso pediátrico publicado en el año 2010, correspondiente a un paciente de 7 años con muerte encefálica en contexto de ENA asociada a influenza A⁴.

El objetivo del presente reporte consiste en describir el caso de un paciente escolar con ENA asociada a influenza A, su manejo y la favorable evolución que presentó.

Caso Clínico

Escolar de sexo masculino de 6 años, sin antecedentes mórbidos relevantes, con desarrollo psicomotor adecuado y esquema de vacunación al día. Cursó cuadro de tres días de evolución, inicialmente de síntomas respiratorios altos asociados a fiebre hasta 39 °C, agregándose al segundo día decaimiento y preguntas reiterativas. Veinticuatro horas previo a la consulta

destacó compromiso de conciencia cualicuantitativo, sin lograr apertura ocular, refiriendo mareos e imposibilidad para caminar. Emitía lenguaje repetitivo, e impresionaba bradipsíquico y desconectado del medio. En la evaluación del Servicio de Urgencias los exámenes generales no presentaron alteraciones. La tomografía computada de cerebro (al tercer día del cuadro) fue descrito con engrosamiento mucoso-etmoidal y maxilar bilateral, sin otros hallazgos. Se realizó punción lumbar, obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) incoloro, con leve aumento de las proteínas (49 mg/dl), glucorraquia 49 mg/dl, sin leucocitos ni hemáticas. Gram sin bacterias. El estudio toxicológico en orina fue negativo, y el Test pack para virus respiratorio sincicial, adenovirus, influenza A y B tuvo resultado negativo.

Al ingreso a la Unidad de Paciente Crítico el paciente no lograba apertura ocular, obedecía parcialmente las órdenes verbales, localizaba dolor y emitía sonidos ininteligibles. Al examen neurológico destacaba pupilas isocóricas y reactivas, disminución de la agudeza visual y ptosis palpebral derecha, con oculomotilidad conservada, hipertonía e hiperreflexia generalizada, plantares extensores bilaterales, clonus agotable bilateral y temblor de intención y de reposo en extremidades superiores. Se inició tratamiento con vancomicina, ceftriaxona, aciclovir, en espera de cultivos, en contexto de sospecha de meningoencefalitis sin poder descartar causa infecciosa. Se realizó electroencefalograma (EEG) que fue informado como normal, con temblor sin correlato eléctrico. La resonancia magnética (RM) más angiorrsonancia de encéfalo (al cuarto día del

cuadro) demostró focos de restricción a la difusión bilaterales, con distribución simétrica en talámos, cuerpos mamilares, periacueductales, de tegmento pontino, hipocampales y en ambas cápsulas externas, con componente hemorrágico, e imágenes sugerentes de edema vasogénico en hipotálamo y esplenio del cuerpo caloso (figura 1). La RM de médula espinal fue informada sin hallazgos patológicos.

Los hallazgos de la RM cerebro fueron compatibles con ENA, por lo que se controló estudio LCR, descartándose compromiso infeccioso activo, y se decidió agregar a terapia metilprednisolona (30 mg/kg/día por 3 días) y oseltamivir de forma empírica. Se solicitó además estudio de amebas de vida libre y rabia en LCR, y se inició terapia antifúngica asociada con anfotericina deoxicolato, azitromicina, fluconazol y rifampicina, que fueron suspendidos a las 48 h por informes negativos. Adicionalmente, a las 72 h se obtuvieron cultivos de LCR, hemocultivo, urocultivo, y estudio para citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes simple y parvovirus, todos negativos, suspendiendo el tratamiento con vancomicina, ceftriaxona y aciclovir. Se decidió mantener sólo oseltamivir por cinco días en contexto de panel por PCR para virus respiratorios positivo para influenza A.

A las 72 h del ingreso se controló EEG con actividad lenta difusa generalizada, compatible con su encefalopatía, pero sin crisis epilépticas. Nunca presentó compromiso respiratorio, manteniéndose siempre sin requerimientos de oxígeno suplementario ni apoyo ventilatorio. Tampoco presentó compromiso esfinte-

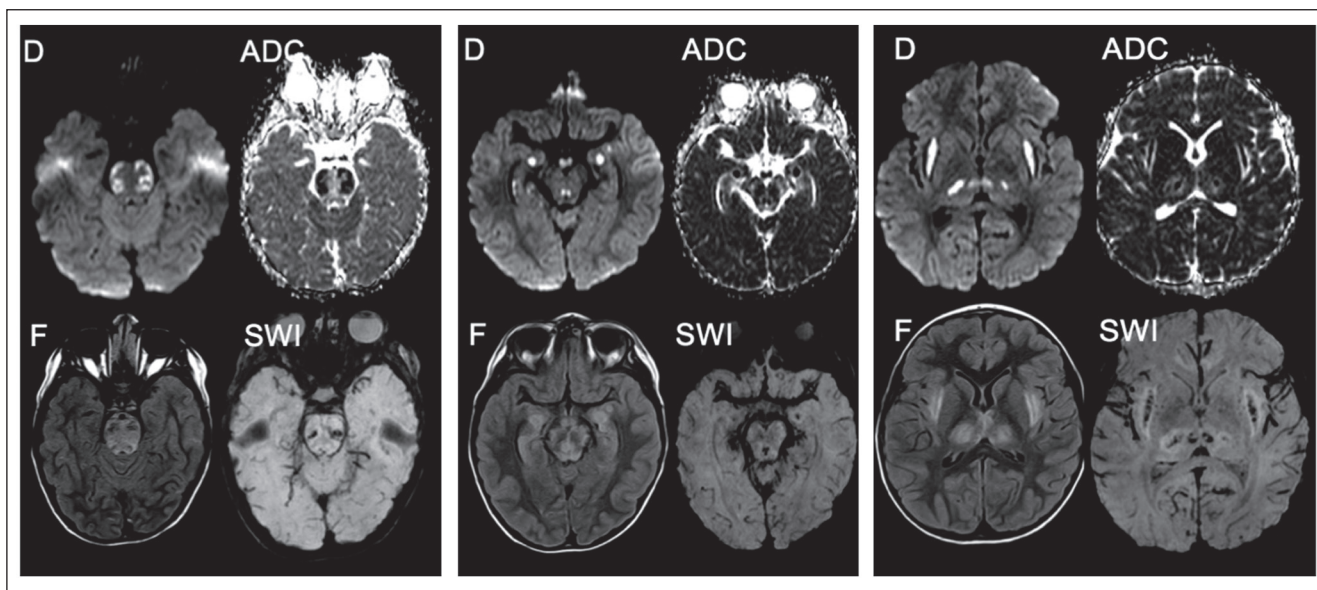


Figura 1. Focos de restricción a la difusión bilaterales de distribución simétrica talámicos, cuerpos mamilares, periacueductales, de tegmento pontino, hipocampales y en ambas cápsulas externas. Se asocia a componente hemorrágico en estas regiones (SWI). Lo anterior, asociado a hiperseñal en F en estas regiones, incluyendo región hipotalámica y esplenio del cuerpo caloso, explicado por edema vasogénico. D (DWI); ADC (coeficiente de difusión aparente); F (FLAIR); SWI (secuencias de susceptibilidad magnética).

riano ni crisis epilépticas durante su estadía en UCI. Desde el punto de vista nutricional, requirió alimentación progresiva vía sonda nasoyeyunal desde el segundo día de su ingreso. Los controles de exámenes generales no evidenciaron compromiso de otros órganos. Evolucionó con importante alteración en la agudeza visual bilateral, bradipsíquico, sin emitir lenguaje claro y con síntomas piramidales. Por lo anterior, al séptimo día de evolución, se decidió iniciar segunda línea de tratamiento, con gammaglobulina 400 mg/kg/día por 5 dosis.

Finalmente completó curso de metilprednisolona, gammaglobulina y oseltamivir, manteniendo terapia con prednisona (1 mg/kg/día). Evolucionó de manera favorable, con cambios objetivados aproximadamente cada 48 h. Fue dado de alta luego de 17 días de hospitalización, presentando mejor contacto con el medio, aún bradipsíquico pero logrando lenguaje espontáneo inteligible. Logró realimentarse por boca previo al alta. Destacó, además, alteración de la agudeza visual bilateral y compromiso motor grueso y fino, disminuyendo paulatinamente los síntomas piramidales, y logrando marcha con apoyo.

En el seguimiento se mantuvo en rehabilitación multidisciplinaria, observándose recuperación progresiva de funciones neurológicas. Se realizó tratamiento esteroideal en dosis inicial durante 3 meses, con suspensión gradual en forma posterior, sin presentar recaídas. A los 6 meses de evolución, el paciente logró reincorporarse a educación formal, con adecuaciones curriculares. En la última evaluación clínica su lenguaje era normal, estaba iniciando lectoescritura, presentaba hiperreflexia de extremidades inferiores, dismetría de extremidades superiores y marcha normal. Desde el punto de vista neurooftalmológico, tuvo disminución severa de la agudeza visual del ojo derecho.

Discusión

La ENA es una enfermedad rara, de incidencia desconocida. En un estudio epidemiológico de Japón, se reportó una incidencia de 4% (39 pacientes) de un total de 983 pacientes pediátricos con algún tipo de encefalopatía aguda⁵. Los reportes de letalidad informan hasta un 30%, y de graves secuelas neurológicas hasta en un 15% de los sobrevivientes⁶.

Su etiopatogenia hasta ahora no es clara. Ciertos estudios indican que ante la presencia viral, se desencadena una “tormenta de citoquinas” proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α ⁷. Esto produce una destrucción proteolítica de la barrera hematoencefálica con aumento de la permeabilidad vascular, que causa edema cerebral, hemorragia petequeal y necrosis^{8,9}.

En los últimos años se ha establecido una forma fa-

miliar y recurrente de ENA, asociada a alteraciones en el gen *RANBP2*, con herencia autosómica dominante, de penetrancia incompleta. Dicho gen codifica la proteína del complejo del poro nuclear la RAN binding protein 2, importante para la función neuronal¹⁰. Sin embargo, se han descrito casos de recurrencia, sin alteración del gen *RANBP2*, como aquellos pacientes con deficiencia de CPTII, que presentan una infección viral, desarrollan falla energética y presentan un curso clínico de ENA¹¹.

Los criterios diagnósticos de Mizuguchi et al., incluyen: encefalopatía aguda luego de una enfermedad viral febril, con rápido deterioro del nivel de conciencia; aumento de proteínas en LCR, sin pleocitosis; hallazgos patognomónicos en RM de cerebro; elevación de aminotransferasas sin hiperamonemia; exclusión de otras enfermedades que expliquen el cuadro (como meningitis viral o bacteriana, hepatitis fulminante, síndrome de Reye, etc.)¹². El hallazgo imagenológico más característico es el compromiso inflamatorio simétrico y bilateral del tálamo, que puede asociarse a lesiones en los putámenes, sustancia blanca cerebral y cerebelosa y en tegmento del tronco encefálico¹². La imagen clásica de ENA es el patrón “tricolor” o “trilaminar” en el tálamo y se observa en secuencias de coeficiente de difusión aparente. La apariencia trilaminar se caracteriza por una capa interna de restricción facilitada por hemorragia-necrosis (iso-hiperintenso), seguido por una zona con restricción a la difusión por edema citotóxico (hipointenso) y una porción externa con restricción facilitada por edema vasogénico (hiperintenso)¹³. La RM de nuestro paciente presentó hallazgos consistentes con ENA, la clínica fue compatible con encefalopatía aguda, y se descartaron otras enfermedades que explicaran el cuadro, concordantes con estos criterios.

Hasta ahora no existe una terapia demostrada. Los reportes y estudios proponen manejo sintomático, terapia antiviral empírica (oseltamivir), agentes inmunomoduladores e hipotermia⁶. Sin embargo, no se han descrito pautas de tratamiento y no hay consenso sobre la utilidad real de estas terapias. Algunos estudios han reportado que la administración de esteroides dentro de las 24 h posteriores al inicio o en la etapa temprana de la enfermedad estaría relacionada con un mejor pronóstico en las personas sin compromiso del tronco encefálico¹⁴. Sin embargo, hay reportes que plantean administración de esteroides en cualquier etapa, y otros que han concluido que no influirían en la evolución de la enfermedad¹⁵.

Dado la fisiopatología del ENA, se han propuesto uso de terapias contra la tormenta citoquímica que se produce, como el uso de bloqueadores de receptores de IL-6 (tocilizumab), administrados en períodos precoces de la enfermedad, con buenos resultados en el

pronóstico a corto y largo plazo¹⁶. En este caso, nuestro paciente fue tratado con corticoides y oseltamivir, agregándose posteriormente inmunoglobulina a la terapia, con respuesta lenta pero favorable. Este manejo fue similar al descrito en un artículo en el año 2006, que describe el caso de un niño de 3 años sin factor desencadenante identificado, tratado con inmunoglobulina y metilprednisolona, que evolucionó con mejoría marcada de ataxia, espasticidad y disartria¹⁷. Sin embargo, cabe destacar que en un estudio publicado en 2015, se analizaron los factores asociados al pronóstico en niños con ENA, concluyendo que la modalidad de tratamiento no afectaba el resultado de estos pacientes (incluyendo pulsos de metilprednisolona e inmunoglobulina)¹⁸.

El pronóstico de ENA es variable, la recuperación es lenta y se ha descrito que menos de 10% de los pacientes tiene una recuperación completa, con una letalidad de 30%, asociada principalmente a edema cerebral en algunos reportes^{4,15}. El principal factor asociado a mortalidad descrito es el compromiso del tronco encefálico¹⁵. Dentro de los indicadores de buen pronóstico se reportan: edad menor de 4 años, hiperproteíorraquia leve, compromiso unilateral de tálamo, ausencia de compromiso de troncoencefalo, reversión completa de las lesiones en neuroimagen y escala de severidad de ENA de bajo riesgo¹⁸. La presencia de *shock* al ingreso, edad mayor a 4 años y la identificación de lesiones en tronco encefálico en las neuroimágenes se asociaron significativamente a mal outcome neurológico¹⁸. Pese a que nuestro paciente no cumplía criterios de buen pronóstico, su evolución fue muy favorable comparativamente a lo reportado en la literatura. Esto podría deberse al acceso oportuno de neuroimágenes y especialistas que pudieron realizar un diagnóstico precoz, iniciando las opciones terapéuticas disponibles en los primeros días del cuadro. Sin embargo, falta evidencia que nos permita dilucidar qué otros factores podrían haber influido en la evolución favorable de nuestro paciente.

Conclusiones

La ENA es una patología infrecuente, de diagnóstico clínico-radiológico. Resulta de gran importancia sospecharla precozmente, solicitar las imágenes pertinentes en búsqueda de los hallazgos característicos asociados, e investigar causas infecciosas relacionadas. Su morbimortalidad asociada es altísima, y no hay evidencia concluyente en relación a su tratamiento. La terapia antiviral empírica y los inmunomoduladores podrían ser propuestos como alternativas válidas de tratamiento.

Se necesitan más estudios para poder orientar el manejo diagnóstico-terapéutico, sin embargo, este reporte de caso podría ser utilizado como experiencia para el enfrentamiento inicial.

Responsabilidad Ética

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 del 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

- Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58(5):555-61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745402> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1073485>.
- Ssaab S, Torres JB, Serrano S, Rodríguez N. Encefalopatía necrotizante aguda de la infancia. *Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. Diagnosis.* 2015;26(2):4223-7.
- Shinohara M, Saitoh M, Takashi J, et al. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain and Development*, 2011;33(6):512-7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.09.002>.
- Bustos BR, Andrade YF. Encefalopatía aguda y muerte encefálica en un niño con influenza A (H1N1) 2009 durante la primera ola pandémica. *Revista Chilena de Infectología.* 2010;27(5):413-6. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182010000600007>.
- Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain and Development.* 2012;34(5):337-43. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.012>.
- Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang H-L (2015a). Acute Necrotizing Encephalopathy: An Underrecognized Clinicoradiologic Disorder. *Mediators of Inflammation.* 2015;1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/792578>.

7. Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *Journal of Medical Virology*. 1999;58(4):420-5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199908\)58:4<420::AID-JMV16>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199908)58:4<420::AID-JMV16>3.0.CO;2-T).
8. Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatrics International*. 2003;45(6):734-6. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2003.01822.x>.
9. Kansagra SM, Gallentine WB. Cytokine storm of acute necrotizing encephalopathy. *Pediatric Neurology*. 2011;45(6):400-2. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.007>.
10. Neilson DE, Adams MD, Orr CMD, et al. Infection-Triggered Familial or Recurrent Cases of Acute Necrotizing Encephalopathy Caused by Mutations in a Component of the Nuclear Pore, RANBP2. *American Journal of Human Genetics*. 2009;84(1):44-51. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.009>.
11. Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al. Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Letters*. 2005;579:2040-4. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.050>.
12. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain and Development*. 1997;19:81-92.
13. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang H-L. (2015b). Acute Necrotizing Encephalopathy: An Underrecognized Clinoradiologic Disorder. *Mediators of Inflammation*. 2015;1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/792578>.
14. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain and Development*. 2009;31(3):221-7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.03.005>.
15. Lee CG, Kim JH, Lee M, Lee J. Clinical outcome of acute necrotizing encephalopathy in related to involving the brain stem of single institution in Korea. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57(6):264.
16. Koh JC, Murugasu A, Krishnappa J, Thomas T. (2019). Favorable Outcomes With Early Interleukin 6 Receptor Blockade in Severe Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. *Pediatric Neurology*. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.009>.
17. Manara R, Franzoi M, Cogo P, Battistella PA. Acute necrotizing encephalopathy: combined therapy and favorable outcome in a new case. *Child's Nervous System*. 2006;22(10):1231-6.
18. Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S, Mizuguchi M. A severity score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain and Development*. 2015;37(3):322-7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.05.007>.

Absceso de Brodie, una patología de difícil diagnóstico

Brodie's abscess, a pathology difficult to diagnose

Isadora Silva C.^a, María Jesús Figueroa G.^b, Ismael Cañete C.^b, Felipe Hodgson O.^b, Alejandro Gündel P.^b

^aEscuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bDepartamento de Traumatología y Ortopedia, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 10 de febrero de 2020; Aceptado: 1 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El absceso de Brodie es una osteomielitis subaguda de baja incidencia y de difícil diagnóstico, por lo que es imprescindible la sospecha clínica. Puede imitar varias enfermedades, ya que presenta una clínica sospechosa de tumores óseos, tanto benignos como malignos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso clínico, se describen las características epidemiológicas y etiológicas con la dificultad de su diagnóstico. Además, se realiza un análisis de la literatura de la patología.

Resumen

Las infecciones osteoarticulares agudas pediátricas constituyen patologías poco frecuentes, siendo de suma importancia realizar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado para evitar las complicaciones agudas o a largo plazo. El absceso de Brodie (AB) es una forma de osteomielitis subaguda de baja incidencia y de difícil diagnóstico, por lo que es imprescindible la sospecha clínica. **Objetivo:** Presentar un caso de AB y describir las características etiológicas y clínicas de esta patología. **Caso Clínico:** Paciente 14 años, evaluado por dolor de muslo derecho de un mes de evolución, afebril y sin antecedente de trauma. Al examen físico no presentaba aumento de volumen, el rango de movimiento (ROM) de cadera derecha era doloroso y la sensibilidad estaba aumentada a la palpación superficial de banda iliotibial (BIT) derecha. Estudio radiológico sin alteraciones. Por persistir síntomas se solicitó ecografía de muslo que mostró irregularidad ósea cortical. Resonancia Magnética (RM) evidenció lesión en diáfisis de fémur derecho de probable origen tumoral o infeccioso. Parámetros inflamatorios sin alteraciones. Se realizó toma de biopsia y cultivos, aislando *Staphylococcus aureus multisensibile*. Se procedió a aseo quirúrgico y terapia antibiótica endovenosa, evolucionando favorablemente. **Conclusiones:** La presentación clínica y laboratorio en AB pueden ser inespecíficas. El clínico no especialista debe tener un alto índice de sospecha de esta patología como posible diagnóstico diferencial en pacientes que persisten con dolor y presentan una alteración radiológica, incluso ante la ausencia de otros síntomas y parámetros inflamatorios normales. Es importante realizar una biopsia ósea para el diagnóstico diferencial de patologías tumorales.

Palabras clave:

Osteomielitis;
Absceso;
Brodie;
Infección

Correspondencia:
María Jesús Figueroa
mufiguer@uc.cl

Abstract

Acute osteoarticular infections in children are rare pathologies, therefore early diagnosis and prompt treatment are crucial to avoid acute and long-term complications. Brodie's abscess (BA) is an uncommon type of subacute osteomyelitis, difficult to diagnose, so clinical suspicion is essential. **Objective:** To describe a case of Brodie's abscess and its etiological and clinical features. **Clinical Case:** A 14-year-old patient was seen at our clinic, who reported a one-month pain in the right thigh, with no history of fever or trauma. Physical examination revealed no volume increase, painful right hip range of motion, and increased sensitivity on superficial palpation of the right iliotibial band. X-rays were normal. Because of the pain persistence, an ultrasound was requested which showed a cortical irregularity. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed and revealed a right femoral diaphysis, due to a possible bone tumor or an infectious process. Lab tests were normal. Biopsy and cultures were collected, identifying multi-sensitive *Staphylococcus aureus*. He was managed with debridement and intravenous antibiotics, responding positively. **Conclusions:** The BA's clinical features and lab tests are unspecific, therefore the non-specialist physician should strongly suspect this pathology as a possible differential diagnosis in patients who persist with pain and present imaging alterations, even when there are no other symptoms or normal inflammatory parameters. A bone biopsy is essential for the differential diagnosis of tumor pathologies.

Keywords:

Osteomyelitis;
Abscess;
Brodie;
Infection

Introducción

Las infecciones osteoarticulares agudas pediátricas tienen una baja frecuencia, 10-80 por 100.000 niños¹, las cuales requieren un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado para evitar las complicaciones agudas o morbilidad a largo plazo.

Existen 3 tipos de osteomielitis (OM): aguda, subaguda y crónica. Según su patogenia se pueden clasificar en hematógenas, inoculación directa y por contigüidad. La forma de presentación más común en niños es OM aguda, sin embargo, las formas subagudas hematógenas han ido en aumento, debido a una mayor resistencia del huésped, un descenso de la virulencia bacteriana y/o una exposición previa a antibióticos, lo que produce una lesión limitada al hueso². El drenaje quirúrgico de estas infecciones óseas produce cultivos positivos en un 50-75% de los pacientes. *S aureus* es el organismo causal más común (30-60%), pero pueden encontrarse otros (*Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Kingella kingae* y *Staphylococcus aureus coagulasa negativo*)²⁻⁴.

Por la siembra hematógena la infección afecta principalmente la metafisis de los huesos largos (zona mejor irrigada y sin membrana basal), invade el hueso, inicia un proceso de inflamación que condiciona reabsorción ósea, se liberan enzimas proteolíticas, lo que va destruyendo el hueso y formando pus; esto aumenta la presión intramedular y el pus puede drenar al canal medular o al subperiostio. Debido a que en AB los gérmenes son de baja virulencia, este proceso es largo y reacciona formando hueso nuevo sobre el infectado, lo que se conoce como involucro. El hueso infectado si drena al periostio tiene interrupción de los vasos san-

guíneos, por lo que se necrosa y forma un sequestro⁴⁻⁶.

Surgen por esto 2 formas clínicas en paciente pediátrico que dependen principalmente de la edad del paciente y la etiología. La forma infantil (6 meses a 4 años) corresponde al 85% de los pacientes con OM subagudas. Las técnicas diagnósticas mejoradas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han demostrado *Kingella kingae* como principal microorganismo, con baja virulencia, con respuesta inflamatoria baja^{3,7,8}. En la forma juvenil (> 4 años) el causante principal es *Staphylococcus aureus* metilino sensible (SAMS). Es probable que exista una resistencia del huésped y que puede llegar a contener una infección ósea severa. La resistencia se puede explicar por la colonización frecuente de SAMS en niños, el 20% de las personas están colonizadas permanentemente en la nariz^{4,6}.

El AB se ha descrito como una forma de OM subaguda de difícil diagnóstico debido a la ausencia de signos y síntomas inflamatorios sistémicos de la enfermedad aguda⁹⁻¹¹. Tiene un inicio insidioso y se presenta principalmente con dolor^{3,7}. El sitio primario de propagación bacteriana a menudo se desconoce, sin embargo, se planteó que la susceptibilidad ósea aumenta tras eventos traumáticos menores sin heridas abiertas o fracturas.

Esta forma de osteomielitis representa entre el 2,4% y 42% de las infecciones óseas primarias en pacientes entre las edades de 6 meses y los 39 años, concentrándose principalmente en el rango de los 2-15 años^{4,7}.

La incidencia se distribuye de manera desigual en el mundo, siendo los países desarrollados los más afectados. Las publicaciones son predominantemente de países desarrollados, lo que probablemente resulte en

un sesgo de publicación sobre la incidencia mundial de la enfermedad¹⁰. En Chile no existe un registro sobre su incidencia.

Esta patología puede imitar varias enfermedades, ya que presenta signos y síntomas que harían sospechar tumores óseos, tanto benignos como malignos^{12,13}.

En la literatura existen escasos estudios de buena calidad, siendo la mayoría reporte de casos. El objetivo es comunicar un caso de AB, describir las características etiológicas y clínicas.

Caso Clínico

Paciente sexo masculino, 14 años con antecedentes de déficit atencional en tratamiento con Aripiprazol y Escitalopram, consultó por dolor en muslo derecho de un mes de evolución, afebril y sin trauma. Al examen físico no presentaba aumento de volumen, rango de movimiento (ROM) de cadera derecha doloroso, sensibilidad aumentada en la palpación superficial de banda iliotibial (BIT) derecha. Se realizó radiografía de pelvis AP-Löwenstein y fémur derecho AP-Lateral, las cuales no mostraron lesión ósea de fémur o alteraciones de cadera (Figura 1).

Se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), reposo de actividad física, calor local, kinesioterapia y solicitud de ecografía de partes blandas.

Por persistir molestias, se realizó ecotomografía de partes blandas tres semanas después de la consulta inicial, la cual mostró una alteración cortical de la diáfisis femoral proximal, con área de pérdida de continuidad cortical y proliferación ósea irregular (Figura 2). Se complementó con radiografía de fémur, en donde se observó una lesión lítica mal delimitada, cortical, permeativa y de 8 mm en eje longitudinal (Figura 3).

Se consideró tumor óseo como diagnóstico diferencial, por lo que se decidió complementar con Resonancia Magnética (RM). En los hallazgos imagenológicos se observó una lesión intra cortical diafisaria proximal posterior de fémur derecho con caracteres altamente sugerentes de lesión estirpe inflamatorio-infeccioso (Absceso de Brodie intracortical), con extenso edema óseo medular reactivo, reacción periosteal y edema-hiperemia de planos musculares vecinos (Figura 4).

Se realizó biopsia de tejido óseo con criterio oncológico por la existencia de una baja probabilidad de lesión neoplásica de células pequeñas o histiocitos X, por la ubicación primariamente intracortical, además de la toma de cultivos.

Al momento del diagnóstico, los parámetros inflamatorios mostraron un recuento de leucocitos de 7.700/ μ L, proteína C reactiva de 0,03 mg/dL y una velocidad de eritrosedimentación de 10 mm/hr., todos dentro de rangos normales.

A las 24 h se informó cultivo (+) de tejido óseo para *Staphylococcus aureus* e informe anatomopatológico reveló biopsia compatible con osteomielitis, sin evidencias de neoplasia.

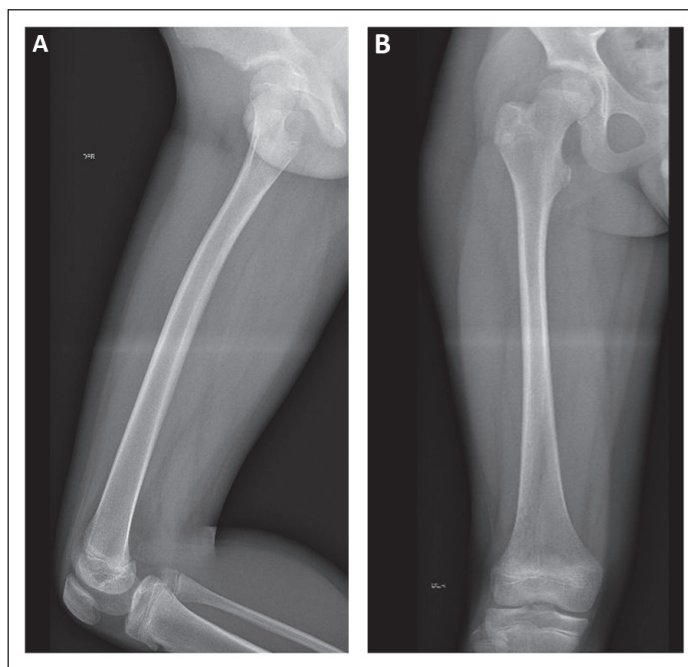


Figura 1. Rx de fémur derecho: A) lateral y B) AP. Sin evidencias de una lesión ósea traumática o destructiva.

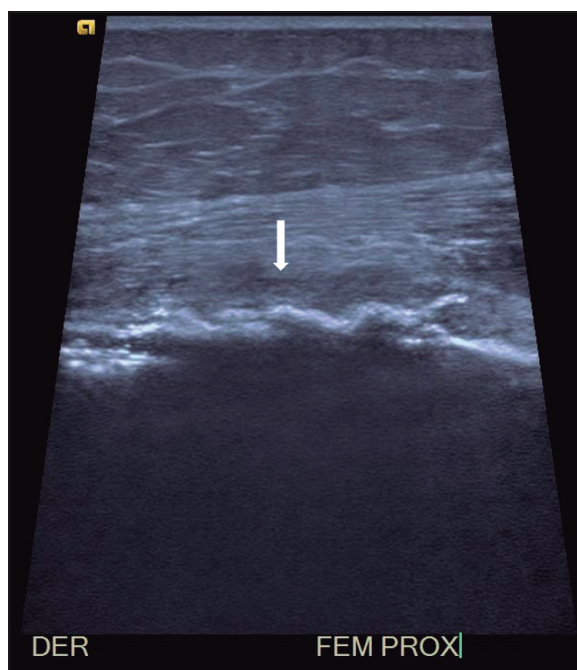


Figura 2. Ecotomografía de muslo derecho: se observa alteración e irregularidad de la cortical de fémur proximal derecho, asociado a reacción perióstica.

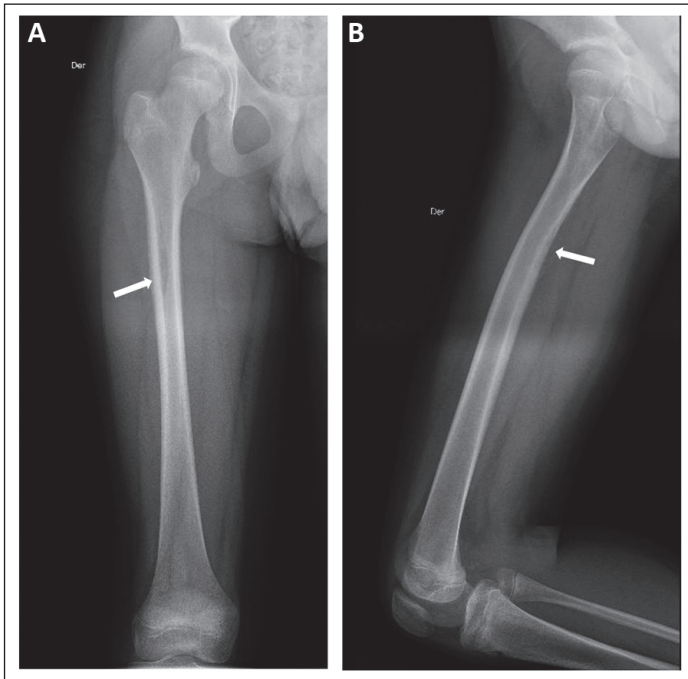


Figura 3. Rx de fémur: **A)** AP; **B)** Lateral. Se observa lesión lítica mal delimitada, cortical, permeativa, que mide aproximadamente 8 mm en el eje longitudinal y se acompaña de reacción perióstica inmadura.

Se realizó aseo quirúrgico presentando cultivos positivos para *Staphylococcus aureus multisensible*, indicándose tratamiento antibiótico endovenoso con Vancomicina y Ampicilina/sulbactam por 14 días, con

buena respuesta clínica. Fue dado de alta hospitalaria y se indicó reposo relativo más antibióticos vía oral (Rifampicina 300 mg cada 12 h y Ciprofloxacino 500 mg cada 12 h) durante 2 meses.

El paciente completó el tratamiento médico con antibióticos orales, obteniendo una mejoría clínica y radiográfica de la lesión. Siguió con controles médicos ambulatorios durante 1 año aproximadamente y se reintegró a la práctica deportiva.

Discusión

En la mayoría de los casos de AB los pacientes debutan con dolor persistente como principal síntoma, acompañado de sensibilidad local. Por lo general los síntomas están presentes durante 2 semanas o más, previo al diagnóstico. En el examen físico la sensibilidad localizada puede asociarse con calor, enrojecimiento o edema de los tejidos blandos con la afectación del hueso subcutáneo. El dolor puede ocurrir con el movimiento de la articulación adyacente, y puede haber derrame articular, pero estos suelen ser leves. Los músculos circundantes ocasionalmente muestran un compromiso inflamatorio¹⁴. El paciente de nuestro caso presentó dolor en muslo derecho durante un mes previo al momento de la consulta, ROM doloroso de cadera y sensibilidad aumentada a la palpación superficial de BIT, sin aumento de volumen.

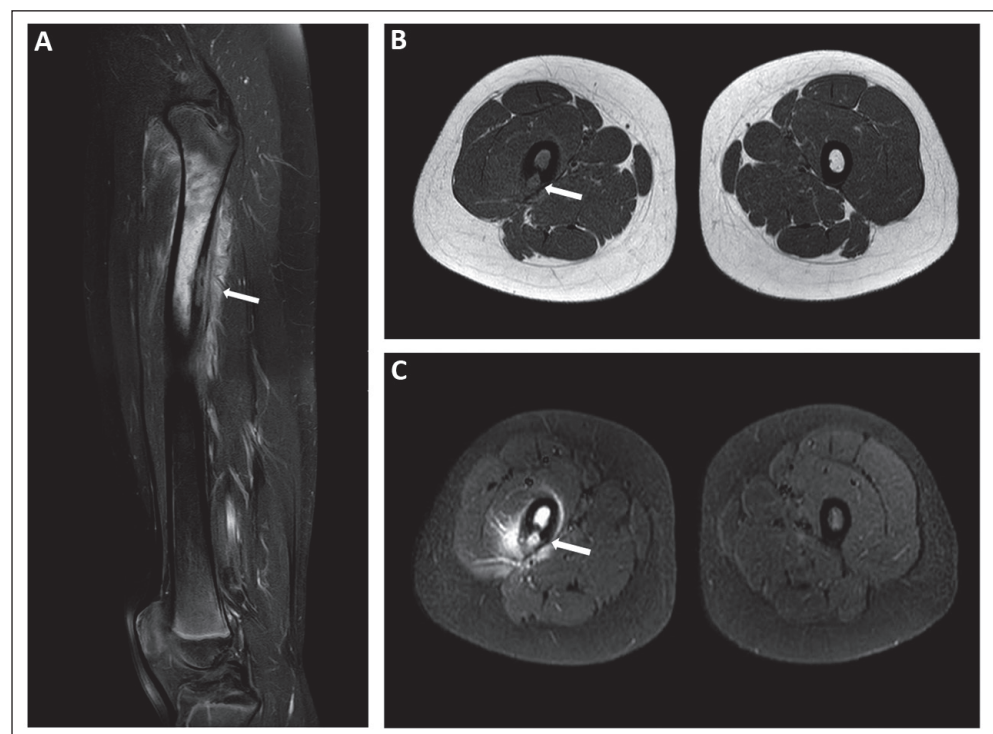


Figura 4. RM de fémur derecho. **A)** Corte sagital STIR; **B)** Corte axial T1; **C)** Corte axial T1 con Gadolinio. En la cortical posterolateral del tercio proximal del fémur se observa una lesión intracortical (Flecha blanca) compatible con absceso de Brodie. Destaca el extenso edema óseo medular, periostal y músculos vecinos.

En los exámenes de laboratorio los hallazgos comunes suelen ser: hemocultivos negativos, recuento de leucocitos dentro del rango normal o ligeramente elevado y mediciones de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva ligeramente elevadas, pero pueden estar dentro de los rangos de referencia en el 30-50% de los pacientes². En nuestro caso, los parámetros inflamatorios no presentaron alteraciones.

Se han descrito muchas técnicas de imagen para diagnosticar el absceso de Brodie; radiografías, tomografía computarizada, RM y medicina nuclear. La RM ha demostrado ser superior a la radiografía simple para diagnosticar osteomielitis en adultos, y en niños es la modalidad de elección para distinguir entre infección, tumor óseo y otras lesiones^{10,15}. Sin embargo, esta técnica de imagen no se encuentra disponible en todos los hospitales, por lo que en ocasiones es necesario complementar el estudio radiológico con otros exámenes (ecografía, tomografía computarizada, cintigrama óseo). En nuestro caso, las radiografías iniciales no presentaron alteraciones. Al persistir el cuadro, se realizó una ecografía y nuevas radiografías que evidenciaban lesiones en la cortical diafisaria del fémur derecho. Se complementó el estudio con RM para distinguir un proceso infeccioso de un tumor óseo. En ella se observó un extenso edema óseo medular reactivo, reacción periosteal y edema-hiperemia de planos musculares vecinos, sugerentes de un proceso infeccioso.

El AB clásico, descrito por primera vez por Sir Benjamin Brodie, corresponde a una lesión lítica metafisaria y esclerosis circundante bien delimitada. Actualmente la clasificación de Gledhill modificada por Roberts et al.¹⁶, permite la caracterización de los hallazgos radiológicos de las lesiones basado en su localización, morfología y similitud con neoplasias. En base a esta clasificación y las características radiográficas de neoplasias malignas o benignas, se pueden plantear posibles diagnósticos diferenciales en función de la edad del paciente, clínica y localización. Algunas neoplasias benignas serían el osteoma osteoide, granuloma eosinófilo y quiste óseo solitario. Mientras que el sarcoma de Ewing y metástasis son algunas de las neoplasias malignas^{12,16}.

Según la clasificación de Roberts et al, las lesiones Tipo III y Tipo IV son diafisarias. Pueden presentar reacción periosteal con una sola capa o multilaminada, con o sin destrucción ósea. Además, se puede observar una inflamación de los tejidos blandos que recubren la lesión¹⁶. El caso clínico corresponde a una lesión tipo III cortical proximal de fémur con reacción periosteal.

En las imágenes de RM T1-W el signo de penumbra ayuda a excluir la presencia de un tumor y de esta manera, apoyar el diagnóstico de osteomielitis suba-

guda. En ellas se observa una capa gruesa de tejido de granulación altamente vascularizado. Es una zona periférica discreta, con una intensidad de señal marginalmente mayor que la cavidad del absceso y del edema medular circundante, y de menor intensidad de señal que la médula ósea^{13,17}.

El tratamiento de la OM hematogena subaguda es médico-quirúrgico. Teniendo en consideración el bajo rendimiento de los cultivos, la mayoría de las veces debemos iniciar un tratamiento ATB empírico, basado en la distribución de los gérmenes según edad y factores de riesgo. El tratamiento empírico debe incluir siempre cobertura de *Staphylococcus aureus*, si se logra identificar el agente, el tratamiento debe ajustarse según sensibilidad.

El tratamiento consiste fundamentalmente en un régimen secuencial de ATB endovenosos y luego orales. Actualmente la respuesta clínica y de laboratorio (niveles de proteína C reactiva), son usados para decidir el paso a ATB orales. La duración total del tratamiento no debe ser menor a las 6 semanas¹⁰.

El rol primario de la cirugía es drenar colecciones de material purulento, con lo cual se logra mejorar el ambiente local para permitir la llegada de ATB. Si el hueso no se regenera, puede generarse un defecto permanente. La cirugía también permite remover restos necróticos y así evita la evolución a la cronicidad. Básicamente consiste en incisión periosteal y remoción de todo el exudado y contenido necrótico y en defectos grandes se puede introducir perlas de cemento con antibiótico. Puede ser necesario repetir aseos quirúrgicos, según la evolución del paciente. Una vez controlada la infección algunos autores recomiendan la introducción de injerto óseo en el defecto¹⁸.

Realizando un adecuado tratamiento médico quirúrgico, se reportan tasas de éxito del 95 al 98% de los casos^{10,18}. En nuestro caso, se realizó aseo quirúrgico y tratamiento antibiótico endovenoso por 14 días, con buena respuesta clínica. Se continuó tratamiento oral antibiótico durante 2 meses, obteniendo una respuesta clínica exitosa.

Conclusión

La historia clínica, examen físico, parámetros inflamatorios y estudios de imágenes NO son suficientes para un diagnóstico de certeza del AB. El clínico no especialista debe tener un alto índice de sospecha de esta patología como posible diagnóstico diferencial en pacientes que persisten con dolor y presentan una alteración radiológica, incluso ante la ausencia de otros síntomas y parámetros inflamatorios normales. Es importante realizar una biopsia ósea para descartar patologías tumorales.

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. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular Infections in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(3):557-74.
2. Jaramillo D, Dormans JP, Delgado J, Laor T, St Geme JW. Hematogenous osteomyelitis in infants and Children: Imaging of a Changing Disease. *Radiology.* 2017;283(3):629-43.
3. Hourston GJM, Kankam HKN, Mitchell PD, Latimer MD. Brodie abscess of the femoral capital epiphysis in a 2-year-old child caused by *Kingella kingae*. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:3-5.
4. Blyth MJG, Kincaid R, Craigen MAC, Bennet GC. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Jt Surg Ser B.* 2001;83(1):99-102.
5. Spyropoulou V, Dhouib Chargui A, Merlini L, et al. Primary subacute hematogenous osteomyelitis in children: a clearer bacteriological etiology. *J Child Orthop.* 2016;10(3):241-6.
6. Shih HN, Shih LY, Wong YC. Diagnosis and treatment of subacute osteomyelitis. *J Trauma.* 2005;58(1):83-7.
7. Qi R, Colmegna I. Brodie abscess. *CMAJ.* 2017;189(3):E117.
8. Ruttan TK, Higginbotham E, Higginbotham N, Allen CH, Hauger S. Invasive *Kingella kingae* resulting in a brodie abscess. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(2):e14-6.
9. Mehdinasab SA, Sarafan N, Najafzadeh-Khooei A. Primary subacute osteomyelitis of the greater trochanter. *Arch Iran Med.* 2007;10(1):104-6.
10. van der Naald N, Smeeing DPJ, Houwert RM, Hietbrink F, Govaert GAM, van der Velde D. Brodie's Abscess: A Systematic Review of Reported Cases. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(1):33-9.
11. González-López JL, Soletto-Martín FJ, Cubillo-Martín A, et al. Subacute osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop Part B.* 2001;10(2):101-4.
12. Gledhill RB. Subacute osteomyelitis in children. *Clin Orthop Relat Res.* 1973;No. 96:57-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4749831>.
13. Shimose S, Sugita T, Kubo T, Matsuo T, Nobuto H, Ochi M. Differential diagnosis between osteomyelitis and bone tumors. *Acta radiol.* 2008;49(8):928-33.
14. Stephens MM, MacAuley P. Brodie's abscess. A long-term review. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(234):211-6.
15. Agrawal P, Sobti A. A Brodie's Abscess of Femoral Neck Mimicking Osteoid Osteoma: Diagnostic Approach and Management Strategy. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(1):81-4.
16. Roberts JM, Drummond DS, Breed AL, Chesney J. Subacute hematogenous osteomyelitis in children: A retrospective study. *J Pediatr Orthop.* 1983;2(3):249-54.
17. Grey AC, Davies AM, Mangham DC, Grimer RJ, Ritchie DA. The 'penumbra sign' on T1-weighted MR imaging in subacute osteomyelitis: Frequency, cause and significance. *Clin Radiol.* 1998;53(8):587-92.
18. Olasinde AA, Oluwadiya KSAO. Treatment of Brodie's abscess: excellent results from curettage, bone grafting and antibiotics. *Singapore Med J.* 2011;52(6):436.

Craneosinostosis, una perspectiva pediátrica

Craniosynostosis, a pediatric perspective

José Pablo Fernández V.^a, Gabriela Chica H.^b, Andrés Goycoolea R.^c

^aServicio de Neurocirugía Infantil, Instituto de Neurocirugía Asenjo. Santiago, Chile.

^bPrograma de Título de Especialidad en Neurocirugía, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^cServicio de Neurocirugía Infantil, Instituto de Neurocirugía Asenjo. Santiago, Chile.

Recibido: 23 de octubre de 2019; Aceptado: 19 de mayo de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Es una patología poco frecuente, que requiere un alto nivel de sospecha para su derivación precoz. La forma del cráneo debe ser evaluada por el pediatra en cada control sano, evaluando dirigidamente la forma.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describe las características fisiopatológicas de esta enfermedad, su clasificación y entrega recomendaciones sobre cuando derivar.

Resumen

La craneosinostosis se define como el cierre prematuro de una o más suturas del cráneo, que se manifiesta por una forma anormal de la cabeza. Es una condición infrecuente, pero requiere ser reconocida y derivada oportunamente a Neurocirugía para prevenir complicaciones. El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas y genéticas más frecuentes de esta patología, su clasificación de acuerdo a la forma del cráneo y los signos más característicos para lograr reconocerla oportunamente. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en bases de datos Pubmed, Scielo y EMBASE con las palabras craneosinostosis, plagio, escafo y braquicefalia. Se seleccionaron artículos en español e inglés que describieran las características de la patología y su manejo, optando por revisiones sistemáticas o recomendaciones de sociedades científicas cuando estuvieran disponibles. La craneosinostosis puede presentarse en forma aislada o asociada a otras deformidades. Su clasificación depende de la(s) sutura(s) afectada(s), lo que lleva a la forma característica del cráneo y de la presencia de otras malformaciones. Suele diagnosticarse y derivarse de forma tardía, lo que se asocia a complicaciones como hipertensión endocraneana y alteración del desarrollo encefálico. La cirugía precoz tiene menor comorbilidad y mejores resultados estético. En conclusión, la forma anormal del cráneo debe hacer sospechar la presencia de craneosinostosis, aunque se presente en forma aislada. El manejo quirúrgico antes del año de vida se asocia a mejor pronóstico.

Palabras clave:

Craneosinostosis;
Plagiocefalia;
Escafocefalia;
Braquicefalia

Correspondencia:
José Pablo Fernández V.
jose.pablo.fernandez@redsalud.gov.cl

Abstract

Craniosynostosis is defined as the premature fusion of one or more skull sutures, characterized by an abnormal shape of the head. It is a rare condition but should be recognized and timely referred to Neurosurgery in order to prevent complications. The objective of this review is to describe the most frequent clinical and genetic characteristics of this pathology, its classification according to the shape of the skull, and the most characteristic signs to achieve timely recognition. A search for scientific articles in Pubmed, Scielo, and EMBASE databases was performed using the terms craniosynostosis, plagiocephaly, scaphocephaly, and brachycephaly. We selected articles in Spanish and English that described the characteristics of the pathology and about its management, choosing systematic reviews or recommendations from scientific societies when available. Craniosynostosis may occur in isolation or associated with other deformities. Its classification depends on the affected suture(s), leading to the characteristic shape of the skull and the presence of other malformations. This condition is usually diagnosed and referred late, which is associated with complications such as intracranial hypertension and impaired brain development. Early surgery has less comorbidity and better esthetic results. In conclusion, the abnormal shape of the skull must raise the suspicion of craniosynostosis, even if it occurs in isolation. Surgical management before one year of life is associated with a better prognosis.

Keywords:

Craniosynostosis;
Plagiocephaly;
Scaphocephaly;
Brachycephaly

Introducción

La craneosinostosis corresponde al cierre prematuro de 1 o más suturas craneales¹. El término craneosinostosis, aunque utilizado como sinónimo en ocasiones, se refiere al conflicto de espacio que puede ser secundario a una craneosinostosis². Se estima una frecuencia de 1 cada 2000-2500 RNV³, siendo más frecuente en hombres. Lamentablemente no se cuentan con datos nacionales, pero en el Instituto de Neurocirugía, centro de referencia de esta patología en el sistema público, se operaron 52 casos el año 2018 (información no publicada).

Las suturas craneales separan las placas óseas del cráneo y permiten el rápido crecimiento de este en los primeros 2 años de vida, el que es secundario al crecimiento del cerebro. La fusión prematura de las suturas craneales, impide el crecimiento normal del cráneo, produciéndose las malformaciones anatómicas características de una craneosinostosis⁴.

Existen diversas formas de clasificar las craneosinostosis: por la forma que adquiere el cráneo (ver más adelante), si existe solo una sutura afectada o varias (simples *vs* complejas), cuando se asocia a otra malformación identificable (síndromática *vs* no síndromática), y si se logra identificar una causa subyacente (primaria *vs* secundaria).

Existen algunos factores relacionados con mayor riesgo de presentar craneosinostosis no síndromáticas (o esporádicas). En un estudio reciente, se encontró que las gestaciones múltiples, cesárea, presentación en podálica, diabetes gestacional y oligohidramnios se asocian a craneosinostosis⁵.

Se realizó una búsqueda de bibliografía en las plataformas Pubmed, Scielo y EMBASE, usando los conceptos “craneosinostosis”, “plagiocefalia”, “escafocefalia”, “braquicefalia”, seleccionando los artículos en español e inglés sobre fisiopatología y genética, clasificación, diagnóstico y derivación; optando por revisiones sistemáticas o recomendaciones de sociedades científicas cuando estuvieran disponible. Estos fueron revisados por los 3 autores que participaron en el texto. En cuando se requirió, se realizó una nueva búsqueda para responder preguntas específicas. El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas y genéticas más frecuentes de esta patología, su calcificación y los signos más característicos para lograr reconocerla oportunamente, de manera de facilitar el diagnóstico precoz y la derivación oportuna a Neurocirugía.

Fisiopatología y genética

Las suturas son articulaciones tipo sinartrosis⁶. El adulto posee 16 suturas: 4 impares (metópica, sagital, coronal y lambdoidea) y 6 pareadas (escamosa, esfeno-frontal, esfeno-escamosa, esfeno-parietal, parietomastoidea y occipito-mastoidea). Están formadas por tejido fibroso que, por un lado, evitan la separación excesiva de los huesos y por otro lado permiten el aumento de tamaño del cráneo⁷. El desarrollo del cerebro actúa como motor del crecimiento del cráneo.

Al cerrarse prematuramente una sutura, la expansión del cráneo se restringe en el eje perpendicular a la sutura, provocando un crecimiento compensatorio en dirección paralela a la sutura. Esto se conoce como

Ley de Virshov y permite predecir la forma del cráneo. Además, existen otros 4 principios que explican los patrones de forma del cráneo⁸:

- 1) Los huesos de la bóveda craneal adyacentes a la sutura sinostótica actúan como una placa ósea única, con un potencial de crecimiento reducido.
- 2) Se produce un depósito óseo asimétrico en las suturas de bóveda craneal y a lo largo del perímetro de la placa ósea. La deposición ósea es mayor en la periferia, al margen de la placa del hueso fusionado.
- 3) Debido a la restricción del crecimiento de la bóveda craneal, existe un crecimiento compensatorio que ocurre simétricamente en las suturas que están “en línea” con la sutura sinostótica. Por ej. En una la plagiocefalia anterior derecha, existe un crecimiento compensatorio en el hueso y la sutura craneal contralateral.
- 4) El mayor grado de crecimiento compensatorio se produce en las suturas más cercanas a la sutura fusionada, y en menor grado se produce en las suturas alejadas de la sutura afectada.

En las craneosinostosis sindromáticas (que se asocian a otras malformaciones), se pueden identificar mutaciones genéticas hasta en un 30% de los casos⁹. En los pacientes en que la craneosinostosis es la única malformación identificada, estas mutaciones solo se identifican 2-5% de las veces¹⁰. Los genes más frecuentemente mutados son el Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR1, 2 y 3) y el gen humano homólogo de *Drosophila* TWIST1¹¹. Estas mutaciones pueden encontrarse en familiares sanos, lo que muestra que no es el único factor causal y que existe penetrancia incompleta.

La sinostosis coronal (uni o bilateral) es la que más frecuentemente se asocia a una alteración genética. Hasta en un 30% de los casos se encuentra una sustitución de Prolina por Arginina (Pro250arg) en el FGFR3¹². Esta mutación puntual determina el síndrome de Muenke, incluso en ausencia de otras malformaciones¹³.

Otras mutaciones menos frecuentes son: variantes del Receptor del Factor de Crecimiento similares a la Insulina 1 (IGF1R), el factor de transcripción RUNX2, TCF12 (el cual se encuentra en craneosinostosis no sindromáticas) y la mutación SMAD6, que se relaciona a sinostosis metópicas y sagitales¹⁴.

Clasificación según forma del cráneo

Las craneosinostosis se clasifican fenotípicamente según la forma que adquiere la cabeza al deformarse.

El cierre de la sutura sagital, provoca una cabeza

que es larga en su eje anteroposterior, pero angosta en su eje lateral. Además puede presentar una prominencia en la frente o el occipucio. La fontanela anterior puede estar abierta o cerrada. Esta deformación se denomina escafocefalia (figura 1).

La craneosinostosis de ambas suturas coronales lleva a un cráneo corto (anteroposterior) y ancho (lateral), con la fontanela anterior abierta o cerrada. Esta forma se denomina braquicefalia (figura 2). Su diagnóstico debe llevar a la búsqueda de otras malformaciones. A su vez, el cierre de solo una de las suturas coronales, causa aplanamiento de la frente del mismo lado, con elevación del hueso esfenoideas y el techo de la órbita. Habitualmente la fontanela anterior, que puede estar abierta, se desplaza contralateral a la sutura cerrada. Este tipo de malformación se denomina plagiocefalia anterior. La plagiocefalia posterior es poco frecuente, ocurre con el cierre precoz de una de las suturas lambdoideas, provocando aplanamiento occipital ipsilateral, el pabellón auricular del mismo lado es desplazado hacia posterior y hacia abajo.

El cierre de la sutura metópica, provoca una frente en quilla, con una forma triangular de la cabeza. Esta malformación se denomina trigonocefalia (figura 3). Debe diferenciarse del reborde o cresta metópica, proceso fisiológico que no se asocia a malformación del cráneo.

Craneosinostosis sindromáticas

Entre un 10% a 20% de los casos de craneosinostosis se asocian a alteración de otros órganos (craneosinostosis sindromáticas): malformación de manos y pies, cardíacas, retraso del desarrollo, entre otras, y habitualmente a más de una sutura afectada^{15,16}. Existen más de 150 síndromes descritos que se asocian a craneosinostosis, siendo los más frecuentes y estudiados los mostrados en la tabla 1¹⁷.

Cuando existe compromiso de más de una sutura, existe mayor riesgo de complicaciones, como hipertensión endocraneana, compromiso visual y auditivo, malformación de Chiari e hidrocefalia. Habitualmente requieren varias cirugías para la corrección del defecto óseo¹⁸.

Debe sospecharse en craneosinostosis complejas (más de una sutura afectada) o en asociación a otras malformaciones y deben ser evaluados precozmente por un equipo con experiencia en su manejo.

Secuelas neurológicas y neurodesarrollo

Se tiene claridad respecto a que en todas las craneosinostosis, inclusive en las que solo hay una sutura



Figura 1. Escafocefalia. Imagen de paciente con escafocefalia previo a la cirugía. Destaca aumento del eje antero-posterior.



Figura 2. Braquicefalia: Paciente con braquicefalia previo a la cirugía. Destaca eje antero-posterior corto y eje lateral ancho.

afectada, ocurre un retraso del desarrollo intelectual y motor^{19,20}, pero existe controversia respecto a si esta se recupera después de la cirugía²⁰⁻²⁴ incluso si se realiza a una edad precoz^{25,26}. Solo existe evidencia poco concluyente que resolución temprana en sinostosis sagital mejora el neurodesarrollo²⁷.

Algunos estudios con imágenes muestran que existe una compresión del tejido cortical y/o subcortical de la región adyacente a la sutura afectada²⁸, anomalías del espacio subaracnoideo y compresión del sistema vestibular²⁹. Se plantea además una hipovascularización de la región próxima a la sutura afectada, lo que provoca una hipoplasia del tejido cerebral subyacente³⁰.

La hipertensión endocraneana es frecuente y una complicación esperada en las craneosinostosis sindromáticas (hasta un 60%)³¹, en los pacientes con solo una sutura afectada, puede variar entre 4 a 20%³². El trata-



Figura 3. Trigonocefalia paciente con trigonocefalia previo a la cirugía (acostado en pabellón). Destaca forma anormal, con frente en quilla y cráneo de forma triangular.

Tabla 1. Comparación craneosinostosis sindromáticas, genes relaciones y las características clínicas. Adaptado de¹⁷

Síndrome	Genes relacionados	Características clínicas
Apert	FGFR2	Sindactilia de manos y pies, arco del paladar elevado, retraso del DSM
Crouzon	FGFR2	Pies y manos normales, DSM normal, exoftalmos
Pfeiffer	FGFR2 y FGFR1	Dedos de manos y pies anchos. Malformaciones cardíacas
Saethre-Chotzen	TWIST1	Puente nasal prominente, clinodactilia, línea de implantación baja del cabello. Problemas cardíacos
Muenke	FGFR3	Retraso DSM, sordera, falange media con forma de dedal

miento y prevención de esta es uno de los objetivos de la cirugía, junto con la mejoría estética.

Plagiocefalia postural y diferenciar de craneosinostosis

En el año 1992 la Asociación Americana de Pediatría (AAP) realizó una campaña de divulgación conocida como “*Back to Sleep*” que recomienda que los lactantes duerman en decúbito supino con el fin de disminuir el síndrome de muerte súbita. Tras esta recomendación, disminuyeron en un 40% en número de casos de muerte súbita³³. Como consecuencia de esta campaña se incrementó de forma dramática el número de deformidades posturales craneales, convirtiéndose en la causa más frecuente de consulta en neurocirugía pediátrica de algunos centros, con una prevalencia de hasta 13% en niños sanos³⁴. La plagiocefalia posterior (cierre precoz de una sutura lambdoidea) es mucho menos frecuente que la deformidad posicional³⁵.

Otras causas de plagiocefalias posturales, sin compromiso de suturas, pueden ser: conflicto de espacio intrauterino (embarazos múltiples, oligohidroamnios) o posiciones fijas en la cuna (tortícolis congénita, patología perinatal que condiciona hipomovilidad), entre otras³⁶.

Dentro del control sano es relevante que el médico examine la forma de la cabeza, vista por ambos lados, desde atrás y desde superior. La plagiocefalia postural es adquirida, es decir, no está presente al nacimiento; no se asocia a otras deformidades del cráneo, rostro o extremidades, y tienden a mejorar con el tiempo³⁷. Los casos más severos o que no mejoran espontáneamente, podrían beneficiarse del uso de cascos de remodelación³⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de craneosinostosis habitualmente es clínico. Se debe preguntar por factores de riesgo, tales como embarazos múltiples, oligohidroamnios y diabetes gestacional. Además, en cada control sano, el médico debe examinar la forma de la cabeza, vista por ambos lados, desde atrás y desde superior, buscando asimetrías, aplanamiento de alguna región o deformidad facial. En la vista apical del cráneo, en un paciente con plagiocefalia postural, puede verse aplanamiento del lado afectado, con el pabellón auricular y el pómulo ipsilateral adelantados. Esto provoca la forma de un paralelogramo³⁷. En cambio, en el cierre precoz de la sutura coronal, se produce aplanamiento de la región occipital y frontal del lado afectado, dando una forma trapezoidal. En el cierre de la sutura

lambdoidea puede deformarse la cabeza como paralelogramo, pero el pabellón auricular estará desplazado hacia atrás y abajo³⁹.

Se debe palpar buscando simetría de las suturas y la forma del bregma. El cierre precoz de la fontanela anterior es un signo poco sensible de craneosinostosis, siendo más relevante la asimetría del cráneo. El cierre de una única sutura no afecta la circunferencia craneana precozmente, por lo que una circunferencia de cráneo normal no descarta el diagnóstico.

Si el pediatra sospecha una plagiocefalia postural (una asimetría que no estaba presente al nacimiento, en zona de apoyo) puede solicitar una radiografía de cráneo (anteroposterior, lateral de ambos lados y Townes) para evaluar la presencia de suturas⁴⁰. Si se observan todas las suturas, es posible indicar cambios en la posición de la cabeza al dormir y pasar algún tiempo apoyados en el abdomen (estando despierto y observado) y control clínico posterior. En caso de asimetría craneal presente desde el nacimiento o que va progresando, o una radiografía no concluyente, debe derivarse precozmente a un centro que cuente con neurocirugía. El TC de cráneo es el Gold Standard para el diagnóstico y planificación de la cirugía. Existen algunos estudios que avalan la ecografía de suturas⁴¹, pero estos autores no la recomiendan, por ser operador dependiente y con baja sensibilidad, lo que podría retrasar el diagnóstico y resolución quirúrgica.

Manejo quirúrgico

Investigaciones recientes han demostrado que el tratamiento quirúrgico de la craneosinostosis resulta en mejoría, no solo la patología de la bóveda craneal, sino también en las anomalías de la base del cráneo e incluso las deformidades faciales que se desarrollan de forma secundaria a las restricciones del crecimiento por la sutura sinostótica⁴².

Las indicaciones principales para el tratamiento quirúrgico de la craneosinostosis son: evitar el aumento de la presión intracraneal y solucionar la forma anormal del cráneo. El hecho de mejorar el volumen craneal previene las secuelas del aumento de la PIC, como los trastornos en el desarrollo neurológico, la discapacidad intelectual, y el compromiso visual⁴³.

Las técnicas quirúrgicas se pueden dividir en dos grandes grupos:

- Las técnicas osteoclásticas (suturectomía): se refiere a la resección de la sutura sinostótica, puede realizarse en forma convencional o asistida por endoscopia. La suturectomía asociada al uso de dispositivos de distracción ósea y cascos que apoyan la remodelación del cráneo y permite que el cerebro en desarrollo y en expansión cambie la forma

del cráneo. Estas técnicas se basan en la capacidad de autocorrección del cráneo y el encéfalo, y eliminan el impulso (sinostosis) adverso a la dirección de crecimiento del cráneo.

- Las técnicas de remodelación (por ej. avance fronto-orbitario), por otro lado, intentan obtener la forma deseada del cráneo mediante una reconstrucción completa. Necesitan habitualmente de varias intervenciones quirúrgicas, según el tipo de paciente y requieren un equipo de cirugía craneofacial con experiencia⁴⁴.

La técnica de reconstrucción quirúrgica debe adaptarse al tipo de sinostosis y la edad del paciente. La remodelación en un niño menor de 1 año se logra más fácilmente sin una alteración ósea significativa que en un niño mayor. La calidad de los huesos de la bóveda craneal difiere según la edad del niño. En general, los niños de menos de 6 meses tienen huesos que están mucho menos mineralizados y, por lo tanto, menos quebradizos. Esto provee una plasticidad adicional que permite un contorneado más fácil de los huesos⁴⁵.

La cirugía precoz (idealmente antes del 1 año de vida) previene la aparición de hipertensión endocraneana, permite realizar procedimientos menos invasivos y suele tener mejor pronóstico estético que la cirugía tardía⁴⁶⁻⁴⁸.

Con respecto a las complicaciones, en la craneosinostosis no sindromática la incidencia de infección postoperatoria es bastante baja, que varían entre el 2,5% hasta el 6,5%⁴⁹. En las craneosinostosis sindromáticas, la incidencia de 3,2% a 10,4% en los casos complejos⁵⁰. Entre los factores influyentes para infecciones de la herida quirúrgica destacan la duración de la cirugía, la edad del paciente, la combinación de intervención intracraneal y extracraneal, y número de

cirujanos presentes operando. La mortalidad es muy baja para todos los procedimientos, del 0% al 1%⁵¹.

Conclusión y recomendaciones

La craneosinostosis es una patología poco frecuente, que debe sospecharse cuando se observa una alteración en la forma del cráneo. En ocasiones se asocia a otras malformaciones, sobre todo en las craneosinostosis complejas. Puede asociarse a compromiso neurológico, retraso del desarrollo, hipertensión endocraneana y alteraciones de la vía visual. La derivación precoz (idealmente antes de los 6 meses) permite realizar una cirugía temprana, menos invasiva y con menor morbilidad, disminuyendo las complicaciones estéticas y neurológicas.

Por lo tanto, como autores recomendamos derivar precozmente a Neurocirugía a los lactantes con asimetría craneana presente desde el nacimiento y/o que va aumentando en el tiempo. Al contrario, la asimetría de cráneo adquirida (no presente al nacimiento), en zona de apoyo, sin otras malformaciones faciales o en extremidades y que va mejorando con el tiempo, puede solicitarse radiografía de cráneo y control clínico posterior.

Una fontanela anterior no palpable, sin retraso del desarrollo psicomotor, sin alteración del perímetro craneano, en un cráneo simétrico, es poco sugerente de craneosinostosis. Una fontanela anterior abierta y una circunferencia de cráneo normal, no descarta el cierre precoz de una sutura en un paciente con asimetría craneal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Governale LS. Craniosynostosis. *Pediatr Neurol* 2015;53:394-401. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.006>.
2. Zuleta F. A. Craneosinostosis: Visión del neurocirujano. *Rev Chil Pediatr* 2002;73:506-7. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062002000500011>.
3. Rocco FD, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:21-5. <https://doi.org/10.3171/2009.3.PEDS08355>.
4. Abd-El-Barr MM. Molecular Genetics and Principles of Craniosynostosis. En Youmans and Winn ed. *Neurol. Surg.* 7th ed., Elsevier; n.d., p. 1550-1555.
5. Sergesketter AR, Elsamadicy AA, Lubkin DT, Krucoff KB, Krucoff MO, Muh CR. Characterization of Perinatal Risk Factors and Complications Associated with Nonsyndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2018;34-8. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004997>.
6. Di Ieva A, Bruner E, Davidson J, et al. Cranial sutures: a multidisciplinary review. *Childs Nerv Syst* 2013;29:893-905. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2061-4>.
7. Raam MS, Solomon BD, Shalev SA, Muenke M. Holoprosencephaly and craniosynostosis: A report of two siblings and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:176-82. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30234>.
8. Lin KY, Persing JA. Molecular Genetics and Principles of Craniosynostosis. En Youmans and Winn ed. *Neurol. Surg.* 7th ed., Elsevier; n.d., p. 1556-69.
9. Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA. Clinical genetics of craniosynostosis. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:622-8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000542>.
10. Wilkie AOM, Byren JC, Hurst JA, et al. Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics* 2010;126:e391-400. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3491>.
11. Lattanzi W, Bukvic N, Barba M, et al. Genetic basis of single-suture synostoses: genes, chromosomes and clinical implications. *Childs Nerv Syst* 2012;28:1301-10. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1781-1>.

12. Moloney DM, Wall SA, Ashworth GJ, et al. Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. *Lancet* 1997;349:1059-62. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09082-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09082-4).
13. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60:555-64.
14. Sharma VP, Fenwick AL, Brockop MS, et al. Mutations in TCF12, encoding a basic helix-loop-helix partner of TWIST1, are a frequent cause of coronal craniosynostosis. *Nat Genet* 2013;45:304-7. <https://doi.org/10.1038/ng.2531>.
15. Armand T, Schaefer E, Di Rocco F, Ederly P, Collet C, Rossi M. Genetic bases of craniosynostoses: An update. *Neurochirurgie* 2019;65:196-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.10.003>.
16. Wang JC, Nagy L, Demke JC. Syndromic Craniosynostosis. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2016;24:531-43. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.008>.
17. Sawh-Martínez R, Steinbacher DM. Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg* 2019;46:141-55. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.009>.
18. Nagy L, Demke JC. Craniofacial anomalies. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2014;22:523-48. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2014.08.002>.
19. Speltz ML, Collett BR, Wallace ER, et al. Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics* 2015;135:e615-623. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1634>.
20. Da Costa AC, Walters I, Savarirayan R, Anderson VA, Wrennall JA, Meara JG. Intellectual outcomes in children and adolescents with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:175-81; discussion 182-183. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000221009.93022.50>.
21. Cohen SR, Cho DC, Nichols SL, Simms C, Cross KP, Burstein FD. American society of maxillofacial surgeons outcome study: preoperative and postoperative neurodevelopmental findings in single-suture craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:841-7. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000132854.14237.a8>.
22. Nejad EA, Nikoobakhat M. Post-operative neurodevelopmental findings in syndromic craniosynostosis. *Iran J Child Neurol* 2010;3:45-50. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v3i4.1537>.
23. Speltz ML, Kapp-Simon K, Collett B, et al. Neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: presurgery comparisons with case-matched controls. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1874-81. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000259184.88265.3f>.
24. Da Costa AC, Anderson VA, Savarirayan R, et al. Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy. *Childs Nerv Syst* 2012;28:869-77. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1660-1>.
25. Starr JR, Kapp-Simon KA, Cloonan YK, et al. Presurgical and postsurgical assessment of the neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: comparison with controls. *J Neurosurg* 2007;107:103-10. <https://doi.org/10.3171/PED-07/08/103>.
26. Toth K, Collett B, Kapp-Simon KA, et al. Memory and response inhibition in young children with single-suture craniosynostosis. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc* 2008;14:339-52. <https://doi.org/10.1080/09297040701594888>.
27. Mandela R, Bellew M, Chumas P, Nash H. Impact of surgery timing for craniosynostosis on neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23:442-54. <https://doi.org/10.3171/2018.10.PEDS18536>.
28. Magge KT, Magge SN, Keating RF, et al. Incidental findings on preoperative computed tomography for nonsyndromic single suture craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2014;25:1327-30. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000797>.
29. Carmel PW, Luken MG, Ascherl GF. Craniosynostosis: computed tomographic evaluation of skull base and calvarial deformities and associated intracranial changes. *Neurosurgery* 1981;9:366-72.
30. Cohen SR, Persing JA. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc* 1998;35:194-6. https://doi.org/10.1597/1545-1569_1998_035_0194_ipissc_2.3.co_2.
31. Lumenta CB, Di Rocco C, Haase J, Mooij JJA eds: *Neurosurgery*. En Kehr PH, Kaech D. ed: *European manual of medicine*: vol. 23. 2013.
32. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, Di Rocco C. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2005;21:913-21. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-1117-x>.
33. Positioning and sudden infant death syndrome (SIDS): update. American Academy of Pediatrics Task Force on Infant Positioning and SIDS. *Pediatrics* 1996;98:1216-8.
34. Littlefield TR, Saba NM, Kelly KM. On the current incidence of deformational plagiocephaly: an estimation based on prospective registration at a single center. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:301-4. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2004.10.003>.
35. Davis BE, Moon RY, Sachs HC, Ottolini MC. Effects of sleep position on infant motor development. *Pediatrics* 1998;102:1135-40. <https://doi.org/10.1542/peds.102.5.1135>.
36. Rekeate HL. Occipital plagiocephaly: a critical review of the literature. *J Neurosurg* 1998;89:24-30. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.1.0024>.
37. Laughlin J, Luerssen TG, Dias MS, Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Neurological Surgery. Prevention and management of positional skull deformities in infants. *Pediatrics* 2011;128:1236-41. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2220>.
38. Dec W, Warren SM. Current Concepts in Deformational Plagiocephaly: J Craniofac Surg 2011;22:6-8. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182074e04>.
39. Levi B, Wan DC, Longaker MT, Habal MB. Deformational Plagiocephaly: A Look Into the Future. *J Craniofac Surg* 2011;22:3-5. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181fb7ee5>.
40. Mazzola C, Baird LC, Bauer DF, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Diagnosis of Patients With Positional Plagiocephaly: The Role of Imaging. *Neurosurgery* 2016;79:E625-6. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001427>.
41. Rozovsky K, Udjus K, Wilson N, Barrowman NJ, Simanovsky N, Miller E. Cranial Ultrasound as a First-Line Imaging Examination for Craniosynostosis. *Pediatrics* 2016;137:e20152230. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2230>.
42. Di Rocco F, Renier D, Marchac D. Syndromic Craniosynostosis. En Youmans and Winn de. *Neurol. Surg.* 7th ed., Elsevier; n.d., p. 15561569.
43. Christian EA, Imahiyero TA, Nallapa S, Urata M, McComb JG, Krieger MD. Intracranial hypertension after surgical correction for craniosynostosis: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2015;38:E6. <https://doi.org/10.3171/2015.2.FOCUS14853>.
44. Rivero-Garvía M. Craneosinostosis complejas. En *Orduna Martínez J, López Pison J. ed. Neurocirugía pediátrica: fundamentos de patología neuroquirúrgica para pediatras*. Madrid: Ergon; 2017.
45. Jiménez DF, McGinity MJ, Barone CM. Endoscopy-assisted early correction of

- single-suture metopic craniosynostosis: a 19-year experience. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23:61-74. <https://doi.org/10.3171/2018.6.PEDS1749>.
46. Taylor JA, Maugans TA. Comparison of spring-mediated cranioplasty to minimally invasive strip craniectomy and barrel staving for early treatment of sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2011;22:1225-9. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31821c0f10>.
47. Rottgers SA, Kim PD, Kumar AR, Cray JJ, Losee JE, Pollack IF. Cranial vault remodeling for sagittal craniosynostosis in older children. *Neurosurg Focus* 2011;31:E3. <https://doi.org/10.3171/2011.5.FOCUS1196>.
48. Jiménez DF, Barone CM. Endoscopic technique for sagittal synostosis. *Childs Nerv Syst* 2012;28:1333-9. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1768-y>.
49. Shastin D, Peacock S, Guruswamy V, et al. A proposal for a new classification of complications in craniosynostosis surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2017;19:675-83. <https://doi.org/10.3171/2017.1.PEDS16343>.
50. Rottgers SA, Lohani S, Proctor MR. Outcomes of endoscopic suturectomy with postoperative helmet therapy in bilateral coronal craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18:281-6. <https://doi.org/10.3171/2016.2.PEDS15693>.
51. Mathijssen IMJ. Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015;26:1735-807. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002016>.

El niño con estridor persistente

The child with persistent stridor

Andrés Alvo^a

^aOtorrinolaringólogo, Clínica Alemana de Santiago. Hospital de Niños Roberto del Río. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 17 de marzo de 2020; Aceptado: 4 de julio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Existen distintas patologías de la vía aérea laringotraqueal pediátrica que cursan con estridor y dificultad respiratoria, que determinan una estrechez luminal o bien un colapso dinámico de sus estructuras. De la indicación clásica de traqueostomía y de grandes cirugías abiertas se ha ido pasando a técnicas endoscópicas menos invasivas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En los últimos años, han aparecido nuevos conceptos respecto al manejo del estridor pediátrico. Esta revisión no sólo describe las técnicas más actuales, si no que profundiza en diagnósticos menos conocidos, resumiendo el estado del arte en el diagnóstico y manejo del estridor pediátrico persistente.

Resumen

El estridor es un ruido respiratorio anormal generado por obstrucción o colapso de la vía aérea laringotraqueal, de manera aguda o de evolución crónica. Existen distintas causas tanto congénitas como adquiridas capaces de producir dificultad respiratoria, que puede llegar a ser grave y con potencial riesgo vital. El diagnóstico clínico del paciente con estridor persistente debe ser complementado con un estudio endoscópico de la vía aérea y en ocasiones con imágenes, para intentar determinar el o los sitios comprometidos y posibles malformaciones asociadas. La indicación de tratamiento debe ser individualizada, considerando el estado general del paciente, las etiologías responsables, el impacto sobre la respiración y la deglución, el pronóstico y la capacidad técnica del equipo tratante, entre otras. Las alternativas pueden incluir observación, medidas no farmacológicas, medicamentos locales o sistémicos, procedimientos endoscópicos, cirugías abiertas, o bien la instalación de una traqueostomía de manera temporal o como manejo definitivo. El objetivo de esta revisión es entregar un adecuado conocimiento de la fisiopatología y la etiopatogenia del estridor pediátrico persistente, fundamental para el correcto manejo de estos pacientes complejos, que debiera realizarse idealmente en un contexto multidisciplinario.

Palabras clave:

Estridor;
Vía Aérea Pediátrica;
Laringomalacia;
Parálisis Cordal;
Estenosis Subglótica

Correspondencia:
Andrés Alvo
andresalvo@gmail.com

Abstract

Stridor is an abnormal respiratory sound caused by obstruction or collapse of the laryngotracheal airway, either acutely or chronically. There are different causes, both congenital and acquired, that can produce shortness of breath which may be severe and potentially life-threatening. The clinical diagnosis must be complemented with an endoscopic airway assessment and sometimes with imaging, to try to determine the areas involved and possible associated malformations. Treatment should be individualized, considering the patient's overall condition, stridor etiology, its impact on breathing and swallowing, prognosis, and technical capacity of the managing team, among others. Alternatives may include observation, non-pharmacological measures, local or systemic medications, endoscopic and open surgeries, or a temporary or long-term tracheostomy. A thorough understanding of the pathophysiology and etiopathogenesis of persistent pediatric stridor is essential for the correct management of these complex patients, ideally in a multidisciplinary manner.

Keywords:

Stridor;
Pediatric Airway;
Laryngomalacia;
Vocal Cord Paralysis;
Subglottic Stenosis

Introducción

Enfrentarse a un niño con estridor y signos de dificultad respiratoria puede ser una experiencia estresante para el equipo médico. La gran variedad de posibles diagnósticos diferenciales y la necesidad de mantener una vía aérea estable y permeable plantean escenarios clínicos complejos.

Podemos definir estridor como un ruido respiratorio anormal debido al flujo de aire a través de una vía aérea estrecha o colapsada, que se origina en la laringe, tráquea y/o bronquios principales. Sus causas pueden ser tanto agudas como progresivas o crónicas, y deberse a condiciones congénitas o adquiridas.

Según la localización y característica de la obstrucción, el sonido puede ser de distintos tipos y ubicarse en cualquier momento del ciclo respiratorio. Colapsos dinámicos de la vía aérea extratorácica (habitualmente supraglóticas) generan un estridor inspiratorio, mientras que los colapsos dinámicos de la vía aérea intratorácica (tráquea distal y bronquios) se manifiestan con estridor espiratorio. Por otro lado, las obstrucciones fijas de la vía aérea laringotraqueal (habitualmente subglóticas o glóticas) se manifiestan por estridor bifásico¹.

Existen también otros ruidos respiratorios patológicos que deben ser diferenciados del estridor pues se originan en otras estructuras de la vía aérea. Así, se describe el estertor nasal como el sonido generado por congestión a nivel de las fosas nasales; el ronquido como un ruido áspero y grave ocasionado por vibración de las estructuras velares y faríngeas; y las sibilancias como un sonido agudo y musical, habitualmente al final de la espiración, originado en la vía aérea inferior distal². Diferenciar entre uno y otro tipo de respiración ruidosa no siempre es fácil. Más aún, pueden coexistir más de un tipo en un mismo paciente, ser intermitentes o modificarse con la actividad o posición, o bien mezclarse con otros ruidos como secreciones o crepitaciones.

Si bien el estridor es habitualmente la causa que motiva el estudio del paciente, son los síntomas y signos acompañantes los que determinarán la gravedad del problema. En general, signos de esfuerzo respiratorio excesivo como retracciones torácicas, la presencia de cianosis o desaturaciones, el mal incremento ponderal u otros trastornos de la alimentación y deglución, comandarán la decisión de observar o de realizar alguna intervención. Estos fenómenos pueden variar en el tiempo, ir progresando a medida que el niño va haciéndose más activo o la patología empeora, o deteriorarse bruscamente al sobreagregarse una infección aguda de la vía aérea.

Hasta hace algunas décadas, la mayoría de estos pacientes eran sometidos a una traqueostomía como método de *bypass* de la zona anatómica comprometida, con los riesgos y dificultades que ésta representa. En el último tiempo han aparecido numerosos avances que han mejorado el diagnóstico y tratamiento de las patologías que cursan con estridor y dificultad respiratoria, permitiendo corregir de manera más dirigida el trastorno subyacente.

El objetivo de esta revisión es entregar un adecuado conocimiento de la fisiopatología y la etiopatogenia del estridor pediátrico persistente, fundamental para el correcto manejo de estos pacientes complejos, que debiera realizarse idealmente en un contexto multidisciplinario. A continuación, revisaremos el enfoque diagnóstico y terapéutico general del paciente pediátrico con estridor persistente, las causas más comunes y los aspectos específicos más relevantes de cada patología.

Estudio del paciente con estridor

La evaluación complementaria más importante en el paciente con estridor es el estudio endoscópico. La nasofaringolaringoscopia flexible (o nasofibroscofia) en el paciente despierto permite una evaluación di-

námica de la vía aérea desde la nariz hasta las cuerdas vocales. Este examen puede también realizarse en pacientes bajo sueño inducido por drogas (*drug-induced sleep endoscopy* o DISE).

Si los síntomas son severos o se sospecha una alteración bajo el nivel de las cuerdas vocales, la revisión de la vía aérea se continua con una laringotraqueobroncoscopia (LTB), que puede ser realizada con instrumentos rígidos y/o flexibles³. Ambas poseen ventajas y desventajas, por lo que son complementarias.

Los estudios por imágenes tienen un papel más secundario en estos pacientes. Están indicados ante sospecha de patologías asociadas; compresiones extrínsecas, tumores o malformaciones vasculares; cuerpos extraños; o ante vías aéreas muy estrechas difícilmente evaluables mediante endoscopia. La tomografía computarizada (TC) es el estudio por imágenes de elección en la mayoría de los casos, con o sin estudio angiográfico. En los últimos años, también se ha descrito el uso de la llamada “broncoscopia virtual” mediante TC^{4,5}. Otros exámenes pueden incluir radiografía simple, ecotomografía, resonancia magnética y estudios contrastados como broncografía o videofluoroscopia de deglución.

Los estudios dirigidos a buscar comorbilidades (por ejemplo, endoscopia digestiva alta o pHmetría) o consecuencias de la obstrucción respiratoria (por ejemplo, saturometría nocturna o polisomnografía) serán indicadas según la sospecha clínica y el estado de cada paciente.

Aspectos generales del manejo del paciente con estridor

Aunque el tratamiento específico dependerá de las condiciones del paciente, el impacto del trastorno sobre su sistema cardio-respiratorio y de las patologías responsables, podemos describir algunas ideas generales respecto al manejo. En primer lugar, estos pacientes debiesen ser discutidos idealmente en un comité aerodigestivo multidisciplinario, en especial los casos más complejos⁶.

En casos leves, en los que no hay signos de alarma, muchas veces se puede tomar una conducta expectante, especialmente en trastornos no progresivos que tienden a resolución espontánea.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de medidas generales tales como posicionar de lado y semisentado para aliviar el colapso de la base lingual; tratar la inflamación y el reflujo gastroesofágico; rehabilitación de la deglución o vías de alimentación alternativa; y/o uso de cánulas nasales de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva.

En casos más severos, en los que se opte por un

manejo quirúrgico, se debe contar con una evaluación completa de la vía aérea y abordar los niveles con compromiso significativo. En lo posible se deben elegir procedimientos menos invasivos o potencialmente reversibles, en especial si la patología puede tender a la resolución espontánea. Si, por el contrario, la patología es grave y persistente, a veces se requerirá de cirugías extensas y complejas. Debe considerarse que la mejoría no siempre será completa, que pueden requerirse múltiples intervenciones en el tiempo y que las expectativas deben ajustarse a cada caso particular.

En otras ocasiones, la mejor opción –temporal o definitiva– puede ser una traqueostomía. Entre sus potenciales ventajas se incluye evitar el daño quirúrgico a la estructura laríngea, saltarse o dar soporte a la zona alterada, mejorar la tolerancia a la ventilación mecánica, facilitar el manejo de secreciones, entre otras. Las desventajas incluyen el cuidado especializado de la traqueostomía, necesidad de entrenamiento de los cuidadores y sus potenciales complicaciones tempranas y tardías^{7,8}.

Principales causas de estridor pediátrico persistente

El estridor en niños puede ser congénito, adquirido o mixto. Una o más causas pueden coexistir en el mismo paciente y uno o más niveles de la vía aérea pueden estar comprometidos. Algunos diagnósticos, como la parálisis cordal, pueden ser tanto congénitos como adquiridos, y otros, como la traqueomalacia, pueden deberse tanto a un defecto primario como a una causa secundaria.

Laringomalacia

Es la causa más frecuente de estridor congénito, representando al menos un 60% de los casos. Los síntomas suelen manifestarse entre las 2 a 4 semanas de vida, cuando el recién nacido comienza a tener más actividad. Su causa no es del todo clara, aunque se piensa que se debería a inmadurez neuromuscular, más que a una alteración cartilaginosa. El estridor habitualmente aumenta hasta los 6 meses de edad, para disminuir y desaparecer hacia los 12-18 meses⁹. Los casos secundarios a patologías neurológicas o secuelas quirúrgicas también existen, pero son mucho más infrecuentes.¹⁰

Se presenta con estridor inspiratorio debido al colapso dinámico de estructuras supraglóticas, clasificadas por Olney en: tipo I, colapso de mucosa aritenoides; tipo II, repliegues ariepiglóticos cortos; tipo III, colapso epiglótico en retroflexión¹¹.

El trastorno es leve en el 90% de los casos, mientras que en el 10% restante se asocia a cianosis, retracciones, dificultad en la alimentación o retraso

pondoestatural, considerándose moderado-severo^{9,12}. Puede asociarse a una segunda alteración de la vía aérea en un porcentaje variable (7,5 a 64%)¹³, lo que refuerza la necesidad de completar el estudio endoscópico de la vía aérea cuando se plantea un manejo quirúrgico.

Casos leves pueden ser seguidos de manera expectante, aunque también se pueden recomendar medidas posturales y el uso de inhibidores de la bomba de protones¹⁴. Casos moderados-severos tienen indicación quirúrgica endoscópica. La supraglotoplastia consiste en seccionar y/o resecar tejido con la finalidad de disminuir la malacia (figura 1). En casos de colapso epiglótico se indica una epiglotopexia, en la que ésta se fija a la base de la lengua¹⁵.

Inmovilidad cordal

La disminución de la movilidad de una o ambas cuerdas vocales se detectará habitualmente en la nasofibroscofia. Esta puede deberse a un trastorno neural (paresia y parálisis) o a restricción mecánica (por cicatrices, luxación o fijación cricoaritenoides)¹⁶. Para diferenciar entre ambas, los aritenoides y las cuerdas deben ser palpadas durante una laringoscopia bajo anestesia. En casos de parálisis idiopática se aconseja también obtener una resonancia magnética cerebral.

a) Paresia y parálisis cordal

Salvo excepciones, las parálisis cordales que cursan con estridor y dificultad respiratoria son las bilaterales en posición cerrada, mientras que las unilaterales se caracterizan más bien por disfonía y ocasionalmente por trastornos de la deglución.

Son la segunda causa más frecuente de estridor congénito, pudiendo ser idiopáticas o bien secundarias a malformaciones neurológicas (ej: Arnold-Chiari),

elongación neural durante parto, u otras. Por otra parte, las causas adquiridas son generalmente iatrogénicas, después de cirugía cervical o cardiorrática¹⁷.

Alrededor del 50% de los casos podrían resolverse espontáneamente en los primeros 6-12 meses, en especial en casos idiopáticos, asociados a trauma del parto, o por manipulación quirúrgica sin lesión directa¹⁸.

El manejo dependerá de la condición del paciente y el pronóstico de la lesión. Algunos casos pueden manejarse de manera expectante o con ventilación mecánica no invasiva. Aún así, más del 50% de las parálisis cordales bilaterales en posición cerrada requerirán tratamiento quirúrgico. La traqueostomía ha sido históricamente el *gold standard*, pero se asocia a los problemas antes descritos¹⁹. En el último tiempo se han desarrollado técnicas poco invasivas orientadas a aumentar el lumen glótico (figura 2), entre las que se encuentran la lateralización cordal percutánea²⁰, el *split* cricoideo endoscópico^{21,22} y la inyección de toxina botulínica en los músculos cricotiroides^{23,24}. Técnicas más agresivas como la aritenoidectomía parcial y la cordotomía posterior¹⁹ debieran reservarse para casos irreversibles en pacientes mayores, en los que otras técnicas han fallado.

b) Inmovilidad de origen mecánico

Condiciones como estenosis glótica posterior o subluxación cricoaritenoides pueden presentarse de manera similar, en especial si el compromiso es bilateral. El diagnóstico se realiza mediante palpación durante la laringoscopia y el tratamiento puede incluir reducción endoscópica, sección de cicatrices, infiltración de

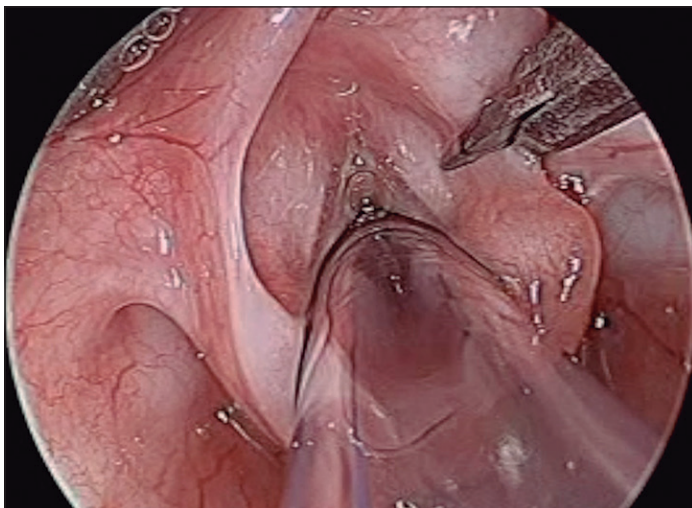


Figura 1. Sección de repliegue ariepiglótico durante una supraglotoplastia.

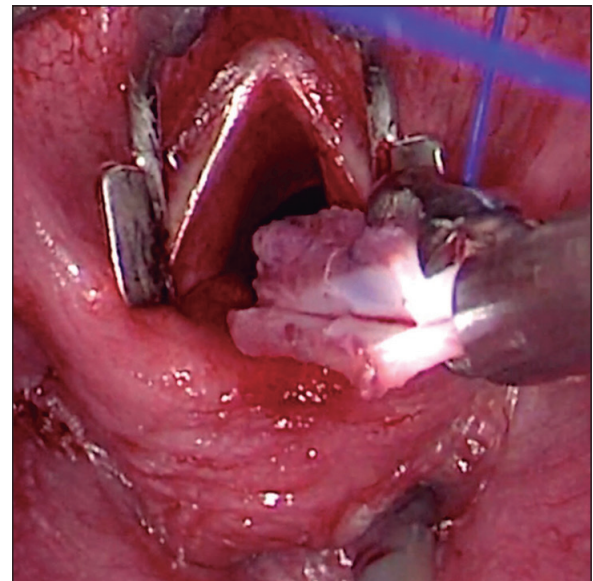


Figura 2. División cricoidea posterior endoscópica con injerto de cartilago costal.

corticoides, reconstrucciones laringotraqueales con injerto de cartilago con o sin instalación de stents supra-laríngeos, entre otros.

Estenosis laringotraqueal

Las estenosis congénitas pueden presentarse de manera aislada, asociadas a otras malformaciones o como parte de un síndrome. Las estenosis adquiridas pueden producirse por diversas causas como trauma laríngeo, cirugías, infecciones o quemaduras, aunque la gran mayoría son secundarias a daño por intubación endotraqueal. Estas lesiones agudas (como granulomas y úlceras) pueden evolucionar a una estenosis laringotraqueal, en especial si no son detectadas y tratadas de manera oportuna^{25,26}.

Conceptualmente, se excluirán de esta definición de estenosis las obstrucciones extrínsecas, por colapso, o por tumores y quistes.

a) Supraglotis

La mayoría son iatrogénicas o por ingestión de cáusticos. Son lesiones infrecuentes, muchas veces complejas y de manejo poco estandarizado²⁷.

b) Glotis

Las lesiones congénitas incluyen las membranas (*webs*) y la atresia laríngea. A veces se asocian a síndromes como el velocardiofacial. Cohen clasifica las membranas en 4 grados, de complejidad creciente²⁸. El tratamiento puede considerar observación, división endoscópica, reconstrucción laringotraqueal con injerto de cartilago, resección cricotraqueal parcial extendida y/o traqueostomía.

Las lesiones adquiridas corresponden a cicatrices o sinequias, que pueden ubicarse hacia anterior, similar a una membrana, o hacia posterior, generando inmovilidad cordal. La estenosis glótica posterior es habitualmente secundaria a lesiones por intubación. Se clasifica según Bogdasarian en 4 grados según el tipo de compromiso interaritenoides y de la articulación cricoaritenoides¹⁶. Muchas veces coexiste con estenosis subglótica, confiriéndole una mayor complejidad.

c) Subglotis

La subglotis es una zona anatómica de especial relevancia, ya que es el único anillo cartilaginoso completo, por lo que es menos distensible. Además, es la zona más estrecha de la vía aérea laringotraqueal en niños pequeños.

Myer-Cotton clasifican las estenosis subglóticas en 4 grados, de acuerdo al porcentaje de obstrucción respecto a una vía aérea normal para la edad del paciente: Grado I, de 0 a 50%; grado II, de 51 a 70%; grado III, de 71 a 99%; y grado IV, 100%²⁹.

La estenosis subglótica congénita puede ser cartila-

ginosa, de tejidos blandos o mixta. Es la tercera causa más frecuente de estridor congénito, con un 10-15% de los casos. De requerir tratamiento, habitualmente se requieren técnicas quirúrgicas abiertas de expansión y/o resección³⁰.

La estenosis subglótica adquirida es una causa relativamente frecuente de estridor post-intubación, producida por cicatrices que estrechan el lumen. Pueden ser membranosas o más gruesas, siendo más difíciles de tratar cuando tienen una extensión mayor a 1 cm o comprometen también la glotis. La prevención incluye disminuir el riesgo de lesiones agudas por intubación, el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de dichas lesiones. Una vez establecida la estenosis, el tratamiento específico puede incluir dilatación roma o con balón; aplicación de medicamentos tópicos como corticoides o mitomicina C; sección simple; *split* cricoideo; reconstrucción laringotraqueal (figura 3) o resección cricotraqueal parcial^{25,30,31}.

d) Tráquea

Las estenosis traqueales congénitas pueden presentarse de manera aislada o asociadas a malformaciones vasculares, por ejemplo, en anillos traqueales completos asociados a un *sling* de la arteria pulmonar. Las alteraciones adquiridas pueden ser consecuencia de intubación, traqueostomía u otras cirugías previas sobre la vía aérea.

El tratamiento puede incluir dilatación endoscópica, resección y anastomosis, expansión con injertos, o traqueoplastia por deslizamiento (*slide*)³².

Hendiduras laringotraqueales (*clefts*)

Alteraciones congénitas muy infrecuentes que pueden presentarse de forma aislada o asociada a síndromes. Se caracterizan por un defecto en los tejidos que forman la división entre la vía aérea laringotraqueal y la vía digestiva alta. De acuerdo a Benjamin-Inglis, se cla-

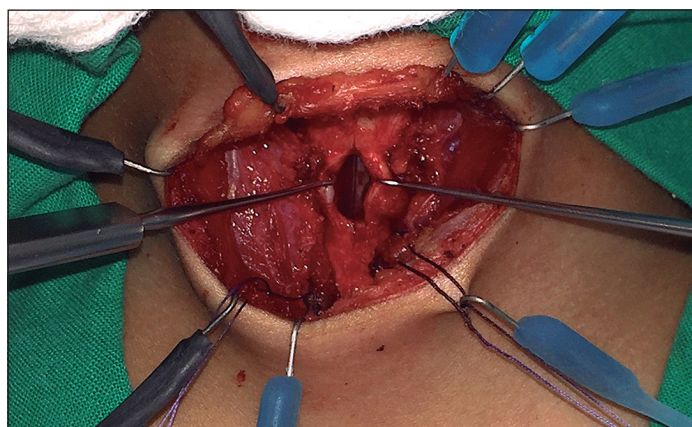


Figura 3. Incisión cricoidea durante una reconstrucción laringotraqueal abierta.

sifican en 4 grados según su extensión³³. Clínicamente se manifiestan con una combinación de síntomas respiratorios y deglutorios. El diagnóstico endoscópico requiere la palpación del área interaritenoides, pues algunos pueden pasar inicialmente desapercibidos. La resolución quirúrgica en pacientes sintomáticos puede realizarse por vía endoscópica o abierta^{33,34}.

Hemangioma subglótico

Tumor vascular benigno que compromete infrecuentemente la laringe. El 50% de los pacientes tienen otros hemangiomas cutáneos, en especial en la cara. Los síntomas comienzan a los 2-4 meses de edad, aumentando hasta los 10-12 meses, para luego estabilizarse e involucionar progresivamente. Aunque existen varios tratamientos médicos y quirúrgicos descritos, actualmente el propranolol sistémico es el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos³⁵.

Quistes laríngeos

Incluyen quistes ductales, saculares y laringoceles. Los primeros se deben a obstrucciones de los ductos de glándulas mucosas y pueden ubicarse en distintas regiones como vallécula o subglotis; en esta última suelen asociarse a antecedente de intubación varios meses antes de los síntomas³⁶⁻³⁸. Los quistes saculares y los laringoceles se deben a una dilatación anormal del saco laríngeo. El tratamiento puede comprender punción aspirativa, marsupialización o resección completa.

Traqueobroncomalacia

Debilidad o colapsabilidad de parte o toda la vía aérea traqueobronquial, que puede afectar tanto al anillo cartilaginoso como a la pared posterior membranosa/muscular. Se considera significativa cuando disminuye más de 50% del lumen traqueal y puede ser primaria o secundaria, habitualmente asociada a malformaciones esofágicas (atresia esofágica y fistula traqueoesofágica), cardiovasculares o compresiones extrínsecas³⁹. También pueden producirse después de una intubación prologada o como secuela de una traqueostomía (colapso supraestomal).

El tratamiento en pacientes sintomáticos suele ser complejo y puede incluir ventilación mecánica no invasiva, traqueostomía, suspensiones directas o indirectas (aortopexia, traqueopexia anterior y/o posterior), *stents* endoluminales o *splints* extraluminales.

Los casos primarios suelen resolverse hacia los 2 años de edad.

Movimiento paradójico de cuerdas vocales

Descoordinación ocasional de las cuerdas vocales, que se cierran en lugar de abrirse en inspiración, manifestándose como estridor inspiratorio intermitente. Está mejor descrito en adolescentes y adultos, pero existen reportes aislados en recién nacidos e infantes⁴⁰. Su etiología es desconocida y el manejo dependerá de la gravedad de los síntomas, muchas veces solo requiriendo observación.

Otras causas de estridor persistente

Existen otras alteraciones laríngeas capaces de producir estridor, como por ejemplo las secundarias a trauma externo, tumores extra y endoluminales, quemaduras e infecciones crónicas; cuyo diagnóstico y manejo van más allá de los alcances de esta revisión.

Conclusión

Existen diversas causas congénitas y adquiridas de estridor persistente en la edad pediátrica. Se requiere de una adecuada comprensión de la etiopatogenia y fisiopatología, un acucioso estudio endoscópico y eventualmente imagenológico que permita plantear una estrategia terapéutica individualizada. La alta prevalencia de una segunda patología de la vía aérea y de comorbilidades locales o sistémicas deben ser también consideradas.

El tratamiento puede incluir observación activa, medidas generales y tratamiento del reflujo, ventilación mecánica no invasiva, aplicación local de medicamentos y técnicas quirúrgicas endoscópicas o abiertas orientadas a disminuir el colapso dinámico, expandir la vía aérea o reseca las áreas comprometidas.

Aún así, el manejo de estos pacientes es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario, no siempre consiguiendo una resolución completa de los síntomas. En otros casos, una traqueostomía transitoria o permanente puede ser la alternativa más razonable.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Monnier P. Clinical Evaluation of Airway Obstruction. En: Monnier P. *Pediatric Airway Surgery: Management of Laryngotracheal Stenosis in Infants and Children*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011. pp. 31-44.
2. Nolder AR, Richter GT. The Infant With Noisy Breathing. *Curr Treat Options Peds* 2015;1:224-33.
3. Alvo A. Evaluación Endoscópica en Otorrinolaringología. En: Alvo A, Breinbauer H. *Manual de Otorrinolaringología*. Editorial Mediterráneo, 2019. pp. 23-4.
4. Eslamy HK, Newman B. Imaging of the pediatric airway. *Paediatr Anaesth* 2009;19 Suppl 1:9-23.
5. Su SC, Masters IB, Buntain H, et al. A comparison of virtual bronchoscopy versus flexible bronchoscopy in the diagnosis of tracheobronchomalacia in children. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:480-6.
6. Boesch RP, Balakrishnan K, Acra S, et al. Structure and Functions of Pediatric Aerodigestive Programs: A Consensus Statement. *Pediatrics* 2018;141. pii: e20171701.
7. Watters KF. Tracheostomy in Infants and Children. *Respir Care* 2017;62:799-825.
8. Trachsel D, Hammer J. Indications for tracheostomy in children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:162-8.
9. Monnier P. Laryngomalacia. En: Monnier P. *Pediatric Airway Surgery: Management of Laryngotracheal Stenosis in Infants and Children*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011. pp. 99-106.
10. Gazzaz MJ, El-Hakim H. A case of acquired laryngomalacia in an infant, with endoscopy before and after establishing the diagnosis for the first time. *BMJ Case Rep* 2015;2015. pii: bcr2015213264.
11. Olney DR, Greinwald JH Jr, Smith RJ, et al. Laryngomalacia and its treatment. *Laryngoscope* 1999;109:1770-5.
12. Dobbie AM, White DR. Laryngomalacia. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:893-902.
13. Rifai HA, Benoit M, El-Hakim H. Secondary airway lesions in laryngomalacia: a different perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:268-73.
14. Ayari S, Aubertin G, Girschig H, et al. Management of laryngomalacia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130:15-21.
15. Richter GT, Thompson DM. The surgical management of laryngomalacia. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:837-64, vii.
16. Stephenson KA, Wyatt ME. Glottic stenosis. *Semin Pediatr Surg* 2016;25:132-7.
17. Boudewyns A, Claes J, Van de Heyning P. Clinical practice: an approach to stridor in infants and children. *Eur J Pediatr* 2010;169:135-41.
18. Rutter MJ. Congenital laryngeal anomalies. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80:533-9.
19. Chen EY, Inglis AF Jr. Bilateral vocal cord paralysis in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:889-901, viii.
20. Howell R, Romeo S, Myer C 4th, et al. The lasso technique for endoscopic suture lateralization in bilateral vocal fold immobility. *Laryngoscope* 2017;127:2604-7.
21. Rutter MJ, Hart CK, Alarcon A, et al. Endoscopic anterior-posterior cricoid split for pediatric bilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope* 2018;128:257-63.
22. Thakkar K, Gerber ME. Endoscopic posterior costal cartilage graft placement for acute management of pediatric bilateral vocal fold paralysis without tracheostomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1555-8.
23. El-Hakim H. Injection of botulinum toxin into external laryngeal muscles in pediatric laryngeal paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:614-20.
24. Daniel SJ, Cardona I. Cricothyroid onabotulinum toxin A injection to avert tracheostomy in bilateral vocal fold paralysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:867-9.
25. Alvo A, Sedano C. Prevención, diagnóstico y manejo de lesiones laringotraqueales agudas y subagudas posintubación en pacientes pediátricos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2017;77:91-8.
26. Schweiger C, Manica D, Kuhl G, et al. Post-intubation acute laryngeal injuries in infants and children: A new classification system. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;86:177-82.
27. Colliard A, Ishii A, De Sandre C, et al. Decoding supraglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:293-300.
28. de Trey LA, Lambercy K, Monnier P, et al. Management of severe congenital laryngeal webs - a 12 year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;86:82-6.
29. Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:319-23.
30. Monnier P. Congenital Subglottic Stenosis. En: Monnier P. *Pediatric Airway Surgery: Management of Laryngotracheal Stenosis in Infants and Children*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011. pp. 119-24.
31. Alvo A, Villarroel G, Castro S, Chávez C, Sedano C. Dilatación precoz de estenosis subglótica adquirida posintubación utilizando tubos endotraqueales. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2019;79:271-8.
32. Ho AS, Koltai PJ. Pediatric tracheal stenosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:999-1021, x.
33. Landry AM, Rutter MJ. Airway Anomalies. *Clin Perinatol* 2018;45:597-607.
34. Coppess S, Padia R, Horn D, et al. Standardizing Laryngeal Cleft Evaluations: Reliability of the Interarytenoid Assessment Protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:533-9.
35. Darrow DH. Management of Infantile Hemangiomas of the Airway. *Otolaryngol Clin North Am* 2018;51:133-46.
36. Zawadzka-Glos L, Frackiewicz M, Brzewski M, et al. Difficulties in diagnosis of laryngeal cysts in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1729-31.
37. Cunha MS, Janeiro P, Fernandes R, et al. Congenital laryngomucocele: a rare cause for CHAOS. *BMJ Case Rep* 2009;2009. pii: bcr07.2008.0595.
38. Lim J, Hellier W, Harcourt J, et al. Subglottic cysts: the Great Ormond Street experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:461-5.
39. Alvo A, Sedano C, van der Meer G. Traqueomalacia pediátrica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2019;79:347-56.
40. O'Connell Ferster AP, Shokri T, Carr M. Diagnosis and treatment of paradoxical vocal fold motion in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;107:6-9.

Impacto en la calidad de vida de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

Impact on the quality of life of adolescents with diabetes mellitus type 1

Francisca Lizama Fuentes^a, Sergio Ormeño Rojas^a, Francisca Mourguiart Liberona^a, Joaquín Fuentes Cammell^a, Fanny López-Alegría^b

^aAlumno/a 5° año de Enfermería, Facultad de Enfermería, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile

^bMatrona, Facultad de Enfermería, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile

Recibido: 4 de mayo de 2020; Aceptado: 20 de julio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Existen estudios que evidencian las alteraciones que ocasiona la diabetes mellitus tipo 1 en la salud física de los adolescentes, pero existe una escasez de estudios sobre el impacto de esta patología crónica en la calidad de vida de este grupo etario.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta antecedentes sobre el impacto bidireccional de los niveles de hemoglobina glicosilada en la calidad de vida del adolescente que padece diabetes mellitus Tipo 1.

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad que se perfila para toda la vida. **Objetivo:** Identificar evidencia científica sobre el impacto de la DM1 en la calidad de vida de los adolescentes portadores de esta enfermedad. **Método:** Revisión sistemática en las bases bibliografías MEDLINE, LILACS, CINAHL y SciELO, utilizando los descriptores “Adolescent*”, “Teen*”, “Diabetes Mellitus, Type1”, “Diabetes, type 1”, “Type 1 diabetes”, “Quality of life”, “Health related quality of life”, “Life quality”, “Health impact assessment”, “Health impact”, “Impact assessment, health”, “Diabetes Impact Measurement Scales”, “PedsQL”, “Glycated Hemoglobin A1c”, “Glycosylated Hemoglobin A1c”, y “HbA1c”. De los 679 artículos localizados, 25 fueron incluidos en el análisis. Algunos estudios fueron multicéntricos nacionales e internacionales. Los instrumentos más utilizados, relativos a las mediciones de la calidad de vida, fueron el Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) en su versión genérica y módulo diabetes. **Resultados:** La calidad de vida evaluada por el adolescente que padece DM1 mediante Escalas de calidad de vida, está significativamente e inversamente asociada a los valores de HbA1c. Esta vinculación se extiende a una correlación significativa entre los puntajes genéricos totales de calidad de vida y HbA1c, pero no tiene la misma repercusión en los puntajes específicos. **Conclusiones:** El control metabólico se establece como la piedra angular que incide en el impacto en la relación DM1 y calidad de vida; vinculación que se vislumbra como bidireccional, aunque no se evidencia un consenso absoluto sobre los tipos de factores y los grados que influirían en el control metabólico.

Palabras clave:

Adolescente;
Diabetes Mellitus
Tipo 1;
Calidad de Vida;
Evaluación del Impacto
en la Salud;
Hemoglobina A
Glicosilada

Correspondencia:
Fanny López-Alegría
fanny.lopez@unab.cl

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):968-981. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.2457

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic disease. **Objective:** To identify scientific evidence on the impact of DM1 on the quality of life of adolescents with this disease. **Method:** Systematic review in the bibliographic databases MEDLINE, LILACS, CINAHL, and SciELO, using the following descriptors: “Adolescent *”, “Teen *”, “Diabetes Mellitus, Type1”, “Diabetes, type 1”, “Type 1 diabetes”, “Quality of life”, “Health related quality of life”, “Life quality”, “Health impact assessment”, “Health impact”, “Impact assessment, health”, “Diabetes Impact Measurement Scales”, “PedsQL”, “Glycated Hemoglobin A1c”, “Glycosylated Hemoglobin A1c”, and “HbA1c”. Out of 679 articles identified, 25 were included in the analysis. Some studies were national and international multicenter. The most widely used instruments related to quality of life measurements were the Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL) in its generic version and the diabetes module. **Results:** The quality of life assessed by the adolescent with DM1 using Quality of Life Scales is significantly and inversely associated with HbA1c values. This association includes a significant correlation between the total generic quality of life scores and HbA1c but does not have the same impact on specific scores. **Conclusions:** Metabolic control appears to be the cornerstone that influences the impact on the bidirectional relationship between DM1 and quality of life, however, there is no absolute consensus on the types of factors and degrees that would influence metabolic control.

Keywords:

Adolescent;
Type 1 Diabetes Mellitus;
Quality of life;
Health Impact Assessment;
Glycated Hemoglobin A1c

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad crónica no transmisible más frecuente en niños y adolescentes, tiene una prevalencia mundial que oscila entre 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, siendo el grupo de mayor incidencia el de 10 a 14 años¹. Estas estimaciones, según la International Diabetes Federation, están aumentando cada año². En este contexto, Chile es el único país latinoamericano que tiene un estudio de incidencia de toda la población del sistema de salud público, lo que corresponde al 80% de la población general. Los datos extraídos de la notificación obligatoria de la DM1 del programa Garantías Explícitas en Salud (GES) evidencian que la incidencia media anual ha aumentado significativamente desde un 10,2 en 2006 a un 13,8 en 2014, teniendo la mayor tasa el grupo de 10 a 14 años (16,8/100.000)³.

Esta patología al ser de carácter crónico y requerir de un estricto control metabólico afecta las diversas etapas del ciclo vital de las personas que la padecen⁴. Especialmente afectada se ve la etapa de la adolescencia, la que involucra una fase de transición entre la niñez y la adultez y que “se caracteriza por profundas transformaciones biológicas, psicológicas y sociales, muchas de ellas generadoras de crisis, conflictos y contradicciones”⁵. Ambos aspectos, patología y cambios biopsicosociales de estos individuos, pueden repercutir en la calidad de vida de ellos, la cual ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”⁶. Específicamente, el

concepto de calidad de vida relacionado con el ámbito de la salud se define “como el nivel de bienestar derivado de la evaluación que la persona realiza de diversos dominios de su vida, considerando el impacto que en estos tiene su estado de salud”⁷.

De acuerdo a lo expuesto, el objetivo de este estudio fue identificar evidencias científicas sobre el impacto de la diabetes mellitus tipo 1 en la calidad de vida de los adolescentes que padecen esta enfermedad.

Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura relacionada con el tema de DM1 y adolescentes, de acuerdo a las etapas recomendadas por la Colaboración Cochrane, que son: I) formulación de la pregunta de investigación; II) establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión; III) localización de los artículos; IV) aplicación de criterios de calidad metodológica; V) recolección de datos, análisis y VI) presentación de los resultados^{8,9}.

Esta revisión sistemática fue guiada por la siguiente pregunta de investigación: ¿qué evidencias científicas existen sobre el impacto de la diabetes mellitus tipo 1 en la calidad de vida de los adolescentes portadores de esta enfermedad? Esta pregunta se sustenta en la estrategia PICoR, la que refiere a: Paciente - adolescente portador de diabetes mellitus tipo 1; Intervención - factores o conductas que intervienen en la DM1 y que se relacionan con la calidad de vida de los adolescentes; Comparación - no aplica en esta revisión; Resultados - evaluación del impacto de la DM1 en la salud del adolescente medido por las escalas de calidad de vida.

Para esta estrategia de búsqueda se utilizaron las bases de datos Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO) revisadas en el mes de diciembre de 2019.

Se utilizaron descriptores seleccionados en inglés del Medical Subject Headings (MeSH), en español y portugués de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), junto a los operadores booleanos (AND y OR). Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en MedLine y luego se adaptó a las otras bases de datos: Search (((((Adolescent*) OR Teen*)) AND (((Diabetes Mellitus, Type1) OR Diabetes, type 1) OR Type 1 diabetes)) AND (((Quality of life) OR Health related quality of life) OR Life quality)) AND (((((((Health impact assessment) OR Health impact) OR Impact assessment, health) OR Diabetes Impact Measurement Scales) OR PedsQL) OR Glycated Hemoglobin A1c) OR Glycosylated Hemoglobin A1c) OR HbA1c) OR Glycemic Control).

Luego a esta búsqueda electrónica se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: artículos de investigación, revisiones sistémicas y metaanálisis publicadas en el periodo comprendido entre 2010 y 2019 en español, inglés y portugués. Entre las características particulares del sujeto en estudio se incluyeron: adolescentes (10 a 18 años) con diabetes mellitus tipo 1. Los criterios de exclusión fueron: revisiones narrativas, guías clínicas, cartas al editor, artículos de opinión, relatos de experiencia, casos clínicos, libros, presentaciones en congresos, estudios en los que no se apreciaba con claridad el método de medición de la variable en estudio y artículos que no respondieran a la pregunta de investigación. Entre las características particulares, se excluyeron a los adolescentes que padecían DM tipo 2 u otras enfermedades crónicas y a los diabéticos institucionalizados; además de los que tenían otras enfermedades asociadas a la DM1.

Una vez identificados los artículos en las bases de datos, se procedió a la eliminación de los registros duplicados mediante el software EndNoteBasic, Thomson Reuters, USA. A continuación, para refinar más la estrategia de búsqueda, se procedió a ejecutar 2 fases de eliminación de registros; la primera, mediante la lectura de títulos y resúmenes, y la segunda, a través de la lectura a texto completo. A este número de artículos seleccionados a texto completo, se aplicaron los criterios de evaluación de calidad metodológica de los estudios, mediante la escala AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews) para las revisiones sistémicas y para los estudios observacionales, la lista Strengthening the Reporting of Observational Studies

in Epidemiology (STROBE)^{10,11}. Los artículos que obtuvieron una puntuación inferior al 80% fueron eliminados, obteniéndose en esta última fase los artículos incluidos para revisión. Todo este proceso de identificación, selección y evaluación de la elegibilidad de los artículos se realizó mediante la utilización del protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse (PRISMA)¹².

El análisis de los artículos seleccionados para revisión fue realizado por 3 autores de forma independiente y las divergencias fueron resueltas a través de un consenso, después de una nueva revisión del o los artículos en discordancia. Este análisis fue realizado mediante una revisión descriptiva y analítica de los resultados encontrados en la lectura de los artículos a texto completo. Los resultados fueron presentados y evaluados en cuanto a su aplicabilidad o respuesta a la pregunta de investigación en un cuadro sinóptico que considera los siguientes aspectos: identificación del artículo, país de realización, año del estudio, tamaño de la muestra, edad de los participantes, tipo de estudio, criterios de inclusión de los participantes del estudio, escalas de evaluación y el aporte a la pregunta de investigación.

Respecto a los aspectos éticos, fue respetada la integridad de los artículos, es decir, no se realizó modificación alguna de los contenidos encontrados.

Resultados

Fueron identificados un total de 679 estudios al aplicar la estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, LILACS, CINAHL y Scielo. La trayectoria de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los estudios seleccionados se visualiza en la figura 1.

Los artículos incluidos en el estudio para su análisis son 25¹³⁻³⁷ (tablas 1 y 2) y la mayoría fueron obtenidos desde la base de datos bibliográfica MEDLINE. El inglés fue el idioma predominante^{13-22,24-35} y en el año 2018 fueron publicados la mayor parte de ellos, 7 (28%)³⁰⁻³⁶. La revista académica más utilizada para la publicación de los artículos fue la *Pediatric Diabetes*^{15,26,31,33}. Se encontraron investigaciones desarrolladas en 4 continentes: en Europa, 9 publicaciones^{14,15,17,19,22,25,29-31}; en Asia, 4 publicaciones^{13,18,20,24}; en África, 1 publicación²⁸ y en América, 11 publicaciones^{16,19,21,23,26,32-37}; además de una publicación que abarcó los 5 continentes²⁷. En esta diversidad de países se encontró que en los Estados Unidos se realizaron la mayoría de los estudios, 5 (20%)^{16,19,26,33,34} y en América del Sur se destacan Brasil^{21,32,37} y Chile^{23,36}. También, se encontraron 2 estudios de revisión narrativa^{16,36} y 1 con metaanálisis²³; el resto fueron estudios de tipo transversal descriptivo y, en algunos casos, comparativos de 2 o más cohortes^{14,15,17,20-22,24-37}. Por último,

algunos tuvieron características de estudios multicéntricos nacionales^{17,19,31} e internacionales²⁷. Estos últimos estudios fueron los que tuvieron una mayor población de estudio, como el estudio TEEN, que fue uno de los de mayor cobertura mundial realizado entre los años 2012 y 2013 en más de 20 países y 219 centros a nivel mundial con 5.887 niños o jóvenes de 8 a 25 años; considerando temáticas como el manejo de la DM1 y el impacto en los parámetros psicosociales de los portadores de esta patología. La hipótesis comprobada en este estudio observacional de corte transversal fue la existencia de una relación lineal entre calidad de vida y HbA1c y que, según sus autores, probablemente se trate de una relación bidireccional; sin embargo, no se puede establecer una relación de causalidad, porque es un estudio de tipo transversal²⁷.

Con relación a los 3 estudios nacionales, se tiene un primer estudio multicéntrico realizado en Noruega de base poblacional. En él se evaluó la calidad de vida de 937 niños y adolescentes con DM1 con relación al sistema de administración de la insulina. Los resultados no mostraron diferencias significativas en las puntuaciones entre los usuarios de una bomba de insulina y los de tratamiento de inyección múltiple¹⁷.

El segundo estudio nacional multicéntrico fue observacional longitudinal de 4 años de seguimiento a una muestra de 1.151 adolescentes del proyecto SEARCH for Diabetes in Youth de Estados Unidos. El objetivo era comparar la calidad de vida de una cohorte de DM1 *versus* DM2. Los resultados muestran que los adolescentes con DM1 obtuvieron puntuaciones más altas de PedsQL (mejor calidad de vida) que se relacionaron con una mayor educación de los padres, una mayor actividad física y valores más bajos de HbA1c en comparación con los adolescentes portadores de DM2¹⁹.

Finalmente, el tercer estudio multicéntrico fue de diseño correlacional cuantitativo para evaluar la calidad de vida de 229 adolescentes con DM1 desde el punto de vista principalmente conductual, obteniendo que se puede observar una asociación significativa entre la calidad de vida y la resiliencia³¹.

Con respecto a las características particulares de los sujetos de estudio, la edad de los participantes varió desde los 2 a los 25 años^{30,33} y el promedio de edad se sitúa en un rango que va desde los 10,8 años³⁴ a los 16,3 años^{30,33}, en los estudios que tenían estos datos; sin embargo, hay 3 estudios en los que fueron incluidos niños junto a adolescentes^{13,14,22}. La población de estudio estuvo compuesta por 11.720 participantes; la menor muestra estuvo compuesta por 30 adolescentes, que formaban parte de un campamento de diabetes²⁴ y la mayor por 2.846 adolescentes²⁷ del estudio TEENs que involucro a 20 países. El criterio de inclusión más común fue que para participar del estudio los adoles-

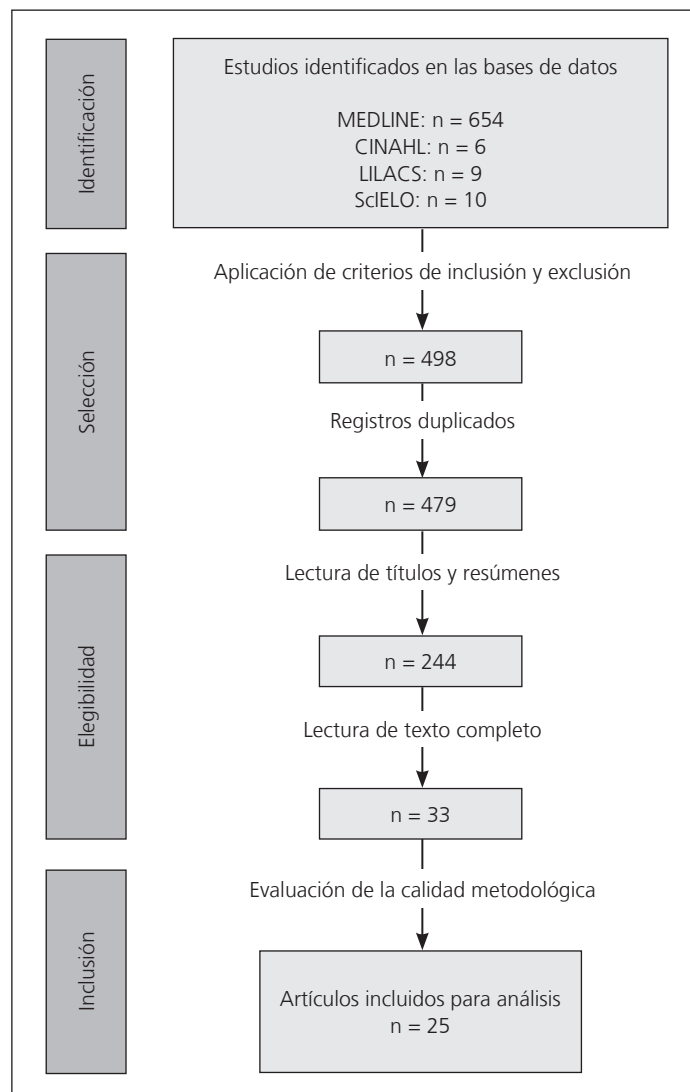


Figura 1. Flujograma de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los estudios. Santiago, Chile, 2020.

centes deberían padecer de DM1 como mínimo 1 año desde el diagnóstico^{18,20,21,23,27-29,31,32,34}. El instrumento más utilizado, relativo a las mediciones de la calidad de vida, fue el Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL)^{13,14,18-20,22-25,27,29,31,33,34}. PedsQL 3.2 Diabetes Module es un instrumento de medición que se utiliza para evaluar la calidad de vida de pacientes pediátricos (2 a 18 años) con DM. Consta de cinco dimensiones que miden los síntomas de la diabetes (15 ítems), barreras de tratamiento (5 ítems), adherencia al tratamiento (6 ítems), preocupación (3 ítems) y comunicación (4 ítems). Tiene una excelente validez de constructo y confiabilidad que le confiere la capacidad de evaluar los síntomas y el manejo de la diabetes mellitus en función del impacto sobre la vida cotidiana del paciente. Además, estandariza los resultados en una investigación científica⁴⁵.

Tabla 1. Caracterización de los estudios sobre diabetes mellitus tipo 1 y calidad de vida de los adolescentes - Santiago, Chile, 2020

Identificación del artículo	Pais de realización y año del estudio	Tamaño de la muestra	Edad de los participantes	Tipo de estudio	Características de ingreso al estudio de los participantes
Jafari et al., 2011 ¹³	Irán No refiere	94 niños o adolescentes (cohorte de estudio) y 200 niños o adolescentes saludables (grupo control) de clínicas de atención terciaria	8 a 18 años	Estudio de 2 cohortes aleatorias	Los participantes deben cumplir como mínimo 3 meses desde el diagnóstico de DM1
Tahirović et al., 2012 ¹⁴	Bosnia y Herzegovina 2008	65 niños o adolescentes del Centro Regional para Diabetes	5 a 18 años	Estudio transversal de 2 cohortes: 1° grupo HbA1c < 8% (n = 21) 2° grupo HbA1c > 8% (n = 44)	Con más de 6 meses de diagnosticado la DM1
De Wit et al., 2012 ¹⁵	Holanda No refiere	84 participantes con DM1 Las mujeres son 44 y los hombres 40	10 a 18 años X = 14,4 años	Evaluación psicométrica del Cuestionario de Monitoreo de Necesidades Individuales en Diabetes Juvenil (MY-Q)	Adolescentes con DM1 de dos clínicas pediátricas ambulatorias en los Países Bajos
Hirose et al., 2012 ¹⁶	EE. UU. 2012	Autor no refiere, pero existen 113 referencias bibliográficas en el artículo	Autor no refiere, pero las referencias son de las 2 últimas décadas	Revisión bibliográfica de tipo narrativa	-----
Frøisland et al., 2013 ¹⁷	Noruega 2010 a 2011	Dos cohortes de adolescentes con DM1: 923 adolescentes (cohorte de estudio) del Control de Pediatría y 1.029 (cohorte no participantes) del Registro Noruego de Diabetes infantil	8 a 19 años X = 13,3 años (cohorte en estudio) contra X = 14,3 años (no participante)	Estudio de cohortes comparativas poblacional de 21 centros pediátricos	En tratamiento intensivo con infusión continua de insulina subcutánea (CSII)
Abdul-Rasoul et al., 2013 ¹⁸	Kuwait No refiere	188 adolescentes con DM1 de 6 hospitales y centros de diabetes	Adolescente (13 a 18 años)	Estudio caso-control con 2 cohortes de estudio: 97 adolescentes con DM1 (grupo caso) y 91 sin DM1 (grupo control)	Con tiempo de diagnóstico de la DM1 ≥ 1 años
Naughton et al., 2014 ¹⁹	EE. UU. No refiere	910 participantes con DM1 y 241 con DM2	10 a 22 años X = 13,6 años (DM1) X = 15,2 años (DM2) El 52,8% (DM1) y 38,2% (DM2) son hombres	Longitudinal, observación de seguimiento de 2 cohortes (DM1 y DM2) durante 4 años del Estudio multicéntrico nacional SEARCH	Excluye a jóvenes con diabetes gestacional
Al-Hayek et al., 2014 ²⁰	Arabia Saudita 2013	214 adolescentes del Centro de Tratamiento de Diabetes	13 a 18 años X = 15,2 años	Transversal	Sin enfermedades crónicas y con 1 año mínimo de seguimiento en el Centro
Costa LM et al., 2015 ²¹	Brasil 2014	96 adolescentes en control en Centro de Endocrinología	Adolescentes de 10 a 19 años	Transversal	Con un mínimo de 1 año del diagnóstico de la DM1
Boogerd et al., 2015 ²²	Países bajos 2009	110 niños con DM1, con sus padres y profesionales de la salud	4 a 16 años	Transversal	-----
Higueta-Gutiérrez et al., 2015 ²³	Chile 2015	Compuesto por 10 artículos que incluían una población con 6.841 adolescentes con DM1, 941 con DM2, 835 con sobrepeso y 291 con obesidad	Adolescentes de 10 a 19 años con DM1, 56 mujeres y 42 hombres	Revisión sistemática con metaanálisis	Como mínimo 1 año del diagnóstico de DM1
Boo et al., 2016 ²⁴	Corea del Sur 2012 a 2013	30 adolescentes de un campamento de diabetes	8 a 18 años X = 13,3 años	Transversal	Excluidos los participantes que han tenido hospitalizaciones

Tabla 1. Caracterización de los estudios sobre diabetes mellitus tipo 1 y calidad de vida de los adolescentes - Santiago, Chile, 2020 (continuación)

Identificación del artículo	Pais de realización y año del estudio	Tamaño de la muestra	Edad de los participantes	Tipo de estudio	Características de ingreso al estudio de los participantes
Samardžic et al., 2016 ²⁵	Montenegro 2013 a 2014	165 niños o adolescentes con DM1 de Clínica de Endocrinología	87 adolescentes de 13 a 18 años X = 12,6 años	Transversal con 4 cohortes: 3 cohortes de acuerdo a los niveles de HbA1c (165 niños o adolescentes grupo caso) y un grupo de 163 sin DM1 (grupo control)	Deberían tener más de 6 meses con diagnóstico de DM1
Huston, et al., 2016 ²⁶	EE. UU.	246 adolescentes con DM1	11 a 16 años X = 13,2 años El 64,3% eran mujeres	No especificado, pero se deduce tipo transversal	-----
Anderson et al., 2017 ²⁷	Consultorios clínicos de 20 países de los 5 continentes	5.887 niños o jóvenes de 8 a 25 años. El grupo de adolescentes fue de 2.846 (13 a 18 años)	Divididos en 3 grupos según edad. El grupo de 13 a 18 años (X = 15,3 años)	Transversal internacional (estudio TEENS)	Con tiempo de diagnóstico de la DM1 mayor a 1 año
Hassan et al., 2017 ²⁸	Egipto No refiere	150 adolescentes de la Unidad Pediátrica de Diabetes	10 a 18 años X = 12,3 años	Transversal	Con tiempo de diagnóstico de la DM1 de 1 año como mínimo
Mozzillo et al., 2017 ²⁹	Italia 2014 a 2015	242 adolescentes de 3 centros de diabetes pediátrica	13 a 19 años	Transversal	Con tiempo de diagnóstico de la DM1 \geq 2 años
Bächle et al., 2018 ³⁰	Alemania 2009-2010	839 adolescentes, siendo 425 hombres y 414 mujeres	Adolescentes de 11 a 21 años. X = 16,3 años	Análisis de la encuesta nacional "Clinical Course of Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults with Disease Onset in Preschool Age"	-----
Lukács et al., 2018 ³¹	Hungría No refiere	229 adolescentes con DM1	X = 15,35 años, El 51,2% eran hombres	Estudio de diseño correlacional cuantitativo multicéntrico	Diagnosticados con DM1 durante al menos 1 año y sin trastornos mentales que impida el desarrollo del test
Martins et al., 2018 ³²	Brasil 2013	59 adolescentes	Adolescentes de 9 a 16 años X = 13,6 años El 57,6% eran mujeres	Transversal	Excluidos los adolescentes con diagnóstico de DM1 menor a 1 año y otras patologías
Varni et al., 2018 ³³	EE. UU. 2015 a 2017	418 adolescentes y adultos jóvenes de 10 consultorios	13 a 25 años X = 16,3 años	Transversal	La DM1 debería ser un diagnóstico primario
Saoji et al., 2018 ³⁴	EE. UU. No refiere	132 adolescentes de dos clínicas de diabetes multidisciplinarias	13 a 16 años X = 15,0 años	Transversal	Diagnóstico de DM1 como mínimo 1 año
Guerrero-Ramirez et al., 2018 ³⁵	Puerto Rico 2018	51 adolescentes latinos (29 niñas) acompañado por 1 cuidador cada uno	12 a 17 años X = 14,7 años	Datos de un proyecto primario del cual no se especifica el nombre	--
Henríquez-Tejo et al., 2018 ³⁶	Chile 2018	El artículo tiene 49 referencias bibliográficas	--	Revisión narrativa	--
Souza et al., 2019 ³⁷	Brasil 2014	92 adolescentes con DM1 en control de salud para DM	X = 14,6 años DE = 2,9	Transversal	--

Tabla 2. Escalas de evaluación de la calidad de vida de los adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1, resultados de los estudios y aportes a la pregunta de investigación, Santiago, Chile, 2020

Identificación del estudio	Escalas de evaluación	Aportes a la pregunta de investigación
Jafari et al., 2011 ¹³	Escalas de núcleo genérico PedsQL™ 4.0 Módulo de diabetes PedsQL™ 3.0	Los puntajes totales de la escala PedsQL 4.0 fueron 67,98 ± 14,03 (cohorte DM1) y 78,21 ± 13,23 (cohorte saludable). Para PedsQL 3.0 el dominio barreras al tratamiento fue el puntaje más bajo (58,38 ± 21,51) y el más alto fue el dominio comunicación con 61,08 ± 27,34
Tahirović et al., 2012 ¹⁴	Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica Escalas de núcleo genérico PedsQL™ 4.0 Módulo de diabetes PedsQL™ 3.0	El grupo 1 (HbA1c < 8%) tuvo puntajes de Calidad de Vida, relacionada con la Salud (CVRS), mejores en los dominios síntomas de la diabetes; barreras al tratamiento, cumplimiento del tratamiento y preocupación, en comparación con el Grupo 2 (HbA1c > 8%). Existe una correlación significativa entre los puntajes genéricos totales de CVRS y HbA1c, lo que indica que un control glucémico deficiente se asocia con puntajes más bajos de CVRS genéricas y específicas, es decir, peor calidad de vida
De Wit et al., 2012 ¹⁵	Cuestionario de Monitoreo de Necesidades Individuales en Diabetes Juvenil (MY-Q)	El cuestionario MY-Q obtuvo un alfa de Cronbach de 0,80, es decir, una buena consistencia interna. Además, las fuertes correlaciones entre el total de MY-Q y los puntajes genéricos y del módulo de diabetes de PedsQL confirmaron la validez concurrente.
Hirose et al., 2012 ¹⁶	No aplica, pero en esta revisión se discute el impacto de las nuevas tecnologías en la calidad de vida en niños y familias con DM1	El estudio señala que a menor edad existe un mayor manejo de la patología. Una HbA1c más alta se asoció con una menor percepción de control de la diabetes Se presenta para el manejo de la terapia de insulina, la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa, evaluando el impacto de estas terapias en la CVRS. La terapia con bomba de insulina mejora las horas de comida, los patrones de infusión de bolo y la insulina basal por hora, lo que a su vez aumenta la flexibilidad en la vida cotidiana de los niños y las familias. Pero, estos hallazgos prometedores necesitan más estudios mejor diseñados para confirmar el impacto de la terapia con bomba de insulina en la calidad de vida de los niños con DM1
Frøisland et al., 2013 ¹⁷	Cuestionarios de Chronic Generic Module DISABKIDS DCGM-37 Diabetes Specific Module DDM-10	Promedio de duración de la DM1 = 4,9 años (cohorte en estudio) 5,9 años (no participante). Los valores promedio de HbA1c fueron de 8,5% (cohorte en estudio) y de 8,8% (no participante). Las puntuaciones más bajas de la Escala DDM-10 se asociaron significativamente con ser mujer y con una HbA1c más alta. La calidad de vida se relacionó con el mejor control metabólico y el género, pero no con el modo de tratamiento Los valores promedio de HbA1c fueron 8,9%.
Abdul-Rasoul et al., 2013 ¹⁸	Módulo de Diabetes PedsQL 3.0	La CVRS de los adolescentes con DM1 fue consistentemente más baja que los controles, ya que los valores más altos de HbA1c se asociaron con puntuaciones de calidad de vida más baja (total, dominio emocional y social) La CVRS fue mayor entre aquellos con DM1 versus DM2.
Naughton et al., 2014 ¹⁹	Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL)	Entre los participantes de DM1 los puntajes totales de PedsQL más altos (mejores) se relacionaron con una mayor educación de los padres, con valores más bajos de HbA1c y con una mayor actividad física durante los últimos 7 días. La CVRS de las niñas se mantuvo estable o disminuyó con el tiempo, mientras que la CVRS de los hombres aumentó, indicando que los efectos de la diabetes en la CVRS difieren según el sexo

Tabla 2. Escalas de evaluación de la calidad de vida de los adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1, resultados de los estudios y aportes a la pregunta de investigación, Santiago, Chile, 2020 (continuación)

Identificación del estudio	Escalas de evaluación	Aportes a la pregunta de investigación
Al-Hayek et al., 2014 ²⁰	Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL 3.0 DM)	El 79,9% de los adolescentes tenía HbA1c > 7%. El tiempo promedio del diagnóstico fue hace 8.7 años. La edad, el tipo de tratamiento (inyección diaria múltiple), la cetoacidosis diabética y HbA1c > 7 fueron factores de influencia independientes para la subescala síntomas de la diabetes. La HbA1c > 7 fue el factor de influencia independiente para las barreras del tratamiento y la CVRS en general. La cetoacidosis diabética fue el factor de influencia independiente para la subescala de preocupación y el género femenino fue el factor de influencia independiente para la subescala de comunicación
Costa LM et al., 2015 ²¹	Qualidade de Vida de Jovens com Diabetes (IQVID)	Un 81% de los adolescentes tenían DM descompensada (HbA1c \geq 7). Los valores promedio y mínimos y máximos del instrumento IQVID son: dominio satisfacción, 35 (17-62); dominio impacto, 51 (26-73) y dominio preocupación 26 (11-44). La calidad de vida de los adolescentes fue evaluada como buena o excelente (74%). Pero, existen factores específicos que la reducen, como ser atendido en un servicio público, tener un diagnóstico de DM1 de más de 3 años, no practicar actividad física y trabajar además de estudiar. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los factores clínicos (tiempo de diagnósticos, tipo de insulina, hipoglucemia, actividad física y estado nutricional) y los ítems del dominio impacto
Boogerd et al., 2015 ²²	Cuestionario de fortalezas y dificultades Cuestionario de calidad de vida pediátrica (PedsQL)	Los niños con DM1 mostraron más problemas psicosociales y una menor CVRS en comparación con sus compañeros sanos. Los profesionales parecen tender a sobreestimar a los problemas psicosociales
Higueta-Gutiérrez et al., 2015 ²³	Cuestionario pediátrico de calidad de vida (PedsQL)	En DM1, el promedio de salud física fue 85,0; salud psicosocial 78,4; estado emocional 74,9; relaciones sociales 86,0 y el dominio de escuela 74,1 La CVRS de los adolescentes con DM1, DM2, sobrepeso y obesidad no presentan diferencias significativas desde el punto de vista clínico, asimismo refleja que en las cuatro enfermedades los dominios relacionados con la salud emocional y escolar son afectados en mayor medida que la salud física
Boo et al., 2016 ²⁴	Módulo de Diabetes PedsQL™ 3.2	Promedio de duración de la DM1 = 4 años. El promedio de HbA1c fue 8,8%. PedsQL diabetes fue de 46,1 a 93,8 con una media de 69,2 \pm 14,1. El promedio de la Escala PedsQL fue de 69,2 con un rango de 46,1 a 93,8. Los adolescentes mayores, masculinos y menos deprimidos tenían más probabilidad de tener una mejor calidad de vida
Samardzic et al., 2016 ²⁵	PedsQL 4.0 Generic Core Scales (GCS) Módulo de Diabetes PedsQL 3.0	Tiempo promedio de DM1 = 8,2 años. Los niños y adolescentes con DM1 tenían una CVRS más baja en el dominio "Salud psicosocial" y "Funcionamiento escolar" en comparación con los adolescentes sanos. Los valores más bajos de HbA1c se asociaron con menos preocupaciones y una mejor calidad de vida
Huston, et al., 2016 ²⁶	Escala de afrontamiento, Escala de Búsqueda de beneficios, Escala de emoción de diabetes negativa, Escala de Procesamiento de emociones y expresión de emociones, Escala de aceptación y Escala de adaptación y comodidad de la diabetes	Se propusieron escalas para la evaluación de diferentes puntos. Se concluye que la mayor problemática de los pacientes es no poder realizar las actividades que ellos disfrutaban con sus amigos por causa de la diabetes, considerando que el punto mejor aceptado fue la adaptación del usuario con diabetes relacionado con la actividades físicas y recreativas

Tabla 2. Escalas de evaluación de la calidad de vida de los adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1, resultados de los estudios y aportes a la pregunta de investigación, Santiago, Chile, 2020 (continuación)

Identificación del estudio	Escalas de evaluación	Aportes a la pregunta de investigación
Anderson et al., 2017 ²⁷	Módulo de Diabetes PedsQL 3.0	El 71% de los adolescentes tenía HbA1c ≥ 7 . Existe una relación lineal significativa entre calidad de vida y HbA1c. Los adolescentes con HbA1c $< 7,5\%$ tienen la mejor calidad de vida con relación a mayores valores de HbA1c. Existen 3 comportamientos de control de diabetes que se relacionaron significativamente con una mejor calidad de vida: métodos avanzados utilizados para medir la ingesta de alimentos, monitorización diaria más frecuente de la glucosa en sangre y más días por semana de actividad física.
Hassan et al., 2017 ²⁸	Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Diabetes Quality of life for Youth	El 43,33% de los adolescentes tenía una percepción buena de su salud. Un mejor control metabólico se asoció con una mejor calidad de vida. La calidad de vida tuvo una asociación significativa con el género, residencia, nivel educativo y el control metabólico de los adolescentes. Pero, la duración de la diabetes y el índice de masa corporal no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la calidad de vida.
Mozzillo et al., 2017 ²⁹	Módulo de Diabetes PedsQL 3.0 KIDMED (evaluación dieta mediterránea)	15 (6,2%) adolescentes cumplieron el conjunto de 3 hábitos de estilo de vida saludable; 62 (25,6%) tenían 1 hábito de estilo de vida poco saludable y 165 (68,2%) tenían ≥ 2 . La agrupación de hábitos de vida poco saludables se asocia con una reducción de la CVRS en adolescentes con DM1. PedsQL alto se asoció significativamente con ser hombre, vivir en el sur de Italia, tener niveles medios de HbA1c más bajos y adherencia a los hábitos de vida saludables.
Bächle et al., 2018 ³⁰	Encuestas de CVRS KINDL-R genérico, DISABKIDS (DCGM-12) módulo genérico crónico DISABKID módulo específico de diabetes con escalas de impacto y tratamiento	Los valores promedio de HbA1c fueron 8,3%. Las puntuaciones medias de calidad de vida fueron para el KINDL-R (73,2); para DCGM-12 (76,1); para el impacto de la diabetes (66,2) y para el tratamiento de la diabetes (56,4) (DISABKIDS). Si bien tanto los resultados de la calidad de vida como el nivel de HbA1c mejoraron con el aumento del nivel socioeconómico individual, no se observó una asociación entre la privación a nivel de área (ingresos, educación, empleo, medioambiente, ingresos municipales, capital social, seguridad) y ninguno de los resultados.
Lukács et al., 2018 ³¹	Módulo de Diabetes 3.0 del Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL DM) Escala de Resiliencia (RS) versión 15	Nivel promedio de HbA1c = 10,3%. La puntuación media total de CVRS de los pacientes fue de 71,57. Sin problemas con el cumplimiento del tratamiento (82,07). Problemas con la presencia de los síntomas de la diabetes (63,45). Se puede observar una asociación significativa entre CVRS y Resiliencia. Supuestamente, un mayor nivel de actividad física promueve un mayor nivel de Resiliencia que a su vez ayuda a aumentar la CVRS en adolescentes con DM1. El tratamiento con terapia con bomba de insulina, también, promueve una mejor CVRS.
Martins et al., 2018 ³²	Calidad de Vida de Jóvenes con diabetes (IQVJD)	El promedio de HbA1c el año anterior fue de 10%. Los resultados mostraban buena calidad de vida en el 71% de los adolescentes. Al realizar un análisis por dominio, la puntuación Z de altura, HbA1c más baja, práctica de actividad física, uso de la pluma, menos hospitalizaciones y residencia en un área rural se asoció con una mejor CVRS.
Varni et al., 2018 ³³	Escala PedsQL Diabetes Module 3.2	El promedio de HbA1c es 8,9%. PedsQL promedio = 82,33 DE = 13,53. Las variables demográficas, clínicas, los síntomas y el tratamiento de la diabetes representaron significativamente el 53% de la varianza en la CVRS genérica, lo que demuestra un gran tamaño del efecto sobre la calidad de vida. La comunicación de salud del paciente y la vergüenza social tuvieron efectos directos sobre las barreras de adherencia al tratamiento percibidas por el paciente y la CVRS.

Tabla 2. Escalas de evaluación de la calidad de vida de los adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1, resultados de los estudios y aportes a la pregunta de investigación, Santiago, Chile, 2020 (continuación)

Identificación del estudio	Escalas de evaluación	Aportes a la pregunta de investigación
Saoji et al., 2018 ³⁴	Escala PedsQL Diabetes Module PedsQL Family Impact Module	El promedio de HbA1c fue 9,0%. Duración media de la DM1 fue 6,1 años. La calidad de vida promedio fue de 67,2. La calidad de vida específica de la diabetes se asoció fuertemente con el "régimen de dolor y molestias" para los adolescentes
Guerrero-Ramírez et al., 2018 ³⁵	Cuestionario de ideación suicida-Junior (SIQ-Jr) Cuestionario de calidad de vida de la diabetes para jóvenes (DQOLY) Escala de autoeficacia para la diabetes (SED) Cuestionario de Barreras a la Adherencia (BAQ) Lista de verificación de comportamiento infantil (CBCL)	El promedio de HbA1c fue 9,14%. Los factores asociados con la ideación suicida fueron depresión, quejas somáticas y apoyo emocional familiar percibido (explican el 46% de la varianza). Los factores asociados con la CVRS fueron las alteraciones cognitivas, barreras a la adherencia, apoyo emocional familiar percibido y autoeficacia para la diabetes (explican el 61% de la varianza)
Henríquez-Tejo et al., 2018 ³⁶	Aspectos clínicos y epidemiológicos Costos personales y sociales Tratamiento actual de la DM1 en Chile Repercusiones psicosociales Adolescencia y problemas psicosociales Atención psicosocial	La educación no ha sido de gran impacto sobre el control glucémico. Los factores familiares y apoyo de pares tienen un mayor impacto que el tratamiento farmacológico. Refiere que los adolescentes tienen un peor control de la DM, debido a cambios hormonales y a un menor nivel de actividad física que los hombres, lo que repercute en menores puntajes en evaluaciones de calidad de vida. Destaca que los programas educativos (TEENCOPE, CASCADE y Managing Diabetes) han tenido mejores resultados en el control glucémico.
Souza et al., 2019 ³⁷	Cuestionario de calidad de vida de la diabetes para jóvenes (DQOLY)	Tiempo promedio desde el diagnóstico DM1 = 6,8 años. Edad de inicio de síntomas = 7,6 años. Sin otras patologías (96,7%). Con complicaciones crónicas (87%). El 59,8% usa 4 o más dosis de insulina/día. Un 18,5% tenía HbA1c controlada. El valor promedio de HbA1c fue de 9,59%. CVRS total es alta (117,5) en todos los dominios excepto en el dominio "impacto" que tiene un valor promedio de 53, lo que indica una baja de la CVRS. El ítem más alterado fue el dominio impacto (actitud sobreprotectora de los padres y la preocupación excesiva por el control glucémico de los hijos). En las variables sociodemográficas se encontró que la clase económica mostró diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones para CVRS y el dominio "impacto". En las variables clínicas, las complicaciones de la DM1 mostraron diferencias estadísticamente significativas para el puntaje CVRS total y el dominio "impacto". Estos resultados indican un mayor deterioro de la CVRS total y un mayor impacto en la vida de los adolescentes con complicaciones asociadas a la enfermedad

Discusión

Las evidencias científicas analizadas permiten comprobar que la DM1 está presente en todos los continentes, lo que se constata en los estudios realizados en adolescentes con DM1 en una diversidad de países¹⁷⁻³⁷. El estudio internacional TEENs que abarcó una muestra global de 2.846 adolescentes de los 5 continentes, tuvo como objetivo caracterizar la calidad de vida relacionada con la DM1, utilizó un análisis de regresión lineal multivariante y concluyó que la calidad de vida estaba significativamente relacionada con HbA1c, es decir, cuanto más bajo son los valores de HbA1c, mejor es la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)²⁷. En este estudio el 71% de los adolescentes tenía valores HbA1c ≥ 7 , similar a lo obtenido en otros 12 estudios de esta revisión que arrojan valores promedio de 7,1%²⁷ a 10,3% de HbA1c³¹. Estos porcentajes se encuentran lejos del punto de corte estipulado por la American Diabetes Association (ADA) e International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), la que establece valores de HbA1c $\leq 7\%$ como meta ideal para los pacientes diabéticos en tratamiento^{38,46}. Sin embargo, varias cohortes de estos estudios están por encima de estos valores de HbA1c, por ende, estos adolescentes presentan una descompensación metabólica de tipo moderada^{18,33-35,37} y, en otros casos, severa^{31,32}. Vinculado a este nivel de grado de compromiso metabólico, se verifica la alta prevalencia de descompensación metabólica, como lo demuestra el estudio retrospectivo de 4,5 años de seguimiento realizado en Chile con niños y adolescentes que llevaban un estricto manejo nutricional y un esquema de insulino-terapia, el cual evidenció que solo el 20% de los casos tenía un control metabólico según normas ADA⁴⁷. Es por ello que, debido a la relevancia que presenta este análisis sanguíneo definido como “estándar de oro” para monitorizar el control metabólico, es incluido en la evaluación de los aspectos clínicos de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)³⁸.

Otros aspectos que acompañan la evaluación de la calidad de vida son los psicosociales del adolescente que padece DM1. Según Riaño, el adolescente con DM1 se ve afectado en todos los ámbitos de su vida y, en especial, en la esfera psicológica³⁹. Según Barroso et al., la condición más compleja en estos adolescentes enfermos crónicos es la aceptación y la adaptación a esta situación patológica^{2,5,40}. Es tal la importancia de estas alteraciones psicológicas, que su manejo está contemplado en las recomendaciones de las guías clínicas ISPAD Cuidados Psicológicos⁴⁸. Por lo tanto, vivir con DM1 es un desafío para el adolescente.

Para evaluar los aspectos anteriores, existen los Cuestionarios de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) en versión genérica y módulo diabetes que evalúan la

calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), los que son ampliamente usados y han sido validados en varios idiomas^{16,41,42}. Ambas escalas van de 0 a 100 y las puntuaciones más altas indican mejor calidad de vida o menos síntomas relacionados con la diabetes^{42,43}.

En esta revisión de la bibliográfica los cuestionarios PedsQL genérico o específico fueron utilizados en 14 de 25 estudios^{13,14,18-20,22-25,27,29,31,33,34}, de los cuales 9 tienen un diseño de investigación de tipo transversal^{120,22,24,25,27,29,31,33,34} y 5 de tipo caso-control^{13,14,17,18,25}.

Al realizar mediciones con estas escalas, se identificó que a menor edad había un mayor manejo de la patología¹⁵ y al hacer una comparación por género, esta se asoció significativamente el ser mujer con puntuaciones más bajas, es decir, peor calidad de vida^{17,19,24,29,36}.

Los dominios emocional y social de esta Escala PedsQL genérica cuando se asociaron con mayores niveles de HbA1c tuvieron los puntajes más bajos, como sucedió en los estudios caso-control, en los cuales los puntajes menores en los dominios emocional, social y escolar de la Escala PedsQL correspondían a las cohortes diabéticas al compararlos con cohortes saludables^{13,18,22,25}. Autores como Higueta-Gutiérrez et al., reafirman esto en su revisión sistemática y meta análisis, cuando refieren que los dominios salud emocional y escolar son afectados mucho más que la salud física²³. Este es un hallazgo importante, ya que un estado emocional asociado a niveles más altos de estrés genera mayores niveles de cortisol que interfieren con el metabolismo de la insulina y con ello en el control metabólico²³. Además, estos aspectos psicológicos se ven relacionados con la salud física, al verificar que una HbA1c más alta se asoció con una menor percepción de control de la diabetes¹⁵. Estos resultados conducen a los estudios que reafirman que los altos niveles de este indicador (HbA1c) se asocian con un puntaje de CVRS más bajos (peor calidad de vida)^{14,17,18,20,25,27-29,32}. Estos estudios mostraron que esta patología requiere, por parte del adolescente, un autocontrol diario que es la piedra angular del cuidado de esta patología.

La Escala PedsQL diabetes pretende evaluar los dominios específicos de esta patología que, en algunos estudios, muestra que los mejores puntajes en dominios síntomas de la diabetes, barreras al tratamiento, adhesión al tratamiento y preocupación, se relacionan con un mejor control glucémico^{14,25,33,35}. Estos resultados han sido reafirmados en un estudio caso-control en el que se compararon 2 grupos de adolescentes con DM1 que tenían diferentes niveles promedios de control metabólico (7,3% & 8,8% de HbA1c) y se ratificó la tendencia de los resultados anteriores, es decir, los adolescentes con un mejor control metabólico tienen mejores puntajes en las dimensiones de la Escala PedsQL diabetes, excepto en la dimensión “comunicación”¹⁴. Sin embargo, autores como Frøisland et al., no

obtuvieron los mismos hallazgos en su investigación, pues encontraron que la calidad de vida no se relacionó con la adhesión al tratamiento¹⁷.

Al utilizar otras escalas, como el cuestionario de calidad de vida de la diabetes para jóvenes (DQOLY), el ítem más alterado fue el dominio impacto (actitud sobre protectora de los padres y su preocupación excesiva por el control glucémico de los hijos)³⁷. Un resultado diferente se obtuvo con la misma escala anterior, en la cual entre el dominio impacto y los factores clínicos (como tipo de insulina, hipoglucemia, actividad física y estado nutricional) no se encontró una asociación estadísticamente significativa²¹. Otros estudios, como el de Souza et al., encontraron que las variables clínicas mostraron diferencias estadísticamente significativas para el puntaje CVRS total y el dominio impacto³⁷. En esta escala los resultados indicaron un mayor deterioro de la CVRS total y que el mayor impacto en la vida de los adolescentes son las complicaciones asociadas a la enfermedad derivado del mal manejo del control metabólico³⁷.

Relacionado con los postulados anteriores, Anderson et al., refieren que uno de los 3 comportamientos más relevantes para el control de la diabetes, que se relacionó significativamente con una mejor calidad de vida, es la monitorización diaria de la glucosa en sangre²⁷, por lo tanto, el tratamiento con una terapia con bomba de insulina ayudaría a este hecho. Esta idea es también compartida por Lukács et al., quien comprobó que la bomba de insulina promueve una mejor CVRS³¹. Pero este parecer no es ratificado por Hirose et al., quienes presentaron, mediante una revisión narrativa, que los estudios con esta tecnología de terapia de insulina tienen diseños metodológicos deficientes y que por ello sus evaluaciones son inconsistentes con la calidad de vida, por lo tanto, el autor plantea que limitan el poder afirmar que existe una fuerte asociación entre los beneficios de la terapia con bomba de insulina y la calidad de vida¹⁶.

Con respecto a otros comportamientos, como los estilos de vida, se puede observar que los puntajes totales de PedsQL más altos se relacionaron con valores más bajos de HbA1c y con una mayor actividad física^{19,27,29,31,32,36}.

Esta afirmación también se presentó al comparar un grupo de adolescentes con DM1 con otro con DM2, lo que arrojó como resultado que una mejor CVRS en los DM1 se relaciona con una mayor actividad física, con una mayor educación de los padres y con valores más

bajos de HbA1c¹⁹; sin embargo, otros trabajos refieren que tanto la calidad de vida como el nivel de HbA1c mejoraron con el aumento del nivel socioeconómico individual, pero no se observó una asociación con la disminución de los ingresos, la educación, el empleo, el capital social y la seguridad, entre otros aspectos³⁰. Otro aspecto importante en el ciclo de vida para estos adolescentes con DM1 es emigrar desde un sistema de atención pediátrica a uno de atención para adultos. Con el objetivo de conocer este proceso, se realizó un interesante estudio en Chile con el fin de evaluar la efectividad de un “programa de transición” con 2 grupos de estudios; uno con intervenciones de atención integral del equipo de salud y otro sin ellas. Los resultados mostraron que los adolescentes con dicha intervención tenían mejores indicadores de adherencia para mantener o mejorar los niveles de HbA1c (60% frente a 30%), sin embargo, esto no fue significativo⁴⁹.

Estos estudios fueron publicados en revistas científicas específicas del tema como *Pediatric diabetes*^{15,26,31,33}, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*^{25,28}, *Current Diabetes Reports*¹⁶ y *Diabetes care*²⁷. La revisión y análisis realizado, evidencia la existencia de una gran preocupación de la comunidad científica para contribuir a enfrentar esta dolencia, lo que representa un respaldo de la ciencia, que contribuye a dar respuesta a la pregunta de investigación planteada en este trabajo.

En conclusión, la calidad de vida medida por los propios adolescentes diabéticos está significativamente asociada a los valores de HbA1c, es decir, cuanto más alto es el nivel de este indicador más bajo es el puntaje de CVRS (peor calidad de vida). Esta vinculación se extiende a una correlación significativa entre los puntajes genéricos totales de CVRS y HbA1c, pero no tiene la misma repercusión en los puntajes CVRS específicos, por la existencia de controversias en algunas dimensiones de esta escala.

Así, el control metabólico se establece como la piedra angular que incide en el impacto en la relación DM1 y calidad de vida; vinculación que se vislumbra como bidireccional, aunque no se evidencia un consenso absoluto sobre los tipos de factores y los grados que influirían en el control metabólico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(4):149-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.002>.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. Ninth edition 2019. Disponible: www.diabetesatlas.org.
3. Garfías CP, Borzutzky A, Ugarte MF, García HJ, Phingsthorn M, García HG. Mandatory notifications of type 1 diabetes incident cases in Chilean children, 2006 to 2014: A population-based study. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(1):48-52. doi:10.1111/pedi.12937.
4. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, adolescentes y sus familias. Revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(3):391-8. doi: 10.4067/S0370-41062018005000507.
5. Pineda S, Aliño M. El concepto de la adolescencia. In: Manual de prácticas clínicas para la atención integral a la salud en la adolescencia. Ministerio de Salud Pública MINSAP. La Habana, Cuba, 2ª edición, 2002. P. 15-23.
6. Urzúa M, Caqueo-Urizar A. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. *Ter Psicol.* 2012;30(1):61-71. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082012000100006>.
7. Urzúa A. Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. *Rev Med Chile* 2010;138:358-65. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000300017>.
8. Barbosa FT, Lira AB, Oliveira Neto OB, et al. [Tutorial for performing systematic review and meta-analysis with interventional anesthesia studies]. *Rev Bras Anestesiol.* 2019;69(3):299-306. doi:10.1016/j.bjan.2018.11.007.
9. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible: www.cochrane-handbook.org.
10. Assessment the methodological quality of systematic reviews (AMSTAR). The development of AMSTAR. Disponible: <https://amstar.ca/AmstarChecklist.php>.
11. STROBE statement. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology. Disponible: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>.
12. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
13. Jafari P, Forouzandeh E, Bagheri Z, Karamizadeh Z, Shalileh K. Health related quality of life of Iranian children with type 1 diabetes: reliability and validity of the Persian version of the PedsQL™ Generic Core Scales and Diabetes Module. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:104. doi: 10.1186/1477-7525-9-104.
14. Tahirović H, Toromanović A, Tahirović E, Begić H, Varni JW. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol.* 2012;36(1):117-21.
15. De Wit M, Winterdijk P, Aanstoot HJ, et al. Assessing diabetes-related quality of life of youth with type 1 diabetes in routine clinical care: the MIND Youth Questionnaire (MY-Q). *Pediatr Diabetes.* 2012;13(8):638-46. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00872.x.
16. Hirose M, Beverly EA, Weinger K. Quality of life and technology: impact on children and families with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012;12(6):711-20. doi: 10.1007/s11892-012-0313-4.
17. Frøisland DH, Graue M, Markestad T, Skriverhaug T, Wentzel-Larsen T, Dahl-Jørgensen K. Health-related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102(9):889-95. doi: 10.1111/apa.12312.
18. Abdul-Rasoul M, AlOtaibi F, Abdulla A, Rahme Z, AlShawaf F. Quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2013;22(4):379-84. doi: 10.1159/000347052.
19. Naughton MJ, Yi-Frazier JP, Morgan TM, et al. Longitudinal associations between sex, diabetes self-care, and health-related quality of life among youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2014;164(6):1376-83.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.027.
20. Al-Hayek AA, Robert AA, Abbas HM, et al. Assessment of health-related quality of life among adolescents with type 1 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2014;35(7):712-7.
21. Costa LM, Vieira SE. Quality of life of adolescents with type 1 diabetes. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(3):173-9. doi: 10.6061/clinics/2015(03)04.
22. Boogerd EA, Damhuis AM, van Alfen-van der Velden J, et al. Assessment of psychosocial problems in children with type 1 diabetes and their families: the added value of using standardised questionnaires in addition to clinical estimations of nurses and paediatricians. *J Clin Nurs.* 2015;24(15-16):2143-51. doi: 10.1111/jocn.12789.
23. Higuaita-Gutiérrez LF, Vargas-Alzate CA, Cardona-Arias JA. Impacto de la diabetes, el sobrepeso y la obesidad en la calidad de vida relacionada con la salud del adolescente: metanálisis. *Rev chil nutr.* 2015;42(4):383-91. doi:10.4067/S0717-75182015000400010.
24. Boo S, Ahn Y, Lee JE, Kang N, Kang H, Sohn M. Diabetes-Specific Quality of Life of Korean Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Int J Nurs Knowl.* 2016;27(2):62-9. doi: 10.1111/2047-3095.12075.
25. Samardžić M, Tahirović H, Popović N, Popović-Samardžić M. Health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from Montenegro: relationship to metabolic control. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(6):663-8. doi: 10.1515/jpem-2015-0420.
26. Huston SA, Blount RL, Heidesch T, Southwood R. Resilience, emotion processing and emotion expression among youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(8):623-31. doi: 10.1111/pedi.12347.
27. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, et al. Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: The Global TEENS Study. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1002-9. doi: 10.2337/dc16-1990.
28. Hassan M, Musa N, Abdel Hai R, Fathy A, Ibrahim A. Assessment of health-related quality of life in Egyptian adolescents with type 1 diabetes: DEMPU survey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(3):277-83. doi: 10.1515/jpem-2016-0147.
29. Mozzillo E, Zito E, Maffei C, et al. Unhealthy lifestyle habits and diabetes-specific health-related quality of life in youths with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017;54(12):1073-80. doi: 10.1007/s00592-017-1051-5.
30. Bächle C, Peneva A, Maier W, et al. Association of individual and area-level socioeconomic conditions with quality of life and glycaemic control in 11- to 21-year-old adolescents with early-onset type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3131-6. doi: 10.1007/s11136-018-1949-6.
31. Lukács A, Mayer K, Sasvári P, Barkai L. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes in the context of resilience. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(8):1481-6. doi: 10.1111/pedi.12769.
32. Martins KAKF, Mascarenhas LPG, Morandini M, et al. Health-related quality of life in a cohort of youths with type 1 diabetes. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018;64(11):1038-44. doi: 10.1590/1806-9282.64.11.1038.

33. Varni JW, Delamater AM, Hood KK, et al. Diabetes management mediating effects between diabetes symptoms and health-related quality of life in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1322-30. doi: 10.1111/pedi.12713.
34. Saoji N, Palta M, Young HN, Moreno MA, Rajamanickam V, Cox ED. The relationship of Type 1 diabetes self-management barriers to child and parent quality of life: a US cross-sectional study. *Diabet Med*. 2018;35(11):1523-30. doi: 10.1111/dme.13760.
35. Guerrero-Ramírez G, Cumba-Avilés E. Factors Associated with Suicidal Ideation and Quality of Life in Adolescents from Puerto Rico with Type 1 Diabetes. *P R Health Sci J*. 2018;37(1):19-21.
36. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, adolescentes y sus familias. Revisión de la literatura. *Rev. chil. pediatr*. 2018;89(3):391-8. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018005000507>.
37. Souza MA, Freitas RWJF, Lima LS, Santos MA, Zanetti ML, Damasceno MMC. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Rev. Latino-Am Enfermagem*. 2019;27:e3210. doi: 10.1590/1518-8345.2961.3210.
38. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio* 2010;16:211-41. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl1105-6b.pdf>.
39. Riaño I. Calidad de vida en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8 Suppl(1):86-93. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.395.
40. Barroso A, Castillo G, Benitez N, Leyva A. Repercusión y tratamiento de los aspectos psicosociales de la diabetes mellitus tipo 1 en adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 2015;87(1):92-101. Disponible: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v87n1/ped11115.pdf>
41. Varni JW. The PedsQL Measurement model for the pediatric quality of life inventory. Disponible: <https://www.pedsq.org/index.html>.
42. Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and type 1 Diabetes Module. *Diabetes Care*. 2003;26(3):631-7. doi: 10.2337/diacare.26.3.631.
43. Millán M. Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL). *Aten Primaria* 2002;29(8): 517-21.
44. Díaz-Cárdenas C, Wong C, Vargas N. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev chil pediatr*. 2016;87(1):43-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.09.002>.
45. Varni JW, Delamater AM, Hood KK, et al. PedsQL 3.2 Diabetes module for children, adolescents, and young adults: reliability and validity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2064-2071. doi: 10.2337/dc17-2707.
46. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:105-14. doi: 10.1111/pedi.12737.
47. Díaz-Cárdenas C, Wong C, Vargas N. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev chil. pediatr*. 2016;87(1):43-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.09.002>.
48. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:237-49. doi:10.1111/pedi.12736.
49. Santibáñez G, Rubio C, Toro E, et al. Programa de transición: una intervención para adolescentes con diabetes tipo 1: estudio de casos y controles. *Rev chil endocrinol diabetes* 2018;11(1):7-10. Disponible: http://revistasoched.cl/1_2018/2.pdf.

Recomendación para la sospecha, manejo y seguimiento del compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Pediatría asociado a COVID-19 (PIMS-TC).

Declaración de Posición de la Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE) y Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR)

Recommendation for the recognition, management and follow up of cardiovascular compromise in patients with Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 (PIMS-CT).

Position statement of Chilean Scientific Societies

Patricia Álvarez Z.^{a,b}, Guillermo Larios G.^c, Lida Toro R.^d, Valeria Acevedo A.^{a,b}, Francisca Arancibia G.^c, Luis Cárdenas M.^{e,f,g}, Carlos Fernández C.^{h,i,j}

^aServicio Cardiología, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile

^bDepartamento de Pediatría, Campus Norte, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cDivisión de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

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

^eCentro Cardiovascular, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^fDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^gDepartamento de Pediatría, Sociedad Chilena de Cardiología (SOCHICAR). Santiago, Chile

^hCentro Cardiovascular Pediátrico, Clínica Santa María. Santiago, Chile

ⁱRama de Cardiología, Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE). Santiago, Chile

^jFacultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile

Recibido: 19 de agosto de 2020; Aceptado: 20 de agosto de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Pediatría asociado a SARS-CoV-2 (PIMS-TC) cursa con frecuencia con compromiso cardiovascular. Su presencia se asocia a una evolución más grave, requerimiento de hospitalizaciones en cuidados intensivos y manejo con terapia inmunomoduladora y antiinflamatoria.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El presente artículo aporta recomendaciones dirigidas a los médicos involucrados en la atención de los pacientes con compromiso cardiovascular en el contexto de PIMS-TC, con el objetivo de orientar la sospecha diagnóstica, su manejo intrahospitalario y el seguimiento ambulatorio.

Correspondencia:

Carlos Fernández C.

carlosfernandez72@yahoo.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(6):982-990. DOI: 10.32641/rchped.vi91i6.3215

Resumen

Desde la aparición de la pandemia por SARS-CoV-2, la población pediátrica ha sido menos afectada por la enfermedad tanto en frecuencia como en severidad. Sin embargo, desde abril de este año se han reportado casos de presentación y gravedad variables, caracterizados por fenómenos inflamatorios que afectan múltiples órganos, condición denominada Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS). La literatura describe frecuente compromiso cardíaco, hasta en un 80%. Este se caracteriza por injuria miocárdica con significativa elevación de biomarcadores: Troponinas séricas I/T, BNP o NT-ProBNP, unido a diversos grados de disfunción ventricular, pericarditis, valvulitis y arritmias. Además, se ha evidenciado la presencia de compromiso coronario el cual puede ocurrir hasta en un 23% de los casos, en un rango que va desde dilataciones hasta aneurismas. El seguimiento cardiológico hospitalizado y ambulatorio se ha sistematizado en base a los fenotipos clínicos de presentación: injuria miocárdica (miocarditis, valvulitis, pericarditis), *shock* (habitualmente de tipo “vasopléjico”), manifestaciones tipo Enfermedad de Kawasaki y aquellos casos PIMS que no cumplen con la clínica de los tres precedentes. Este último grupo es el que representa el mayor desafío en el corto, mediano y seguimiento a largo plazo. Por esta razón se requiere un equipo multidisciplinario para su manejo. Considerando la alta frecuencia del compromiso cardíaco en el PIMS y la importancia de lograr un consenso en su manejo y seguimiento, se presentan estas recomendaciones según el estado actual del conocimiento de esta patología recientemente descrita.

Palabras clave:

Síndrome Inflamatorio Multisistémico; PIMS; COVID-19; Injuria Miocárdica; Aneurisma Coronario; SARS-CoV-2; Enfermedad de Kawasaki

Abstract

Since the onset of the SARS-CoV-2 pandemic, the pediatric population has been less affected by the disease both in frequency and severity. However, since April cases of variable presentation and severity characterized by inflammatory phenomena that affect multiple organs have been reported, a condition called Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). The literature has reported frequent cardiac involvement, up to 80%. This is characterized by myocardial injury with a significant increase of biomarkers such as serum troponins I and T, BNP, or NT-ProBNP coupled with varying degrees of ventricular dysfunction, pericarditis, valvulitis, and arrhythmias. Coronary compromise has also been described, which can occur in up to 23% of cases, and ranges from dilations to aneurysms. Inpatient and outpatient cardiology follow-up has been systematized based on the clinical phenotypes such as myocardial injury (myocarditis, valvulitis, pericarditis), shock (usually vasoplegic), Kawasaki disease-type manifestations, and those MIS-C that do not comply with the clinic of the previous three. This last group represents the main challenge in the short-, medium- and long-term follow-up, therefore, it is necessary a multidisciplinary team for managing these patients. Considering the high frequency of cardiac compromise in MIS-C, and the importance of reaching a consensus regarding its management and follow-up, we present these recommendations according to the current state of knowledge regarding this recently described pathology.

Keywords:

Multisystem Inflammatory Syndrome; MIS-C; COVID-19; Myocardial Injury; Coronary Aneurysms; SARS-CoV-2; Kawasaki Disease

Introducción

Desde la declaración de la pandemia por SARS-CoV-2 en marzo de 2020 por la OMS, la afección en la edad pediátrica ha sido menos frecuente y de un curso clínico mas leve que en la población adulta, excepto en los menores de un año en los cuales existe una mayor severidad por patología respiratoria. A pesar de este menor compromiso, desde mediados de abril de este año en países de Europa y posteriormente Estados Unidos, se ha reportado un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico en niños de expresividad clínica variable, asociado temporalmente con la exposición a SARS-CoV-2, con un desfase variable de 3 a 6 semanas¹. Este cuadro muestra algunos rasgos clínicos y de

laboratorio similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de *shock* tóxico (SST) o síndrome de activación macrofágica (SAM), lo que motivó a diferentes instituciones a publicar recomendaciones para su sospecha y diagnóstico^{2,3,4}. Los estudios han descrito que puede evolucionar de forma grave, con *shock*, miocarditis y en ocasiones dilatación y aneurismas coronarios, requiriendo tratamiento en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Esta nueva enfermedad, denominada PIMS-TC (de su sigla en inglés Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2) se caracteriza por síntomas gastrointestinales y compromiso miocárdico en una elevada frecuencia^{5,6}. Los fenotipos clínicos reportados son heterogéneos y en

algunos afectados pueden superponerse o adicionarse. Para efecto de esta recomendación se describirán cuatro formas clínicas:

1. Pacientes con signos y síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki (EK) o similar a ésta (EK “like”) con o sin compromiso coronario,
2. Presentación clínica de *shock* ya sea cardiogénico o distributivo.
3. Pacientes con elementos clínicos o de laboratorio sugerentes de formas aisladas o en combinación con: injuria miocárdica, miocarditis, pericarditis, valvulitis y arritmia.
4. Pacientes con signos clínicos y de laboratorio de inflamación, sin elementos que permitan clasificarlos en los tres grupos precedentes (los más frecuentes de acuerdo a las series reportadas actualmente)⁷.

En todas estas formas de presentación se ha encontrado algún elemento de compromiso cardiológico⁷. Esto resulta particularmente importante en el último

grupo de pacientes pues constituye un desafío a considerar en cuanto a seguimiento a corto, mediano y largo plazo.

Por lo expuesto, y debido a la frecuencia y magnitud del compromiso cardiovascular, es que cardiólogos de distintos centros del país hemos generado este documento para orientar la sospecha y manejo de estos pacientes.

Compromiso Cardiovascular

El compromiso cardíaco ha sido descrito hasta en un 80% de los pacientes y puede producir: derrame pericárdico, miocarditis, valvulitis, compromiso coronario y arritmias⁵ cuyo espectro de manifestación comprende desde formas subclínicas hasta aquellas con requerimiento de apoyo vasoactivo e inotrópico e incluso, asistencia ventricular extracorpórea (ECMO). Las diferentes frecuencias de aparición descritas en la literatura se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Principales frecuencias de Manifestaciones de Compromiso cardiovascular reportadas en la literatura^{5,7,19,20,21}

Tipo compromiso	% Total	Edad (años)		
		< 6	6-13	13-20
Cualquier compromiso CV	80%			
Dolor torácico	11%	3%	7%	27%
Taquicardia	97%	90%	100%	100%
Hipotensión	32%	10%	40%	46%
<i>Shock</i>		13%	12%	4%
Uso de DVA	48-62%	48%	69%	65%
Uso de VM		10%	7%	15%
ECMO	4%	3%	5%	4%
Elevación de biomarcadores				
BNP (> 400) o NT-ProBNP	73-90%	96%	100%	72%
Troponina US	50-71%	58%	81%	84%
Disfunción ventricular	38-72%			
Leve o moderada (FEVI 45-55%)	33-72%			
Severa (FEVI <30%)	5-28%			
Derrame pericárdico	26%			
Miocarditis	53%	39%	50%	73%
Alteraciones coronarias	8-23%			
Aumento de ecogenicidad / dilatación	17%			
Aneurismas	8-9%	13%	10%	4%
Arritmias (Extrasístoles, bloqueo)	12%			
Muerte	2-4%	3%	2%	0

CV: cardiovascular. DVA: drogas vasoactivas. ECMO: asistencia ventricular extracorpórea. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. BNP: péptido natriurético cerebral.

Injuria Miocárdica-Miocarditis

El concepto de injuria miocárdica se utiliza para describir a un paciente en el que al menos una medición de troponina cardíaca (cTn) sérica está por sobre del límite de referencia superior del percentil 99⁸. La frecuencia de la injuria miocárdica en pacientes con COVID-19 es difícil de determinar, pero es probable que su incidencia sea mayor cuando se usa cTn ultrasensible y en la medida que se efectúe su búsqueda en las presentaciones de mayor gravedad.

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos por los cuales probablemente se puede producir daño en el corazón. Si bien el SARS-CoV-2 puede provocar afección cardiovascular a través de un daño directo por la invasión viral a los cardiomiocitos el mecanismo principal se cree que es en forma indirecta por la respuesta inflamatoria inmune exagerada asociada a una “tormenta de citoquinas”, en la cual juega un rol importante los linfocitos T Helper tipo 1 y tipo 2⁹. En este sentido, los hallazgos de que un alto porcentaje de los pacientes tienen serología positiva (en especial IgG) en comparación con la detección del virus por RT-PCR en las series publicadas apoyan esta teoría, ya que se cree que los afectados ya habrían estado en contacto con el agente etiológico más de tres semanas antes de la admisión, lo cual es consistente con una respuesta inmunológica tardía del huésped habitual a un antígeno convencional. Otros factores fisiopatológicos derivados de este último mecanismo incluyen: el daño microvascular (donde coexisten fenómenos de angioespasmo), el aumento de la permeabilidad de los vasos y defectos de la perfusión y el estrés oxidativo e injuria por aumento de la demanda de oxígeno del miocardio secundario a la hipoxia severa.

En los pacientes que cursan con PIMS-TC se ha encontrado elevación de troponinas séricas y del péptido natriurético cerebral (BNP o NT-proBNP) sin evidencia histológica, inmunológica e inmunohistoquímica que confirmen una miocarditis de acuerdo a estos criterios. La elevación de estos biomarcadores ocurre en todas las formas clínicas siendo de mayor cuantía en presencia de *shock*¹⁰.

Al respecto, los pacientes graves con *shock* habitualmente presentan un patrón de disfunción sistólica ventricular izquierda transitoria asociado a grados variables de vasodilatación, similar a uno de tipo vasopléjico o “caliente”. En forma consistente, se ha reportado mejoría en breve plazo (2 a 5 días) de la función miocárdica con el soporte vasoactivo y el manejo inmunomodulador o antiinflamatorio^{5,11}, lo cual da cuenta de un mecanismo fisiopatológico más bien asociado a un “atardimiento” y edema miocárdico por sobre un daño citopático directo con necrosis del cardiomiocito. Otros hallazgos revelan disfunción diastólica (de ventrículo izquierdo y derecho) así como derrame pericárdico leve.

Interesantemente, la elevación de las troponinas séricas es mayor a la pesquisada en la enfermedad de Kawasaki (incluso en aquellos niños con *shock* asociado a ésta) y a la que se ha descrito en los casos de enfermedad pulmonar severa por COVID-19 en adultos^{2,6}. Dicha alza no se ha logrado correlacionar con los hallazgos de la Resonancia Cardíaca en estos pacientes, en los cuales se describe hiperemia y edema miocárdico, pero no realce tardío de gadolinio (sugere de necrosis o fibrosis) como suele hallarse en las miocarditis linfocíticas virales¹². Por todo esto, se ha consensuado en referirse a este patrón como una injuria miocárdica aguda no isquémica, para diferenciarla de una miocarditis propiamente tal¹³.

La elevación del Péptido natriurético cerebral (BNP), así como del fragmento inactivo NT-proBNP, se produce en respuesta a la sobrecarga de volumen o presión de las cámaras cardíacas pero también a la estimulación neurohumoral producido por los niveles de IL-1 y TNF- α presentes en estos pacientes. En la miocarditis asociada a EK su alza se asocia a disfunción diastólica y se ha utilizado como predictor de respuesta a la administración de Gamaglobulina endovenosa (IGEV), así como de aparición de aneurismas coronarios en caso de persistir sus niveles una vez administrado el fármaco mencionado. En casos de PIMS-TC su alza se ha encontrado en concordancia con el grado de disfunción ventricular e incluso su disminución puede dar una señal precoz de mejoría.

Compromiso Coronario

El compromiso coronario en PIMS-TC es relevante y probablemente, la complicación con mayor impacto a largo plazo en los afectados. Se ha reportado una frecuencia entre un 8 hasta un 33% en las series publicadas¹⁴. Ocurre precozmente en la evolución de los pacientes (habitualmente dentro de las dos primeras semanas) y en todos los grupos de manifestaciones, incluyendo a los que sólo se manifiestan con fiebre y laboratorio de inflamación. Afecta la porción proximal de las arterias y se clasifica según el valor Z ecocardiográficos de acuerdo a lo establecido para el diagnóstico y seguimiento del compromiso en la EK¹⁵ como: dilatación coronaria (definida como valor Z $\geq 2,0$ y $< 2,5$) aneurismas pequeños (valor Z $\geq 2,5$ y < 5), medianos (valor Z ≥ 5 y < 10 siempre y cuando la medición absoluta sea < 8 mm) y gigantes (valor Z ≥ 10 o medición absoluta ≥ 8 mm). Los seguimientos ecocardiográficos han mostrado una rápida resolución en los casos de dilataciones y en la mayoría de los aneurismas pequeños¹⁴. No se cuenta con información sobre la evolución en el tiempo de los aneurismas medianos y gigantes, y a la fecha tampoco se han publicado estudios de técnicas imagenológicas complementarias, como por ejemplo AngioTC coronario, útiles en los controles alejados de

pacientes con EK. En ésta última enfermedad se describe también la dilatación de la raíz aórtica, lo cual debe ser considerado para su búsqueda a posterior en PIMS-TC¹⁶.

Evaluación Cardiovascular Inicial

Una vez realizado el diagnóstico de PIMS-TC según la definición que cada equipo de trabajo decida utilizar^{2,3,4}, se recomienda comenzar el estudio cardiovascular con electrocardiograma (ECG), troponina sérica (idealmente ultrasensible) y en los lugares donde esté disponible BNP o NT- proBNP. Con estos elementos y según los resultados, clasificar a los pacientes en dos grupos: aquéllos con PIMS-TC con compromiso cardiovascular (definido en algunas de las formas ya descritas) y el grupo PIMS-TC inflamatorio (no Kawasaki, no *shock*, no injuria cardíaca). Es muy importante destacar que en no pocas ocasiones pueden presentarse formas mixtas con importante superposición entre éstas e incluso los tres fenotipos de compromiso cardiovascular cambiándose de un grupo a otro y evolucionando en horas a *shock* y compromiso vital. En la figura 1 se describen nuestras recomendaciones de seguimiento desde el punto de vista cardiológico hospitalario, según el grupo clínico de presentación del paciente.

1. Grupo Inflamatorio (no Kawasaki, sin *shock* ni injuria cardíaca): Constituye un grupo de evolución clínica especial ya que los pacientes pueden evolucionar a un compromiso más grave o por el contrario, descender los valores de sus parámetros inflamatorios y su clínica en forma rápida, hasta valores normales¹⁴. En estos últimos niños, puede no efectuarse el Ecocardiograma en forma inicial pero recomendamos, dada la descripción (escasa pero presente) en la literatura de desarrollo de patología coronaria, realizar este examen entre el día 7°-14° de la enfermedad. En caso de presentarse deterioro clínico, un ascenso en los niveles de Troponina, BNP o NT-ProBNP o bien alteraciones al ECG, se deberá efectuar el seguimiento de acuerdo al fenotipo predominante como los descritos a continuación.
2. Grupo Injuria Cardíaca (Miocarditis, Pericarditis o Valvulitis): Estos pacientes requieren evaluación precoz con ecocardiograma Doppler color. En caso que éste fuera normal, se sugiere repetirlo junto al ECG entre los 7 a 14 días de enfermedad. Por el contrario, si fuese anormal, se debe efectuar una nueva evaluación a las 48 h. Se sugiere efectuar control de biomarcadores de acuerdo a la evolución clínica cada 24-48 h hasta objetivar descenso.
3. Grupo *Shock*: Además del manejo intensivo atigente a este cuadro clínico, se debe efectuar eco-

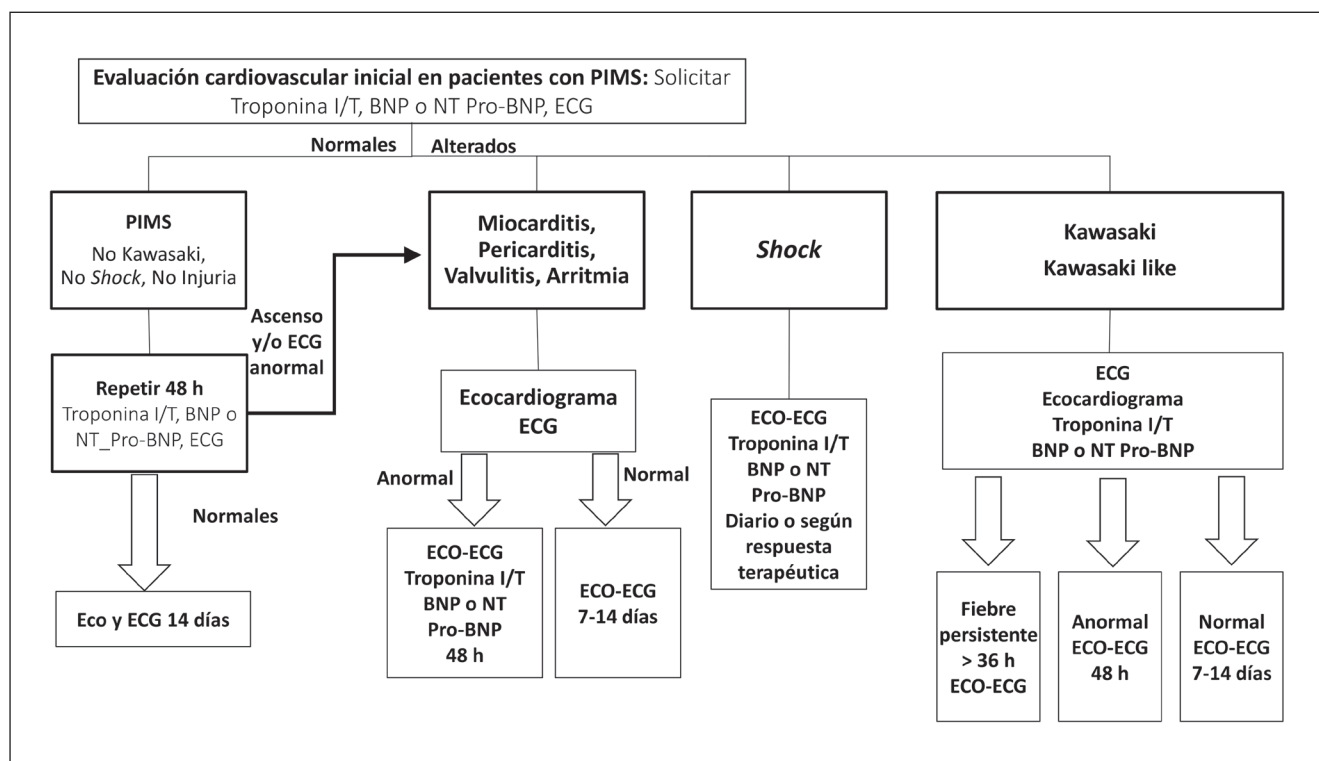


Figura 1. Recomendaciones de seguimiento cardiológico para pacientes Hospitalizados según fenotipos de PIMS-TC. PIMS-TC: Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. BNP: péptido natriurético cerebral. ECG: electrocardiograma. ECO: ecocardiografía.

cardiograma Doppler color idealmente en forma diaria, de acuerdo al criterio del equipo tratante y la respuesta terapéutica. Complementar esta evaluación con seguimiento de curva de biomarcadores y ECG.

4. Grupo Enfermedad de Kawasaki-EK “like”: En estos casos, se debe realizar ecocardiograma para descartar afectación de las arterias coronarias. Es importante destacar que la realización de éste examen no debe retrasar el inicio de la terapia si existen criterios clínicos sugerentes. Si ésta es negativo para el compromiso coronario, y el ECG y biomarcadores son normales se puede diferir el control de ecocardiograma y ECG entre los 7-14 días de la enfermedad. En caso que exista un hallazgo imagenológico anormal o bien deterioro clínico, anomalías en el ECG o elevación de biomarcadores, se recomienda un nuevo control ecocardiográfico y electrocardiográfico en 48 h. Un tercer escenario ocurre cuando luego del tratamiento establecido por las guías del centro existe fiebre persistente. En este caso se efectuará nuevamente un Ecocardiograma Doppler color y ECG para descartar complicación y decidir terapia.

Exámenes para la evaluación Cardiovascular y su utilidad

Electrocardiograma (ECG)

Se solicita para identificar elementos que hagan sospechar miocarditis, pericarditis, isquemia y alteraciones del ritmo. Realizar en los pacientes en los cuales se sospeche PIMS-TC. Considerar su repetición cada 24-48 h en caso de: elevación o persistencia de biomarcadores altos (reflejo de inflamación aún no controlada), presencia de aneurismas coronarios o disfunción sistólica severa con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 35%. Asimismo, en pacientes en unidad de cuidados intensivos con apoyo de drogas vasoactivas y/o ventilación mecánica, en caso de deterioro clínico o hemodinámico como también frente a la sospecha de refractariedad a la terapia inmunomoduladora o antiinflamatoria y previo al alta. Considerar monitorización continua o Holter del ritmo en caso de presentar arritmias y/o alteraciones de la conducción aurículoventricular (AV) o ventricular.

Marcadores cardiacos (Troponina sérica I/T y BNP o Nt-ProBNP)

Está indicada su medición en todo niño con sospecha de PIMS-TC. En caso de pesquisar valores elevados, se debe repetir cada 24-48 h hasta objetivar descenso y luego considerar repetir cada 3-7 días hasta su normalización.

Ecocardiograma Doppler color

Todo paciente con diagnóstico de PIMS-TC debe efectuarse un ecocardiograma Doppler color en algún momento de su evolución hospitalaria, excepto en aquellos que a las 48 h presenten disminución de los parametros inflamatorios y tanto el ECG como los marcadores cardiacos sean normales (realizarlo a los 7-14 días de la enfermedad). Su momento de realización dependerá de la gravedad de la forma clínica de presentación. Si el paciente presenta *shock* y no se cuenta con la posibilidad inmediata de efectuarlo, no se debe retrasar ninguna terapia relevante en espera de la evaluación ecocardiográfica. En estos casos, considerar efectuar examen de ultrasonido cardíaco focalizado (FoCUS) por personal sanitario capacitado destinado a monitorizar cambios de conducta o terapia y/o definir soporte, evaluar función miocárdica cualitativa, presencia y cuantía de derrame pericárdico (descartar tamponamiento), estado de volemia y/o trombos intracavitarios. Esta evaluación inicial debe ser complementada posteriormente con un ecocardiograma Doppler color completo pues no reemplaza los objetivos de este.

El ecocardiograma Doppler color con técnica convencional y avanzada deberá estudiar función biventricular, presencia de disquinesia o alteraciones segmentarias, derrame pericárdico y/o compromiso valvular como también dilatación de la aorta. Además incluirá la evaluación de las arterias coronarias, utilizando los parámetros valor Z para precisar su tamaño de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón para el diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki del año 2017¹⁵ de modo de definir su compromiso como: dilatación, aneurismas pequeños, medianos o gigantes. No existe consenso hasta el momento, de qué parámetro de valor Z es el más fidedigno para evaluar coronarias en este contexto. Por este motivo, recomendamos usar aquel en el que más experiencia tenga el grupo hasta que exista mayor evidencia científica que apoye el uso de alguno en particular.

En la figura 2 se resumen los elementos considerados necesarios para la evaluación ecocardiográfica de estos pacientes.

Tratamiento

El tipo de terapia dependerá de la forma de presentación y debe ser siempre evaluada y decidida en conjunto con el resto de los especialistas que conforman el equipo multidisciplinario que tratará a estos pacientes. En base a lo anterior, y de acuerdo a lo establecido en la literatura existente hasta el momento, se recomienda:

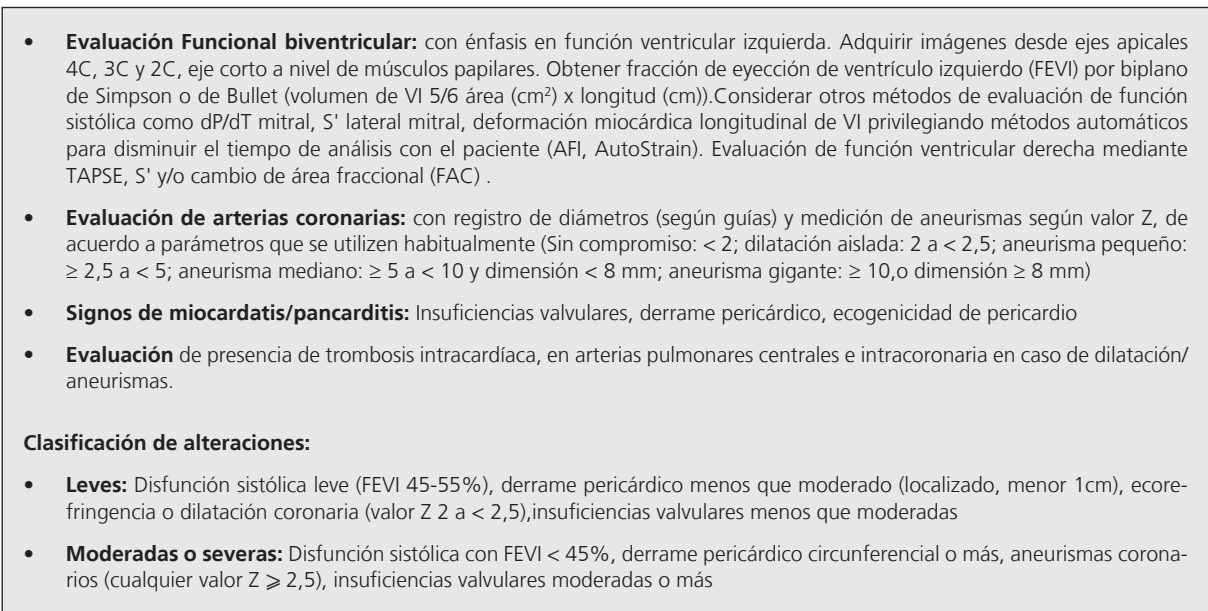


Figura 2. Recomendaciones de Mediciones fundamentales de Ecocardiograma Doppler color en pacientes con sospecha de PIMS-TC

1. PIMS Inflamatorio (no Kawasaki, sin *shock* ni injuria cardíaca): Control estricto en 48 h con biomarcadores inflamatorios (PCR, ferritina, fibrinógeno, Dímero-D, albúmina) , hemograma y marcadores cardíacos. Si éstos van en ascenso y en ausencia de compromiso cardiovascular, se puede plantear la necesidad de corticoides a bajas dosis, en especial en presencia de: dolor abdominal, albumina menor a 3 g/dl, plaquetas menor 150.000 miles/dL, linfocitos menores a 1000, Dímero D elevado 4 a 5 veces su valor normal y PCR > 50 mg/L.
2. PIMS con fenotipo Kawasaki- EK “like”: Dada la similitud de la forma clínica con la EK se ha preconizado el uso de inmunoglobulina endovenosa (IGE) en dosis de 2 gramos/kilo/día y ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis antiinflamatoria (50 mg/kg/día), de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón para el diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki del año 2017¹⁵. En caso de pesquisar uno o más aneurismas gigantes (valor Z ≥ 10 o diámetro ≥ 8 mm) se debe agregar al manejo Heparina de bajo peso molecular (HBPM). Se recomienda realizar la disminución de la dosis de AAS a rango de efecto antiplaquetario (5 mg/kg/día), a las 48-72 h de paciente afebril.
La evidencia actual indica que el proceso inflamatorio desencadenado por el SARS-CoV-2 es severo e intenso, con compromiso de otros órganos que adicionan mayor gravedad y potencial mayor mortalidad a los pacientes. Dado lo anterior, se sugiere agregar el uso de corticoides a bajas dosis.

En caso de resistencia, definida como la persistencia de fiebre y de indicadores de laboratorio de inflamación después de 36 h de instaurada la terapia de primera línea, se puede repetir una segunda dosis de IGE, aumentar la dosis de corticoides y, si no hay respuesta, de acuerdo a los lineamientos y la disponibilidad local, uso de infliximab o anakinra.

3. Fenotipo *Shock*-injuria miocárdica-miocarditis: Manejo de sostén habitual para la falla miocárdica y uso de IGE y AAS en dosis antiinflamatoria además de corticoides a dosis intermedias. Si a pesar de lo anterior no hay respuesta, se recomienda aumentar la dosis de corticoides y considerar el uso de terapia biológica con tocilizumab o anakinra. La disminución de la dosis de AAS a antiplaquetaria, se realiza a las 48-72 h de permanecer el paciente afebril y se debe mantener el uso de corticoides en dosis de mantención en esquema decreciente por 3-4 semanas. Si los niños presentan riesgo de trombosis, se encuentran críticamente enfermos con pruebas de coagulación alteradas, tienen FEVI < 35% o son adolescentes se debe agregar HBPM.

Para todos los grupos clínicos se deben tener presente las siguientes precauciones:

- Previo al inicio de corticoides se debe descartar infección aguda por COVID-19 y bacteriana.
- Evitar utilizar AAS en pacientes con recuentos de plaquetas < 80.000 x mm³. Por el contrario, su uso se encuentra indicado en todo paciente con recuento > 450.000 x mm³.

Tabla 2. Recomendaciones de Seguimiento Ambulatorio Cardiovascular en pacientes con PIMS-TC

Tiempo	Kawasaki- Kawasaki like		Shock-Miocarditis*	PIMS sin compromiso Cardiovascular
	Sin compromiso coronario	Con compromiso coronario		
7-14 días	ECG + ECO	ECG + ECO	ECG + ECO	ECG + ECO
4-6 semanas Control de Troponina I/T y BNP o NT-ProBNP	ECG + ECO y recuento de plaquetas. Si Recuento Plaquetas normal: Suspendir AAS	ECG + ECO y recuento de plaquetas. Mantener AAS hasta resolución del compromiso coronario	ECG + ECO y recuento de plaquetas. Normal: control a los 6 meses Anormal : mantener terapia de IC y control cardiológico	
6 meses	ECG + ECO	ECG + ECO	ECG + ECO + Holter de ritmo + Test de esfuerzo. Normal: control al año	ECG + ECO
1 año	ECG + ECO	ECG + ECO	ECG + ECO	

PIMS-TC: Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporarily Associated with SARS-CoV-2. BNP: péptido natriurético cerebral. ECG: electrocardiograma. ECO: ecocardiografía. AAS: ácido acetil salicílico. *FEVI < 45% en etapa aguda o permanece sin recuperación de la función miocárdica en el seguimiento, se debe evaluar la necesidad de RM cardíaca.

- En caso de Dímero-D cuatro o cinco veces sobre el valor normal se debe utilizar HBPM como profilaxis. En caso que se pesquise o sospeche trombosis, se debe cambiar a dosis terapéutica.
- Los pacientes con trombosis documentada o con FEVI mantenida < 35% (disfunción severa) o aneurismas gigantes; deberán recibir HBPM hasta al menos dos semanas después del alta. Su mantención después de ese tiempo se decidirá según la evaluación clínica y hallazgos ecocardiográficos.

miocárdica (y/o miocarditis) moderada o severa durante el período de hospitalización, se recomienda evitar deporte competitivo y sólo permitir actividad física recreacional por seis meses. Al término de este período se debe efectuar Ecocardiograma Doppler color, ECG, Holter de arritmia y test de esfuerzo según la edad del paciente para reincorporarse a la práctica deportiva. Finalmente, todos los niños que hayan tenido compromiso cardiovascular (con y sin recuperación de éste), se recomienda realizar al año de la enfermedad ECG y ecocardiograma Doppler color.

Seguimiento ambulatorio

Dado que el compromiso PIMS-TC es de reciente descripción, hasta el momento se cuenta con escasos reportes que permitan tener conocimiento del comportamiento de la enfermedad a mediano y largo plazo^{10,14}. Por este motivo, las recomendaciones de los diferentes grupos en su mayoría han sido elaboradas extrapolando las de EK y las de miocarditis en niños^{15,17,18}. Teniendo lo anterior en consideración y a la espera de un mayor seguimiento en el tiempo, en los afectados de esta enfermedad se debe realizar un seguimiento estricto tanto clínico como de exámenes complementarios. En la tabla 2 se sugiere la periodicidad de controles y de exámenes complementarios de acuerdo a la presentación clínica en la fase aguda.

En términos generales, para aquellos pacientes que presentaron en la etapa aguda una FEVI < 45% o permanecen sin recuperación de la función miocárdica en el seguimiento, se debe considerar solicitar resonancia cardíaca a los 6 meses, para evaluación del miocardio, su función y definir secuelas. En segundo lugar, en aquéllos que en la etapa aguda presentan disfunción

Conclusiones

El PIMS surge como una nueva enfermedad que tiene distintos modos de presentación con el denominador común de la relación temporal con la infección por SARS-CoV2 en las semanas previas a su presentación. Ha sido reportada en niños y adolescentes de todas las razas, en su mayoría previamente sanos, dando paso a una enfermedad grave y potencialmente mortal.

La aparición de compromiso cardiovascular secundario a PIMS-TC es uno de los elementos que ha alertado a clínicos a tener un alto grado de sospecha de la enfermedad. Lo anterior se ve refrendado en la observación que la afección cardíaca y coronaria puede presentarse independiente de la forma clínica y aún en pacientes no graves. El poco tiempo transcurrido desde su descripción (fines de abril de este año a la fecha), y por lo tanto la ausencia de seguimiento hacen que el manejo en la fase aguda y posteriormente la búsqueda de secuelas deba ser enfrentado de una forma sistematizada y estricta.

Las decisiones frente a cada caso clínico en parti-

cular deben ser abordadas de forma multidisciplinaria y orientada a la particularidad que presente cada paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(22):2001010. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health, editor. *Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.* UK: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020.
3. Center of Control Disease. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* Official Health Advisory. [Internet]. [citado el 25 de julio de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
4. World Health Organization. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19.* Published May 15, 2020. Accessed May 22, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. *Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents.* *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
6. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J et al. *Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France.* medRxiv. Preprint posted May 2020. doi: 10.1101/2020.05.10.20097394.
7. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. *Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2.* *JAMA* 2020 June 8 (Epub ahead of print).
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/ World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction.* *Circulation.* 2018;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.* *Lancet.* 2020;395:1033-1034.
10. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. *Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital.* *Pediatr Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391>.
11. 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 May 17
12. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, et al. *Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series.* *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202022288>
13. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jale AS. *Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk-Stratification of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week.* *J Am Coll Cardiol* 2020;Jul 3.
14. Jhaveri S, Ahluwalia N, Kaushik S, Trachtman R, Kowalsky S, Aydin S, Stern K. *Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function Following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C).* *The Journal of Pediatrics* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.002>.
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association.* *Circulation.* 2017;135(17):e927-99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. On behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention.
16. Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. *Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.* *Lancet.* 2020;395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
17. Bohn D. *Acute viral myocarditis in children: guidelines.* *Pediatr Crit Care Med.* 2006;S1-S24.
18. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. *Update on myocarditis.* *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:779-92.
19. Dufort E, Koumans E, Chow E, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State.* *N Engl J Med* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32598830>.
20. Cofré F, Izquierdo G, Tapia L, Poli C, Delpiano L, Conca N. *Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2.* *Rev Chil Infectología.* 2020;(1):1-9.
21. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan H, et al. *Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK : a multicentre observational study.* *Lancet.* 2020;2(20):1-9.

Intervalos de confianza: Aclaraciones e interpretaciones en el ámbito de salud

Confidence intervals: Clarifications and interpretations in the field of health

Sr. Editor:

La estadística inferencial es muy utilizada en diversos campos científicos en donde es frecuente extraer aleatoriamente una muestra representativa de una población para aproximarse al verdadero valor poblacional. Pese a ello, estimar un valor único o puntual, en ocasiones resulta difícil porque la estimación contiene error de medida, en cuyo caso la estimación de un rango de valores posibles, terminan siendo una solución más apropiada. De ese modo, en el marco de la estadística inferencial se encuentran los intervalos de confianza (IC). Así, un reciente artículo publicado en la *Revista Chilena de Pediatría* implementa los IC para la prevalencia de un evento¹. En ese sentido, el propósito de esta carta es brindar aclaraciones y evitar malas interpretaciones en el uso de los IC en el campo de la pediatría.

Los IC son definidos como un rango de valores que tiene una distribución normal, donde existe la probabilidad de encontrar el verdadero valor poblacional². No obstante, en algunos casos la distribución es desconocida y puede utilizarse técnicas de reemuestreo para el cálculo de los IC³. En cualquiera de los casos, uno de los principales problemas de los IC son sus interpretaciones erróneas, en donde se supone que el intervalo resultante incluye el verdadero valor poblacional; cuando en realidad este procedimiento revela que el intervalo resultante es 1 de 95 intervalos (véase figura 1) cuyo rango de valores podría contener el verdadero valor poblacional, obviamente con cierto grado de confianza⁴. Este cambio en la forma de entender los IC modifica en gran medida las conclusiones de un estudio.

Supóngase que se tiene una población donde la

prevalencia de un evento es 14,7 %¹ valor que resulta desconocido para el investigador en una situación real; entonces, recurre a extracciones aleatorias para estimar dicho valor. En una muestra de 250 participantes se realiza el primer muestreo y obtiene un valor de 13,2 % (IC95% 9,0-17,4) y así un valor para cada muestra durante 100 extracciones aleatorias considerando el mismo tamaño muestral. A modo, de ilustración se observan las prevalencias de cada una de estas muestras con sus respectivos IC en la Figura 1, las mismas que fueron generadas mediante el programa estadístico R.

De regreso al ejemplo, recuerde que el valor poblacional era 14,7%, el mismo que es representado en la Figura 1 en la línea punteada vertical. Tal como se observa en la figura 1, 5 de los 100 intervalos *no* incluyen dicho valor poblacional; mientras que, los 95 restantes sí lo incluyen. Esta es la interpretación del IC al 95%. Así, en la primera muestra obtenida (que en la práctica sería la única) el intervalo resultante al 95% de confianza fue 9,0-17,4. Esto significa que, asumiendo que esta muestra es una de las 95 que incluye el valor verdadero; entonces es probable que dicho valor se pueda encontrar en algún punto del IC.

Un dato adicional, es considerar la relación que existe entre el tamaño muestral y el IC. Así, mientras más grandes sean las muestras, menor será la amplitud del IC. Esto ocurre porque tamaños muestrales más grandes reducen el error estándar. Dado que el error estándar está incluido directamente en la fórmula de los IC, la reducción de aquel implica un efecto directo sobre estos. Para ilustrar el punto anterior, se extrae al azar una muestra de 100 personas de la misma población y se obtiene una prevalencia con un IC95% de 8,8-23,2. Recuerde que cuando se extrajo 250 personas se obtuvo un IC95% de 9,0-17,4 y en el caso que se extraigan 500 personas el IC95% 11,7-17,9. Entonces, conforme aumenta el tamaño de muestra, la amplitud del IC se va acortando y es posible formarse una idea más clara entre qué valores podría encontrarse el valor verdadero de la población.

Correspondencia:
José Ventura-León
jventuraleon@gmail.com

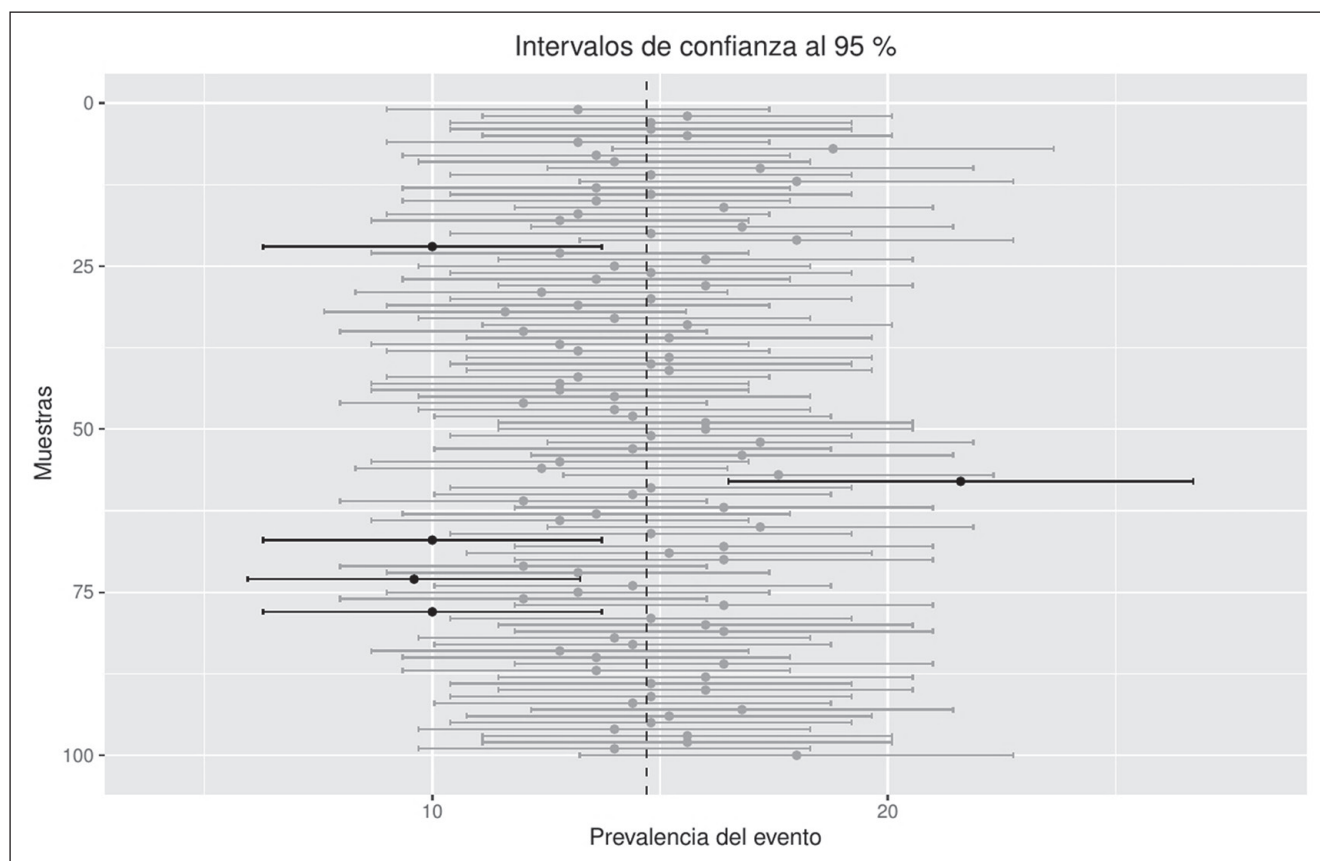


Figura 1. Intervalos de confianza al 95% de cien muestras extraídas de una misma población. El valor verdadero poblacional se indica con una línea punteada vertical. Los IC que no contienen al valor verdadero son presentados en color negro

En conclusión, se espera que esta carta sea una contribución al entendimiento de los IC en el ámbito de la pediatría y ayude a las buenas prácticas metodológicas.

José Ventura-León^a, Pablo D. Valencia^b

^aUniversidad Privada del Norte, Lima, Perú

^bAsociación Peruana Contextual-Conductual de Psicología. Perú

Referencias

1. Sanluis Fenelli G, Chiolo MJ, Torres FA, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti-mycoplasma pneumoniae en niños menores de 12 años. *Revista Chilena de Pediatría* [Internet]. 2020;91(3):347-52. Disponible en: <http://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/1476>.
2. Candia BR, Caiozzi AG. Intervalos de Confianza. *Revista Médica de Chile* [Internet]. 2005 Sep;133(9):1111-5. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000900017&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
3. Ventura-León J. Confidence intervals for omega coefficient: Proposal for calculus. *Adicciones*. 2018;30(1):77-8.
4. Clark ML. Los valores P y los intervalos de confianza: ¿En qué confiar? *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 2004;15(5):293-6. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892004000500001&lng=en&nrm=iso&tlng=es

La medicina hecha palabras: comentarios sobre el apóstol cubano José Martí

Medicine made into words: comments on the Cuban apostle José Martí

Sr. Editor:

Hoy en día los problemas de salud pública han puesto a prueba los saberes de las ciencias médicas, el papel del médico y la responsabilidad social de los ciudadanos. En momentos donde la desvalorización y los cuestionamientos se han apoderado de la opinión pública y de la relación médico-paciente¹, resulta primordial subrayar como un ejemplo la vida y obra de próceres que dieron con un soberbio patriotismo, su vida por una Latinoamérica unida, solidaria y responsable. En especial cabe destacar la del apóstol cubano José Julián Martí y Pérez, debido a su incommensurable sensibilidad humana enriquecida por la elegancia de su pluma que nos obsequió palabras inmarcesibles sobre la medicina y la salud.

José Julián Martí y Pérez nació en la calle Paula No. 41, La Habana, el 28 de enero de 1853 y murió en la batalla de Dos Ríos en 1895, luchando por la libertad de Cuba, la cual en aquella época se encontraba colonizada por España². Sin lugar a dudas, Martí ha sido uno de los pensadores latinoamericanos más importantes del siglo XIX y nos dejó obras imperdibles como, por ejemplo: “Abdala” y “La edad de oro”. La sagacidad de su pensamiento ha sido y seguirá siendo parte esencial del humanismo y la responsabilidad histórica del presente. Sin embargo, las opiniones de Martí sobre la medicina no han sido popularizadas y constituyen un eslabón clave para practicar la medicina con decoro y humanismo³.

El apóstol escribió: “Es la medicina como el derecho, profesión de lucha; necesitase un alma bien templada para desempeñar con éxito ese sacerdocio; el contacto de las diarias miserias morales y materiales, el combate con la sociedad y con la naturaleza, hacen mal

a las almas pequeñas, mientras que es revelación de cosas altas en almas altas y hermosas”. Así, este héroe nacional de Cuba nos habla sobre el valor personal, la vocación y el compromiso de los médicos con la salud de los pacientes, como requisitos imprescindibles de la práctica médica, volviendo la medicina en arte del servicio público y el altruismo.

Otro aspecto clave del pensamiento martiano en el plano médico es su cualidad preventista. Al respecto expresó: “El arte de curar consiste más en evitar la enfermedad y precaverse de ella por medios naturales, que en combatirla por medios violentos e inevitablemente dañosos para el resto del sistema, cuyo equilibrio es puesto a contribuir en beneficio del órgano enfermo. La higiene va siendo la verdadera medicina, y con un tanto de atención, cada cual puede ser un poco médico de sí mismo. Debía hacerse obligatoria la enseñanza de la higiene en las escuelas públicas⁴. La Organización Mundial de la Salud hoy reconoce la importancia de la prevención en la salud pública. No obstante, Martí la vuelve el corazón de la medicina con una narrativa poética que la humaniza y ennoblece.

En este sentido, Martí en varios de sus textos escribió sobre la prevención en la salud: “La verdadera medicina no es la que cura, sino la que precave”, y “Los médicos deberían tener siempre llena de besos las manos⁵”. Desde esta perspectiva, la verdadera herramienta de los médicos es el amor, puesto que solo por medio de ella se puede instrumentalizar los saberes médicos. La relación médico-paciente no se circunscribe a lo procedimental, por el contrario, en el pensamiento martiano es un hecho increíblemente solidario con el otro.

En esta carta se han presentado algunas de las palabras que le dedicó el apóstol cubano a la medicina, haciendo hincapié en el humanismo del médico y el valor social de la prevención. La obra de Martí es amplia y rica y se pudieran exponer muchos más de los dichos martianos sobre la salud y la medicina, recalcando así su vigencia en las problemáticas de hoy. Sin lugar a dudas la obra del “Maestro” puede ser apoyo

Correspondencia:
Osvaldo Hernández González
osvaldo.hernandez@utalca.cl

moral e inspiración para los médicos de hoy. Y no solo para los médicos, sino para los modelos de salud en cualquier parte del mundo, que no deben olvidar nunca que la medicina, mas allá del conocimiento, es un compromiso indisoluble de la ética, la solidaridad y el humanismo.

En suma, como la medicina reclama un permanente diálogo con el arte y la política, mediante esta carta queremos recomendar a los lectores la obra de José Julián Martí y Pérez. Creemos que puede ser un apoyo moral y ético para combatir muchos de los problemas actuales.

Oswaldo Hernández González^a, Inaldys Zaragoza Viera^b

^aEstudiante de Doctorado en Ciencias Humanas de la Universidad de Talca. Chile.

^bCESFAN Practicante Camilo Zamorano. Maule, Chile.

Referencias

1. Miranda CM, Miranda CE. La práctica médica y su representación artística: comentario sobre la obra "El Doctor", de Sir Luke Fildes. Rev Med. Chile [Internet]. 2013;141(11): 1489-90 [citado el 10 de agosto de 2020]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001100019&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013001100019>.
2. González Serra DJ. Martí y la Psicología. Psicología & Sociedade. 2009;21(3):358-63.
3. Toledo Curbelo GJ. El pensamiento preventivista en José Martí. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2005;43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032005000100008&lng=es [citado el 10 de agosto de 2020].
4. José Martí. Obras Escogidas. 3ra ed. t1,2,3. La Habana: Emp Gráfica "Juan Marinello"; 2002 (Colección textos martianos).
5. José Martí. Obras Completas, t20. La Habana: Editorial Ciencias Sociales; 1975.

La inferencia bayesiana como replicación y cuantificación en la investigación clínica

Bayesian inference as replication and quantification in clinical research

Sr. Editor,

En un estudio reciente de la presente revista se refiere que la metodología estadística bayesiana es relativamente novedosa y que se viene aplicando cada vez más en la investigación científica¹ lo cual ha permitido aportar una renovación importante en el análisis de los datos complementado la estadística clásica.

Esta carta tiene como fin presentar un ejemplo sencillo de inferencia bayesiana a partir de los datos del artículo de Soto y otros² que reporta una correlación de Pearson significativa entre la autoeficacia (AU) y calidad de vida (CV) en pacientes con cardiopatía congénita mediante el test de significancia de la hipótesis nula (NHST, por sus siglas en inglés) de mayor uso en investigaciones clínicas.

La estadística bayesiana permite cuantificar la evidencia asociada a las hipótesis y a sus modelos asociados, lo que refuerza la metodología estadística que permite estimar de forma más contundente, por ejemplo, el rechazo de la hipótesis nula en análisis correlacionales³. Este enfoque utiliza el factor Bayes como método cuantificable del grado en que los datos respaldan a dos modelos que pueden nombrarse clásicamente como la hipótesis nula o a la hipótesis alterna, y cuyos valores interpretables^{3,4,5} son sistematizados en: “débil”, “moderado”, “fuerte” y “muy fuerte” (tabla 1).

Para el fin de la presente carta se tuvo en cuenta el tamaño de la muestra ($n = 51$) y el valor de correlación⁴ de AU-CV ($r = 0,342$) reportado por Soto y otros² lo cual permite estimar la credibilidad de las hipótesis estadísticas de acuerdo a la muestra de estudio.⁴

El factor Bayes permite inferir dos interpretaciones: BF_{10} (a favor de la hipótesis alternativa de significancia) y BF_{01} (a favor de la hipótesis nula) y el intervalo de cre-

dibilidad al 95%. Los resultados obtenidos del factor Bayes son: $BF_{10} = 3,281$ y $BF_{01} = 0,305$ e $IC_{95\%}$ [0,069 a 0,553]. Este modelo bayesiano señaló una magnitud de evidencia moderada hacia la hipótesis de correlación de AU-CV lo cual fortalece los resultados de Soto y otros² pues respaldan con una evidencia moderada a favor de la hipótesis alterna unas 3 veces mayor a algún posible hallazgo de nulidad. Asimismo, también se reporta el parámetro del factor Bayes máximo ($\max BF_{10} = 5,091$) cuyo valor similar de respaldo moderado permite determinar la estabilidad de los hallazgos³.

Por lo tanto, la inclusión del factor Bayes sería un gran aporte para el análisis probabilístico inferencial en el planteamiento de las hipótesis estadísticas, además permite la reevaluación de los resultados de investigaciones reales anteriores para determinar la certeza de sus conclusiones en análisis correlacionales incluso cuando no se cuenta con acceso a los datos. Esto es de gran relevancia también en las investigaciones sistemáticas de metaanálisis y otras que incluyan medidas que se basan en la metodología NHST^{1,4} para el contraste inclusivo de las hipótesis estadísticas.

Tabla 1. Valores de interpretación cuantificable del factor Bayes

> 30	Muy fuerte	Hipótesis alternativa
10+30	Fuerte	Hipótesis alternativa
3,1-10	Moderado	Hipótesis alternativa
1,1-3	Débil	Hipótesis alternativa
1	0	No evidencia
0,3-0,9	Débil	Hipótesis nula
0,29-0,1	Moderado	Hipótesis nula
0,09-0,03	Fuerte	Hipótesis nula
< 0,03	Muy fuerte	Hipótesis nula

Nota: Creación propia según Jefreys⁵

*Cristian Antony Ramos-Vera
Universidad Cesar Vallejo.
Sociedad Peruana de Psicometría. Perú.*

Correspondencia:
Cristian Antony Ramos-Vera
cristony_777@hotmail.com

Referencias

1. Cáceres Guido P, Humberto Pavan C, Otamendi E, Bramuglia F. Principios de estadística Bayesiana y su relación con la farmacocinética aplicada. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(5):1-10. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i5.1594>.
2. Soto M, Zubarew T, Arancibia-Galilea MF. Adolescentes y jóvenes portadores de cardiopatías congénitas en etapa de transferencia a la atención médica de adultos. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(3):339-46. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i3.1346>
3. Nuzzo RL. An introduction to Bayesian data analysis for correlations. *PM&R.* 2017;9(12):1278-82. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.11.003>.
4. Ly A, Raj A, Etz A, Gronau QF, Wagenmakers EJ. Bayesian reanalyses from summary statistics: a guide for academic consumers. *Adv Meth Pract Psychol Sci.* 2018;(3):367-74. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2515245918779348>.
5. Jeffreys H. *Theory of probability* (3rd ed.). New York: Oxford University Press. 1961.

Compromiso renal agudo en COVID-19

Acute kidney injury in COVID-19

Sr. Editor,

La guía de recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con COVID-19 severo, recientemente publicada en esta revista¹, reflejan el consenso de especialista en pediatría intensiva de importantes hospitales de la Región Metropolitana y 5ª Región. Llama la atención que, en la orientación del artículo hacia pacientes graves, no se hayan incluido a los pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIMP, o PIMS por su nombre en inglés) como entidad separada del cuadro respiratorio agudo. Este grupo de pacientes, especialmente en edad pre-escolar y escolar temprana, puede verse afectado en forma grave, incluyendo el colapso cardiovascular y muerte, sin evidencias de gran inflamación pulmonar². Es justamente en pacientes cursando un SIMP asociado a infección por SARS-CoV-2 en donde el daño renal agudo (DRA) puede observarse en forma más frecuente, con cifras que alcanzan al 22% de ellos³. Este DRA, en su evolución, puede llegar a requerir terapias de reemplazo renal agudo⁴. La etiología del DRA en pacientes COVID-19 (+) es aún poco conocida, especialmente en población pediátrica. Se plantean al menos 5 mecanismos que pueden superponerse entre sí o actuar en diferentes momentos⁵: 1) Efecto citopático directo por invasión viral en células tubulares y glomerulares; 2) Daño tubular y endotelial por (tormenta de) citoquinas; 3) Isquemia por microtrombosis en capilares glomerulares y peritubulares; 4) Disregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y 5) la suma de elementos "inespecíficos" que ocurren en un paciente grave, como : hipoxemia por daño pulmonar y uso de ventilación mecánica con alta presión espiratoria, inestabilidad hemodinámica por compromiso cardiovascular, uso de drogas nefrotóxicas y, eventualmente, mioglobinuria por rabdomiólisis. La manifestación clínica más frecuente de este DRA suele ser el daño tubular

agudo⁶, aunque en la medida que conocemos mejor la enfermedad, vemos que la proteinuria y hematuria son frecuentes hallazgos subclínicos⁷. En este sentido, una reciente publicación en que se estudio tejido renal de pacientes adultos con COVID-19 (+) biopsiados por DRA importante o proteinuria en rango nefrótico, se observó la presencia de podocitopatías (enfermedad por cambio mínimos, glomerulopatía colapsante) y enfermedades glomerulares inmuno-mediadas (lupus eritematoso sistémico, glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis anti membrana basal glomerular)⁶. Por el momento no hay evidencias para confirmar o descartar si se trata de eventos relacionados (secundarios a COVID-19) o simple coincidencia. En el caso de la glomerulopatía colapsante, se postula que, al igual que con otras patologías infecciosas que pueden causar compromiso multisistémico (VIH, Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, etc.), la alta producción de citoquinas y, principalmente, de interferón, pueden producir este daño podocitario en poblaciones genéticamente predisuestas, como ocurre con los portadores del gen APOL1, especialmente en individuos afro descendientes⁸.

La intención de esta carta es llamar la atención sobre un probable subdiagnóstico del compromiso renal en pacientes pediátricos con COVID-19, especialmente en aquellos que requieren hospitalización, y mayoritariamente en el contexto de un PIMS. En ellos se debe indagar sobre presencia de proteinuria, hematuria, alteraciones electrolíticas y ácido básicas (por daño tubular) y alteración de marcadores de función renal depurativa como creatinina plasmática o cistatina C. Al tratarse de una enfermedad cuyo conocimiento está "en evolución", es imperativo sumar una evaluación del compromiso renal de estos pacientes, tanto en la etapa aguda como en el seguimiento a mediano y largo plazo.

*Felipe Cavagnaro SM.
Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de
Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana-
Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.*

Correspondencia:
Felipe Cavagnaro SM
felipecavagnaro@gmail.com

Referencias

1. Scheu C, Diettes A, Wegner A, et al. Guía de recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con enfermedad severa por SARS-CoV-2. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91: 1-15.
2. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Jul 30]. *J Clin Invest*. 2020;140970. doi:10.1172/JCI14097.
3. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324:259-69.
4. Wang X, Chen X, Tang F, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. *Pediatr Nephrol*. 2020;1-7. doi:10.1007/s00467-020-04715-z.
5. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1339-48.
6. Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *JASN* 2020 ; 31: 1959-1968.
7. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;97:824-8.
8. Velez JC, Caza T, Larsen C. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>.

Carta de respuesta carta al editor titulada: Compromiso renal agudo en COVID-19

Response to the letter of editor entitled: Acute kidney injury in COVID-19

Sr. Editor,

No puedo sino estar más de acuerdo con su llamado de atención. Nuestro artículo de consenso fue concebido iniciando la pandemia y cuando nuestro conocimiento del COVID 19 era muy inicial. Obviamente con el transcurso del tiempo hemos podido apreciar que el comportamiento en los pacientes pediátricos de curso grave, ha sido preponderantemente de tipo PIMS, con todas las manifestaciones asociadas, incluidas las renales que se señalan en su carta. Creo que cualquier llamado, como el que usted hace, a mantenerse atento a los cambios respecto al cuadro clínico de esta patología y a la velocidad con que aparecen nuevos datos y evidencia de su comportamiento, son de tremenda importancia para todos los que participamos de la atención de pacientes pediátricos graves.

Christian Scheu Goncalves
Pontificia Universidad Católica de Chile
cscheu@gmail.com

Antibióticos en neonatología

Antibiotics in neonatology

Sr. Editor,

Los antimicrobianos son los medicamentos más utilizados en unidades de neonatología durante el primer mes de vida principalmente porque esta población presenta alto riesgo de adquirir infecciones graves y rápidamente progresivas hacia un desenlace fatal como es la sepsis^{1,2}.

Lamentablemente en forma histórica la mayoría de las dosificaciones de los antimicrobianos utilizados en esta población se basan en extrapolaciones de estudios en población adulta y pediátrica, pese a que la fisiopatología de los recién nacidos difiere bastante de estos dos grupos y a que, por sobre estos cambios, influyen variables extras como son aquellos ocasionados por los amplios volúmenes de distribución como ocurre en el shock séptico por ejemplo³. El hecho de utilizar dosis no diseñadas para la población de neonatos lleva a un mayor riesgo de efectos adversos los que pueden conducir a una mayor toxicidad, resistencia bacteriana y a fallas terapéuticas⁴.

La adecuada y certera dosificación de antibióticos en recién nacidos ha sido un desafío permanente debido a la escasez de datos confiables disponibles, producto de: preocupaciones éticas para la incorporación de neonatos en estudios experimentales, escasa disponibilidad de pacientes, falta de diseño adecuado de los estudios clínicos realizados, falta de experiencia en simulación farmacocinética/farmacodinámica neonatal y grandes volúmenes de sangre requeridos para los análisis de medición de niveles plasmáticos.

Gracias a que en la última década se han realizado mayores estudios con enfoques farmacocinéticos y farmacodinámicos en neonatos, hoy en día podemos contar con nueva evidencia y de mejor calidad sobre la dosificación de la mayoría de los antimicrobianos más utilizados, y es por ello que recientemente se elaboró y publicó el documento: “Antimicrobianos en neonato-

logía. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos. Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología”, con la idea de entregar una mejor herramienta técnica, resumida y actualizada y así facilitar y promover el correcto uso de antimicrobianos en las unidades neonatales⁵.

El documento contiene una puesta al día de 16 antimicrobianos, con sus respectivas tablas de recomendación de dosis y un pequeño resumen de cada uno de los antibióticos mencionados⁵, con la idea de apoyar de esta forma una adecuada gestión de antibióticos a las unidades neonatales.

Alejandra Sandoval Carmona^{a,b,c}

^aPediatra Infectóloga, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

^bDepartamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

^cComité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología. Santiago, Chile.

Referencias

1. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol.* 2017;12: 1001-16. doi: 10.2217/fmb-2017-0058.
2. van Donge T, Bielicki JA, van den Anker J, Pfister M. Key Components for antibiotic dose optimization of sepsis in neonates and infants. *Front Pediatr.* 2018;6:325. doi: 10.3389/fped.2018.00325.
3. Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, Zhou C, et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2856-65. doi: 10.1128/AAC.02139-13.
4. Thompson G, Barker CI, Folgori L, et al. Global shortage of neonatal and paediatric antibiotic trials: rapid review. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016293. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016293.
5. Sandoval A, Aravena M, Cofré F, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chilena Infectol* 2020;37(5):561-79.

Correspondencia:
Alejandra Sandoval Carmona
ale7sando@gmail.com

COVID-19, cuarentena, intensidad del ejercicio y niños

COVID-19, quarantine, exercise intensity and children

Dear Editor,

I would like to share ideas on the publication “Dosing physical exercise intensity during the COVID-19 quarantine: Does perceptual self-regulation work in children?”¹ Rodríguez-Núñez raised an important issue on physical exercise of children during COVID-19 quarantine¹. The perceptual self-regulation might be an important factor but there are also many other important determinants. Indeed, the children can have exercise at any places but the important limitation might be the socioeconomic status. Quarantine in a big home of the rich family might easily to allow exercise than the poor one. Finally, the type of exercise is another important concern. If exercise is performed in group, it is also a question on the social distancing concept. Not only the exercise but also other aspects including to development and educational management of the children should be focused². The topic of COVID-19 quarantine for the children is an interesting issue for further studies.

Viroj Wiwanitkit¹

¹Honorary professor, Dr. DY Patil University, Pune, India; visiting professor, Hainan Medical University, Haikou, China.

References

1. Rodríguez-Núñez I. Dosing physical exercise intensity during the COVID-19 quarantine: Does perceptual self-regulation work in children?. Rev Chil Pediatr. 2020;91(2):304-5.
2. Valero Alzaga E, Martín Roncero U, Domínguez-Rodríguez A. Covid-19 and child health: confinement and its impact according to child professionals. Rev Esp Salud Publica. 2020;94:e202007064.

Comentarios a Carta al Editor de autor Iván Rodríguez-Núñez

Comments to Letter to the Editor Author Iván Rodríguez-Núñez

This letter adds valuable information regarding physical exercise in children and complements the letter by Rodríguez-Núñez previously published.

*Iván Rodríguez-Núñez
ivanrodriguez@udec.cl*

Índice de autores

Abarzúa, Carolina	226	Arriagada S., Daniela	440, 597	Bustos, Paula	908
Abufhele, Marcela	319	Arriaza-Ortiz, Manuel	105	Cabello Durán, Cecilia	94
Acevedo A., Valeria	982	Astudillo A., Daniela	605	Cabieses, Báltica	183, 672
Acuña L., Renato	255	Astudillo, Patricio	190	Cabrera Bravo, Nancy	553, 874
Adasme J., Rodrigo	391	Avila-Smirnow, Daniela	85, 105, 941	Cabrera-Hemer, Dagoberto	930
Aguirre, David	591	Ayala Monroy, Geovanna A.	773	Cáceres Guido, Paulo	828
Aguirre, Marisol	568	Azúa Fuentes, Emilio	432	Caicedo-Feijoo, Alfredo	85
Aguirre, N.	385	B. Patiño, Angélica	936	Calbacho, Marcela	417
Ahumada-Padilla, Ericka	58	Baeza L., Cecilia	631	Calderón-Guerrero, Otto Gerardo	809
Alarcón Muñoz, Ana María	27	Balbaryski, Jeanette	347	Calvache, José Andrés	711
Alarcón O., Claudia	281, 449	Balestracci, Alejandro	891	Camargo Lemos, Diana Marina	76
Alcalá, Mercedes	568	Bancalari M., Aldo	122	Campos-Domínguez, Minia	99
Alegría Olivos, Angélica	732	Barañaño G., Patricio	691	Cano Sch., Francisco	265, 330, 917
Alejandra Campo, María	568	Barja, Salesa	353, 512	Cano-Cappellacci, Marcelo	561
Alfaro S., Daniela A.	131	Barría, R. Mauricio	239	Cantillano-Malone, Cristián	105
Alfaro, Tania	34	Barriga Gonzaga, José	941	Cañete C., Ismael	947
Allende, Fidel	881	Barrera, F.	385	Capone, Marina Andrea	891
Almodóvar Martín, José Luis	767	Barroso Ramos, Eva	761	Carbognani, Silvia	111
Alonso Cadenas, José Antonio	767	Bascuñán R., M. Luz	794	Cárdenas M., Luis	982
Alvarado G., Alejandra	255	Bautista Casasnovas, Adolfo	149, 289	Cárdenas Silva, Angie Milena	749
Álvarez Z., Patricia	982	Bedregal, Paula	705	Cares Basualto, Carolina	732
Alvo, Andrés	961	Beltrán Gómez, Estefanía	545	Cariaga Irrazábal, José	536
Alzate, Edgar	398	Benavidez, Juan Pablo	398	Carmona Alvarado, Heysel	94
Amarales O., Claudia	614	Benegas, Sara	19	Carpinelli, Mercedes	19
Amézquita G., María Virginia	631	Berenguer-Fröhner, Beatriz,	99	Carrasco T., Pamela	597
Amézquita, M. Virginia	512	Bernstein, Tomás	591	Carrasco, Ximena	260
Andrés Correa, Roberto	457	Bertrand N., Pablo	500	Carrillo Salvador, José Fernando	840
Andresen Vásquez, Max	941	Bertrand Z., Francisca	500	Cartagena-Agudelo, Yulieth	930
Anguita M., Verónica	794	Beytía-Reyes, María de Los Angeles	85	Carvajal, Cristóbal	216
Anguita-Compagnon, Alfonso T.	226	Bórquez P., Blanca	794	Casada, Cristina	908
Angulo, Diana	809	Borries, Denise von	190	Castiglioni, Claudia	512
Angulo-Ramos, Marisol	162	Borzutzky, Arturo	908	Castillo M., Andrés	391
Ara-Martín, Mariano	405	Bracho M., Fernando	597	Castillo, Pablo	239
Arancibia, Mónica	881	Bramuglia, Guillermo Federico	828	Castro Guerrero, Francisca	536
Arancibia-Galilea, Ma. Francisca	339, 982	Bravo, Luis Eduardo	363	Castro V., Felipe	669
Araneda, Y	353	Briceño L., Lilian	691	Castro, Andrés	568
Araujo, María Valeria	568	Britzmann L., Joanna	573	Catalán, Paula	226
Aravena, Javiera	705	Brockmann Veloso, Pablo E.	424, 529	Cavada Chacón, Gabriel	507
Ardila-Giraldo, Santiago	398	Busquet, L.	251	Cavagnaro SM, Felipe	324, 997
Arellano, Ester	561	Bustamante-Ara, Natalia	58	Celis-Morales, Carlos	371
		Bustos B., Raúl	646		

Cerda L., Jaime	391	Espinoza, Aníbal	591	Goycoolea R, Andrés	953
Cervio, G.	251	Estacio, Mayra	545	Granja A., María	874
Céspedes-Lesczinsky, Miguel	216	Fadil Iturralde, José Luis	111	Grez, Mónica	521
Chica H., Gabriela	953	Fariña, Guillermo	591	Gündel P., Alejandro	947
Chiolo, María José	347	Fasce, Juan	417	Gupta, Shivani	46
Cieri, María Elisabeth	741	Faundez H.b, Rossana	623	Gutiérrez, Francisca Fernández	27
Cifuentes, Daniela	521	Fernández C., Carlos	982	Gutiérrez R., Mariolly	631
Ciudad, Daniel	561	Fernández Pérez, Keila	536	Guzmán, Guillermo	591
Clarete, Ana	545	Fernández V., José Pablo	953	Harris, Paul R.	179, 809
Collado-Hernández, Pilar	405	Fernández, Alicia	216	Hasbun Z., Trinidad	573
Conejero S., Jennifer	302	Fernández, Fabiola	908	Hawa, Kathryn	46
Contardi, Juan Carlos	111	Fernández, Giselle	149, 289	Heresi Venegas, Carolina	7, 669
Contreras, Mónica	149, 289	Fernández-Trujillo, Liliana	568	Heresi, Carolina	489, 838
Contreras-Olea, Oscar	85	Ferrero, Fernando	347	Hernández González, Osvaldo	993
Córdova L., Pablo	597	Figuroa G., María Jesús	947	Hernández, Pamela	908
Córdova, Tamara	216	Focacci, Eduardo	867	Herrera Gana, Ana María	507
Córdova-Aguilera, Marcela	105	Fonagy, Peter	68	Herrera J., Adolfo	391
Cores, Camila	472	Francesetti M., Valeria	631	Herrera O., Patricio	244
Correa-Pérez, Sergio	85	Franco Rúa, Catalina	773	Hevia J., Pilar	281, 449
Cortés, Camila	260	Franco, Alexis A.	545	Hodgson O., Felipe	947
Cortez S., Daniela	232	Franco, Daniela	838	Holguin Betancourt, Claudia	711
Costa-Cordella, Stefanella	68	Freundlich, M.	330	Horna-Campos, Olivia	34
Couple P., Bernardita	199	Fritis L., Ana	199	Hosiasson S., Stefan	936
Cruces, Pablo	216, 472	Fuentealba T., Isabel	579	Hoyos-Bachiloglu, Rodrigo	908
Cruz-Quiroga, Juan Pablo	85	Fuentes Cammell, Joaquín	968	Iglesias Bouzas, María Isabel	767
Cuarterolo, M.	251	Fuentes, Gabriel	410	Iglesias, Claudio	149, 289
Cubillos, Rodrigo	410	Funes D., Francisco	722	Insaurralde, Santiago	19
Cuestas, Eduardo	741	Gaete P., Verónica	784, 800	Irarrázaval Mainguyague, María Jesús	754
Cuestas, María Eloísa	741	Gáinza Lein, Marina	732	Irarrázaval Montero, María José	732
D'Apremont, Ivonne	881	Gajardo C., Abraham	199	Isaza-López, MC.	51
Da Bove, Valentina	239	Gajardo, M.	330	Iturrieta Guaita, Nicole Ghislaine	536
Damiani, Horacio Juan	111	Gajardo, Macarena	265	Jabornisky, Roberto	216
Daroch R., Isidora	697	Gana, Juan Cristóbal	809	Jaime Rodríguez Troncoso	177
Daza, Ariadna	417	García B., Hernán	190	Jalil C., Yorschua	691
Del Castillo Calderón, José Gabriel	749, 874	García F., Hernán	190	Jaque-Almendras Carlos,	85
del Pozo B., Paulina	391	García Venegas, Elisa	761	Jaramillo-Bustamante, Juan Camilo	216
Delgado-Noguera, Mario	711	García, Hernán	881	Jeanneret, Valerie	319
Días, Jorge A.	149, 289	García-Alix, Alfredo	417	Jimena Ortiz Rivera, Claudia	457
Díaz Rubio, Franco	492	Garrido Magaña, Eulalia	379	Jiménez García, Raquel	767
Díaz Silva, Javiera	424	Gayán Torrente, Alejandro	732	Jiménez-Villegas, María José	930
Díaz SM., Ximena	697	Gejman-Enríquez, Roger	85	Jorge, Juan	149, 289
Díaz, Franco	216, 472, 489	Giménez, Vivian	19	José Rial, María	347
Díaz, Patricia	561	Giraudó, Franco	68	Kazuo Ogata, Silvio	809
Domingo Carrasco, Paula	536	Gleisner, Andrea	371	King, Alejandra	908
Dominguez, Paula	347	Glisser, Carole	512	Kychenthal Loyola, Catalina	754
Dominguez-Lara, Sergio	160	Godoy R., María Adela	644	Lacaux, Patricio	260
Dominguez-Lara, Sergio	160	Godoy, Marcela	623	Lagos, Macarena	908
Domínguez-Menéndez, Gonzalo	881	Goldsmith Weil, Jael	899	Lahoz García, Martha	111
Donoso Fuentes, Alejandro	216, 440, 467, 597	González, José	809	Lapunzina Badia, Pablo	761
Donoso, Rubén	561	González C., Claudia	281, 449	Lara P., Andrés	691
Dote, Jacqueline	410	González-Dambrauskas, Sebastián	216	Larios G., Guillermo	982
Echavarría-Ospina, L.	51	González F., Carmen G.	131	Lattus, José	226
Elías Delgado, Mario	94	González S., Macarena	232	Leiva, Ana María	371
Escobar, Raúl G.	85	González, Fernando	34		

León L., Francisca	722	Montoliú Peco, Celia	209	Peirano, Dominga	529
León Sánchez, M ^a Luisa	209	Moore, Rosario	881	Pereira, J.	385
Leppe Z., Jaime	605	Mora, Ángela	838	Pérez S., Carolina	936
Lipsich, J.	251	Moraga M, Francisco.	697	Pérez, Viviana	190
Lizama Fuentes, Francisca	968	Morón Valenzuela, Julia Cecilia	840	Pérez-Huenteo , Camila	275
Lizama, Macarena	840	Mosquera-Hernández,		Petermann-Rocha, Fanny	371
López Aristizabal, Luis	732	Juan Camilo	398	Pichott, Andrea	591
López C., Carolina	784, 800	Mourguiart Liberona, Francisca	968	Piedad Sarmiento, María	216
López Hurtado, Daniel	94	Moya I., Macarena	199	Pierre Alvarez, Reinaldo	179, 149
López, S.	251	Muñoz O., Mónica	579	Pierre, Reinaldo	289
López-Alegría, Fanny	968	Muñoz, Gloria	838	Pinto C., Mauricio	936
Loyola Zunino, María Soledad	754	Muñoz-Osores, Elizabeth	941	Piñera M., Cecilia	199
Loyola, M	353	Muñoz-Rodríguez, José Ramón	209	Pipino, Camila	529
Luccerini, Verónica	111	Muranda, Germán	867	Pizarro T., Gustavo	255
Lucero, Yalda	809	Nahuelhual, Paula	410	Pizarro, Fernando	684
Luengo-Charath, M. Ximena	794	Nakousi Capurro, Nicole	732	Plata García, Clara	584
Luisa Schonhaut B.	158	Narváz, Carolina	260	Poggi, Helena	881
Luyten, Patrick	68	Navalón, María	149, 289	Poli, María Cecilia	908
Maccioni Romero, Andrea	116	Nazal Ch., Vilma	281, 449	Potin, Marcela	301
Madrazo, Armando	809	Neri, Sandra	149, 289	Prado A., Francisco	644
Malagón Caicedo, Juan Pablo	773	Nieto-Benito, LM,	99	Prieto-Torres, Lucía	405
Maldonado U., Viviana	255	Nishimura Meguro, Elisa	379	Puentes Rojas, Rubén Javier	469
Malla, I.	251	Novoa Sotta, Fernando	495	Quiñones Tafur, Tracy Yordany	300
Manterola Mordojovich, Carla	7, 260	Novoa-Rivera, Consuelo	275	Quirola, Marifé	512
Manzi, Eliana	545	Nuñez, María José	216	Quiroz S., Vicente	614
Marani, Jorge	111	O’Ryan Gallardo, Miguel	322	Ramírez, Luis C.	149, 289
Mardones, Lorena	371	Obach, Alexandra	183, 672	Ramos-Vera, Cristian Antony	995
Marinovic, María Angélica	908	Ojeda Contreras, Valentina	732	Rebollo G., María J.	697
Martínez Arroyo, Luis	216	Oliva-Jara, Karen	275	Reinbach, Katya	417
Martínez de Cuéllar, Celia	19	Ormeño Rojas, Sergio	968	Repetto Lisboa, M. Gabriela	573, 761
Martínez-Aguayo, Alejandro	881	Orrego G., Jaime	398	Restrepo-Avenia, José Manuel	363
Martínez-Sanguinetti,		Ortega Díaz, Javier	94	Riffo, Benilde	371
María Adela	371	Ortega, Guillermo	924	Rincón, Paulina	275
Martín-Marín, Lorena	584	Ortiz, C	353	Ríos E., Matías	631
Matías De la Cruz, Lizeth Medali	840	Ossorio, María Fabiana	347	Rival, Yocelin	561
Matta, Andrés Jenuer	363	Otamendi, Esteban	828	Rivera Hernández, Aleida	
Mazzillo Vega, Liliana	553	Oviedo E., Bibiana	874	de Jesús	379
Medina Cano, Elena	209	Oyarzun, María	417	Rivera, Viviana	521
Medina Valencia, Diego	545, 568	Pacheco M., Isabel M.	794	Rivero, Anelys	809
Medina, Tania	472	Pacheco-Acosta, Johanna	684, 697	Riveros, Juan P.	149, 289
Mena Nannig, Patricia	116, 665	Palma B., Julia	226,	Roa R., Carolina	199
Mena, Francisca	68	649		Rodríguez González, Ana	209
Mena, José	867	Palomo Atance, Enrique	209	Rodríguez Osiac, Lorena	857
Méndez R, Mireya.	691	Panes, O.	385	Rodríguez-Herrera, Alfonso	149, 289
Mera-Mamián, Andry Yasmid	711	Pantoja Costa, Iván Martín	300	Rodríguez-Núñez, Iván	304, 1000
Merino-Soto, César	162	Papamichail, Claudia	239	Rojas Beytía, Juan Pablo	536
Micco Aguayo, Sergio	146	Parra-Blanco, Verónica,	99	Rojas Carvallo, Pedro	432
Michaud Ch., Patricio	794	Parra-Rodas, Elizabeth	930	Rojas Hernández, Juan Pablo	773
Mihovilovic, Krasna	521	Parra-Rodas, Luisa María	930	Rojas, Jorge A.	584, 908
Milena Cárdenas, Angie	457	Pastene S., Carolina	579	Rojas, Valentina	561
Millán Klüsse, Teresa	7, 10, 139, 489	Patiño Segura, María Solange	76	Rojas-Rosas, LF.	51
Molina, Xaviera	183	Pattillo Silva, Juan Carlos	754	Romero F., Patricia	579
Montedonico, Sandra	867	Pavan, Carlos Humberto	828	Romero-Mezarina, Frida	160
Montes F., Soledad	597	Pavez Ortiz, Ivette	536	Rondón, Lisset	149, 289
Monteverde-Fernández, Nicolás	216	Pavlov N., Jovanka	573	Rosati M, María Pía	281, 449

Rubilar, Patricia	472	Sierre, S.	251	Vargas, Nelson A.	489
Ruiz Brünner, María de las Mercedes	741	Silva C., Isadora	947	Vargas-Navia, Natalia	773
Ruiz Poblete, Sergio	432	Silva Dreyer, Ana María	536	Vásquez Hoyos, Pablo	216
Ruiz, Carlos J.	149, 289	Silva Estrada, Jorge Alberto	379	Vásquez, Margarita	809
Rumie, Karime	190	Solari, Sandra	881	Vázquez, Rodrigo	149, 289
Rybertt V., Vivian	631	Soler-Ramírez, Angela	584	Vega Toro, Sebastián	495
Sáez Binelli, Josefina	754	Solís Avaca, Marco	94	Vega, Pilar	512
Saitua D., Francisco	579	Sosa Flores, Jorge Luis	300	Velásquez C., Tamara	644
Salas, Lucía	226	Soto A., Verónica	232	Venegas Silva, Viviana	761
Salazar C., Blanca C.	924	Soto R., Marcela	697	Ventura-León, José	466, 642, 991
Salazar, María P.	584	Soto V., Macarena	339	Vera, Romina	239
Salgado, A.	385	Soto, Pilar	149, 289	Vera-Chamorro, José Fernando	809
Salinas, Viviana	899	Sotomayor F., Cristián	226, 649	Vergara, Francisca	521
Sanabria, Diana	19	Spolidoro, José	149, 289	Vergara-Barra, Pablo	275
Sánchez D., Ignacio	500	Springmüller P., Daniel	391	Vila, Victor	149, 289
Sánchez Martínez, Yuri Liseth	76	Sticotti, Sebastián	891	Vildoso Fernández, Mario	857
Sánchez Ortiz, Natali	941	Strickler, Alexis L.	521, 908	Villagrán, Marcelo	371
Sánchez, Nicolás	561	Sua, Luz Fernanda	568	Villalón U., Hernán	936
Sánchez, Trinidad	529	Suares A., Diana	874	Villanueva Ch.a, Mónica	
Sánchez-Bernal, Javier	405	Suau C., Thelma	199	Villarroel del Pino, Luis	58
Sánchez-Villena, Andy Rick	466	Sugg H., Carolina	917	Villarroel S., Gregory	691
Sandoval Carmona, Alejandra	999	Timarán, Sofía	545	Vinet, Ana María	908
Sanhueza G., Pamela	579	Toledo, Ismael	891	Vitery R., Jenny	924
Sanluis Fenelli, Gabriela	347	Tomarelli Rubio, Gianfranco	467, 597	Vuletin Solís, Fernando	754
Santibáñez, Ivonne	239	Toro R., Lida	982	Wegner Araya, Adriana	216, 105
Santos C., María	244	Torres Torretti, Juan Pablo	322	Weisstaub, Gerardo	489, 857
Saps, Miguel	46	Torres, Fernando Adrián	347	Wietstruck, MA.	385
Schade, Ricardo	122	Torres-Canchala, Laura	398	Witting E., Scarlet	697
Schönhaut Berman, Luisa	139, 573	Ulloa, Natalia	371	Wiwanitkit, Viroj	1000
Segall K., Dafne	500, 881	Undurraga, R	353	Zanolli S., Mario	573
Sepúlveda C., Jose	255	Urbano U., Jhuranny	874	Zaragoza Viera, Inaldys	993
Sepúlveda I., Germán	255	Urcelay, Gonzalo	860	Zárate-Tejero, Isabel	405
Sepúlveda, Camila	672	Urrejol, Pascuala	705	Zenteno Araos, Daniel	424
Sepúlveda, P.	385	Vacarezza Y., Ricardo	794	Zepeda Ortega, Ana J.	139
Serna-Higueta, LM.	51	Valencia, Pablo D.	991	Zubarew G., Tamara	339
Serra, Jesús Alberto	216	Valenzuela C., Romina	199, 722	Zubarew, Tamara	705
Serrano González, Ana	767	Valle Muñoz, Patricio	941	Zuniga, Jorge	410
Shmueli-Goetz, Yael	68	Varela Patricio	936	Zúñiga, P.	385
Sierra-Zúñiga, Marco	711	Varela O., Javier	255	Zurita Cruz, Jessie Nallely	379
				Zuzulich, Soledad	705

Agradecimiento revisores 2020

La Dirección y el Comité de Redacción de Revista Chilena de Pediatría agradecen la colaboración en la crítica de trabajos a las siguientes personas:

Abarca, Katia
Abeyá, Enrique
Abufhele Milad, Marcela
Acuña Ávila, Mirta
Aguirre, María Luisa
Alarcón, Ricardo
Álvarez, Cecilia
Álvarez Zenteno, Patricia
Amarales, Patricia
Amarales, Claudia
Anigstein, María
Arancibia, María Eugenia
Arancibia, Gabriel
Arancibia Soto, Mónica
Aravena, Marta
Araya, Marcela
Arias, Carolina
Asenjo, Silvia
Astete, Carmen
Astudillo, Claudia
Avaria Benapres, María
Ávila Smirnow, Daniela
Baar, Alejandro
Baeza, Cecilia
Bancalari, Aldo
Barboza, Joshuan
Barriga, Francisco
Beca, Juan Pablo
Beckhaus Faccin, Andrea
Bedregal, Paula
Bertran Salinas, Katalin
Bolte M., Lillian
Borzutzky, Arturo
Bracho, Fernando
Bravo Jiménez, Paulina
Briceño, Ana
Burrows, Raquel
Bustos, Patricia
Cabello Andrade, Juan
Campbell, Miriam

Cárdenas, Luis
Carrasco, Ximena
Carreño Calderón, Alejandra
Casanello, Paola
Castellanos, Marcela
Castillo, Marcela
Castro Villablanca, Felipe
Caussade, Solange
Cavagnaro Santa María, Felipe
Cavieres, Mirta
Ceballos, María Luisa
Cerda, Enrique
Chana Ferrada, María José
Cofre, Colomba
Cofré Conejeros, Maritza
Conca, Natalia
Concha, Sara
Concha, Ida
Conejero, Jennifer
Contardo Pérez, María Verónica
Contreras, José
Cores, Camila
Cornejo, Verónica
Correia, Guillermo
Cortes, Fanny
Cortés Zepeda, Rocío
Cruces Romero, Pablo
Cubillos Celis, María
Dajer, Ángel
de Tezanos Pintos, Andrés
Del Pozo Bascuñán, Paulina
Del Puerto, Constanza
Delucchi, Ángela
Díaz, Rodrigo
Díaz Fernández, Soledad
Díaz Rubio, Franco
Dinamarca, Karina
Donoso, Alejandro
Dorador Grossi, Ornella
Dossi, Teresa

Downey, Camila
Ducasse, Karen
Errázuriz, Germán
Escalante, María
Espinoza, Aníbal
Farbinger, Franz
Farfán, Mauricio
Faundes, Víctor
Faunes, Miriam
Ferrero, Fernando
Flores, Juan
Fuentes Alburquenque, Mauricio
Gaete, Verónica
Gajardo, Pilar
Gana, Juan Cristobal
Gandolfi, Carolina
Garfias, Carolina
Garmendía, María
Gattini, Daniela
Godoy, Marcela
Goecke Hochberger, Carola
González, Sebastián
González Lagos, Roberto
Goycoolea, Juan
Grassi Corrales, Bruno
Grob, Francisca
Guiraldes, Ernesto
Gutiérrez, Héctor
Gutiérrez, Mariolly
Haberle San Martín, Astrid
Harris Diez, Paul
Hasbun, Trinidad
Heresi Venegas, Carolina
Hernández, Yuri
Hernández, Marta
Herskovic L., Pedro
Hirsch Birn, Tamara
Hodgson, María Isabel
Hodgson, Felipe
Ibañez, Angelica

Iniguez, German	Osorio, Marcial	Sandoval Carmona, Alejandra
Jabornisky, Roberto	Ossa, Juan	Sanluis Fenelli, Gabriela
Jaime, Francisca	Ossandón, Diego	Santander Vidal, Paola
Jimenez, Elisa	Ossandón, Francisco	Santelices, Felipe
Jofré, Leonor	Otayza Montagnon, Felipe	Santolaya, María Elena
Kattan, Javier	Ottolino, Pablo	Schönhaut Berman, Luisa
King, Alejandra	Oyarzún Aguirre, Ignacio	Sepulveda, Andrea
Klapp, Gabriela	Pallaro, Anabel	Sepúlveda, Carlos
Kleinsteuber Sáa, Karin Cecilia	Palomino, María	Sepúlveda Rodríguez, Hernán
Kotlik, Carlos	Palominos, Gilberto	Serrano, Carolina
Kramer Hepp, Daniela	Paredes, Alejandro	Sierralta, Consuelo
Krauss, Jonathan	Parra, Patricia	Silva, Ana
Larios, Guillermo	Pattillo, Juan Carlos	Silva Aguayo, Magdalena
Le Roy, Catalina	Peirano, Patricio	Soto, Johana
Leiva Ferrer, Valentina	Peña, Alfredo	Soto, Julio
Linares P., Marcela	Peña, Verónica	Sotomayor Fahrenkrog, Cristián
Linari, María	Peña Donati, Anamaria	Springmuller, Daniel
Lindemann, Chrstina	Perez Mardones, Verónica	Stecher, Ximena
Lizama, Macarena	Perret, Cecilia	Strain, Heather
López, María	Pincheira Cáceres, Victor	Talesnik, Eduardo
Lucero, Yalda	Poblete, Marina	Tapia Faundes, Lorena
Luco, Matias	Poggi, Helena	Telechea, Héctor
Luengo, Ximena	Poli Harlowe, Cecilia	Torrejon, Claudia
Mallol, Javier	Portales, Bernardita	Toso, Alberto
Manterola Mordojovich, Carla	Portilla, Viviana	Toso, Paulina
Marín Mejía, Fabiana	Potin Santander, Marcela	Urzua, Alfonso
Martinez, José	Quinteros Rosales, Paz	Urzua, Soledad
Maturana, Andres	Rabello, Marcela	Valderrama, Paulo
Mena Nannig, Patricia	Raimann, Ximena	Valle, Patricio
Menendez, Marcela	Ramírez, Hernán	Vallejos, Nimia
Merino, Paulina	Ramonda González, Christian	Vargas, Nelson
Mesina Rubinstein, Marcela	Ratner, Rinat	Vásquez, Ximena
Millán Klüsse, Teresa	Retamal, Javiera	Vásquez Hoyos, Pablo
Mira Olivos, Magdalena	Reyes, Felipe	Vásquez Torres, Macarena
Moenne, Karla	Ribalta, Gloria	Vega, Luis
Molina, Víctor	Riera, Francisca	Velásquez, Álvaro
Monge, Marcela	Rivera Rei, Tamara	Verdugo Miranda, Francisco
Monteverde, Nicolas	Rodríguez, David	Vergara, Camila
Moore, Rosario	Rodríguez, Lorena	Vidal, Claudia
Moraga Mardones, Francisco	Rodríguez, Natalie	Vidal Moyano, Ricardo
Morales, Jorge	Rodríguez Nuñez, Iván	Vildoso, Mario
Morales, Pamela	Roizblatt S., Arturo	Vizcaya, Cecilia
Moya, Juan Luis	Rojas, Nicolas	Vogel, Andrea
Nadal, Silvana	Rojas, Valeria	Vuletin, Fernando
Novoa, Fernando	Rojas, Paula	Weisstaub, Gerardo
Novoa Pizarro, José Manuel	Rostion, Carmen Gloria	WU Hupat, Elba
Nuñez, Alicia	Rubilar Parra, Carla	Yubero, María Joao
Obach King, Alexandra	Rybertt, Vivian	Zambrano, Pedro
Ochoa Molina, María	Saitúa, Francisco	Zamorano, Juanita
Oliva Ulloa, Barbara	Salas, Francisca	Zavala, Alejandro
Olivares Grohnert, Manuel	Salazar, Gabriela	Zenteno, Daniel
Olivares Vergara, Esterbina	Saldias, Fernando	Zepeda Ortega, Ana
Orellana Pineda, Patricia	Salgado, Ignacio	Zilleruelo, Nicolas
Ortiz Fritz, Paula	Sanchez, Alejandra	Zumelzu Cornejo, Elinor
Ortiz Menares, Marlene	Sánchez, Trinidad	

Índice de materias

Abdomen Agudo Neonatal	936	Bioética	495	Cuidadores	68
Absceso	947	Biopsia	545	Cuidados críticos	216, 597
ACE2	614	Bloqueadores AT1	330	Cuidados Intensivos	553, 691
Acoso escolar	432	Braquicefalia	953	Cyberbullying	432
Adolescencia	10, 190, 631	Brodie	947	Deficiencia	684
Adolescente	10, 722, 784, 968, 800	Bronquiolitis	216	Deficiencia congénita	410
Adolescentes	58, 339, 705, 741, 385	BRUE	424	Densidad mineral ósea	209
Albinismo	573	BUC	385	Densitometría	209
Albinismo ocular	573	Bullying	432	Depresión	432
Alimentación Complementaria	711	Calidad de vida	339, 512, 968	Dermatofibrosarcoma	99
Aloanticuerpos neutralizantes	232	Calostro	536	Dermatofitos	131
ALTE	424	Cáncer Gástric	809	Dermatofitosis	773
Anemia	597	Canula	691	Dermatosis de los pies	405
Anemia de Células	51	Cardiopatías congénitas	339	Desarrollo infantil	76, 605
Anemia Falciforme	568	Cáustico	149, 289	Desempeño académico	58
Aneurisma Coronario	982	Cefalea ortostática	591	Deshidratación	874
Angiotensina	330	Células falciformes	568	Desigualdad	183
Anomalías Congénitas	732	Chile	34, 605, 899	Desordenes digestivos funcionales	46
Antibióticos	553	Cicatriz renal	281, 449	Destete	711
Anticoagulación	417	Cirugía bariátrica	631	Detección	122
Apego	68	Cirugía de Mohs	99	Detección temprana	800
Apendicitis Aguda	936	Cirugía de Norwood	391	Diabetes Mellitus tipo 1	190, 968
Apneas	424	Cirugía Pediátrica	867	Diabetes tipo 1	68
Artificial	99	Cirugía Segura	867	Diagnóstico	149, 289, 405
Artritis idiopática juvenil	521	Cirugía toroscópica	255	Diagnóstico molecular	553
Asma	507	Clínica	773	Diagnóstico Pre-Quirúrgico	936
Aspecto tóxico	199	Condición física	58	Diálisis	265, 917
Aspirado	545	Conducta	10	Diarrea	584, 623
Atención Prenatal	672	Conductas externalizantes	275	Dieta	705
Atrofia muscular espinal	512	Congénita	749	Dieta Atkins	697
Auscultación pulmonar	500	Conocimiento	58	Dieta cetogénica	260, 697
Autismo	761	Consejería	10	Dilemas Éticos	495
Autoeficacia	339	Contuso	754	Diplopía	930
Auto-reporte	722	Convulsiones neonatales	417	Discapacidad intelectual	260, 761
Bacteriemia	553	Coronavirus	330, 623	Dislipidemia	697
Bajo peso de nacimiento	324	COVID	330	Dolor abdominal	46
Benzilguanidina	379	COVID-19	495, 614, 623, 794, 982	Dolor Ocular	930
Beta bloqueadores	122	Craneosinostosis	953	Donación dirigida	226
Bevacizumab	122	Crecimiento	741	Dormir Seguro	529
Bicicleta	754	Cuidado Intensivo Neonatal	732	ECA2	330
Bienestar subjetivo	183	Cuidador	691	Ecografía	936

Ectasia dural	591	Función de extremidad superior	410	Inmunodeficiencia Combinada	
Electromiografía	85	Función renal	324	Severa	908
Encefalitis	614	Genotipo	371	Inmunodeficiencias Primarias	908
Encefalitis Necrotizante Aguda	941	Grupos Étnicos	27	Inmunoglobulina	105
Encefalopatía hipóxica isquémica	116	Guía de práctica clínica	149, 289	Inmunosupresión	545
Encuestas y cuestionarios	76, 239, 722	<i>H. pylori</i>	809	Insuficiencia Cardíaca	860
Enfermedad Crónica	722	<i>Helicobacter pylori</i>	363	Insuficiencia renal	51
Enfermedad de Kawasaki	982	Helminto	363	Insuficiencia respiratoria	255
Enfermedad Granulomatosa		Hemofilia A	232	Intervención temprana	605
Crónica	19	Hemoglobina A Glicosilada	968	Intubación Orotraqueal	398
Enfermedad Granulomatosa		Hemoglobina glicosilada	190	KtV	265
Crónica ligada al X	19	Hemoglobinopatía	597	Lactancia Materna	874
Enfermedad meningocócica	440	Hemoglobinopatías	568	Lactante	529
Enfermedad neuromuscular	512	Hemorragia digestiva alta	251	Lactantes	684
Enfermedad renal crónica	324	Hernia Inguinal Neonatal	936	Larga estadia	691
Enfermedad Renal Crónica	917	Hidradenitis	405	Laringomalacia	961
Enterocolitis	536	Hidrocefalia	105	Latinoamérica	216, 809
Enteropatía Autoinmune	584	Hidrocolpos	579	Leptina	924
Enzima Convertidora	330	Himen imperforado	579	Lipoblastoma	244
Epidemia	440	Himenectomía	579	Madre	68, 190
Epidemiología	773	Himenotomía	579	Malaria	749
Epilepsia	761	Hipernatremia	874	Malformación genital	111
Epilepsia refractaria	260	Hipertensión arterial	324, 767, 891	Marcapasos diafragmático	255
Epilepsia Refractaria	697	Hipertensión portal	251	Marfán	591
Escafocefalia	953	Hipertransaminasemia	623	Mediastino	244
Escolares	58	Hipocalcemia	116	Medida Preventiva	536
Esofagitis	149, 289	Hipogonadismo	111	Membrana peritoneal	265
Estaciones del año	881	Hipomagnesemia	116	Metayodo	379
Estadística & Datos Numéricos	828	Hipoplasia Ventrículo Izquierdo	391	Migrantes	672
Estatura	741	Hipotermia	116	Migraña	46
Estenosis Subglótica	961	Hipotiroidismo	379	Migraña abdominal	46
Estimulación del lenguaje	27	Historia de la medicina	139	MiniPET	265
Estrés	68	Historia pediatría	440	Miocardiopatía	597
Estridor	961	Hospitalaria	691	Miocardiopatía Dilatada	860
Estudio electrofisiológico	105	Hospitalización	507	Miocardiopatías	860
Ética	495, 794	Indicador de Calidad	867	Miositis Orbitaria	930
Evaluación del Impacto		Índice de Masa Corporal	371, 899	Morbilidad Neonatal	732
en la Salud	968	Índice de Masa Ventricular		Mortalida	507
Ex Utero Intrapartum Treatment	398	Izquierda	917	Mortalidad infantil	34
Examen físico	500	Índice Glicémico	697	Mortalidad infantil tardía	34
EXIT	398	Índice UV	881	Movilidad reducida	209
Extubación cardiopatía congénita	391	Inducción de inmunotolerancia	232	Movimientos anormales	260
Factor de impacto	139	Inequidad	34	Muerte súbita	424
Factor VIII	232	Infancia	183	Mutación MTHFR C677T	417
Falciformes	51	Infante	27	Mycoplasma pneumoniae	347
Falla hepática aguda	457	Infarto cerebral	417	Necrosis grasa	94
Falla respiratoria	216	Infeción	363, 947	Nefrología	767
Fanconi	545	Infeción bacteriana seria	199	Nefropatía falciforme	51
Farmacocinética	828	Infeción del tracto urinario	281, 449	Neonato	749
Farmacología	828	Infeción respiratoria aguda	347	Neonatología	94
Fibrinólisis	385	Influenza A	941	Neonatos	891
Fiebre	199	Infodemia	794	Neoplasia	244
Fosfatasas Alcalinas	881	Información	794	Neoplasias de cabeza y cuello	398
FOXP3	584	Injuria Miocárdica	982	Neoplasias Sólidas	767
FTO	371	Inmigración	597	Nervio ciático	85

Neumonía	347	Promoción de la salud	10	endocraneana	591
Neuroblastoma	379, 767	Propranolol	122	Síndrome de Klinefelter	111
Neuropatía ciática	85	Proteína C reactiva	199	Síndrome de Wiskott-Aldrich	105
Neurotropismo	614	Proteinuria	51	Síndrome febril sin foco	199
Niñas	68	Prótesis impresa en 3D	410	Síndrome hipoventilación central	255
Niño	27, 754	Prueba de Caminata de Seis Minutos	561	Síndrome Inflamatorio Multisistémico	982
Niños	68, 76, 244, 281, 347, 371, 405, 449, 500, 507, 561, 711, 741, 941	Publicación	139	Síndrome IPEX	584
Nistagm infantil	573	Puntaje de Alustiza	561	Síndrome Metabólico	561
Nistagmo	573	Quimioterapia	379	Síndrome Muerte Súbita del Lactante	529
Nivel Socioeconómico	899	Raquitismo	684	Síndromes de la apnea del sueño	239
Nutrición	684	Reabsorción ósea	209	Síntomas depresivos	190
Nutrición Infantil	711	Recien nacido	936	Sobrepeso	353
Obesidad	239, 353, 371, 631	Recién nacido	94	Sueño	529
Obesidad Infantil	899	Recién nacido	324	Suicidio	432
Octreótido de liberación prolongada	251	Recién nacido	398	Tamizaje	76
Oftalmoplejia	930	Recién Nacido	874	Tamizaje Neonatal	568
Oncología	767	Reflujo vésico-ureteral	281	Telemedicina	495
Onicomycosis	131	Reflujo vésico-ureteral	449	Teorema de Bayes	828
Optimización	828	Reintervención Quirúrgica No Programada	867	Test de Antígeno Fecal	809
Osteomielitis	947	Rendimiento académico	58	Test de Urea en Aire Espirado C13	809
Pancitopenia	545	Renina	330	Test Rápido de Ureasa	809
Pandemia	794	Reproducibilidad de los resultados	76	Timoglobulina	545
Paniculitis	94	Residencia	34	Tiña	131
Paraguay	19	Resistencia a la insulina	924	Tiña capitis	773
Parálisis Cordal	961	Resonancia magnética	85	Tiroides	379
Paratohormona	881	Responsabilidad	794	Tortícolis congénita	573
Parentalidad	275	Respuesta inmune	363	Transfusión	545
Parto Prematuro	536	Retinopatía del prematuro	122	Transición	339
Patología de glándulas ecrinas	405	Retraso de Crecimiento	917	Transición a Servicios de Adultos	722
PCDH19	761	Reumatología	521	Transición cuidado adulto	521
Pediatras	440	Revisión de los trastornos alimentarios	784	Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa	672
Pediatría	131, 139, 216, 495, 521, 553, 553, 457, 512, 631, 784, 800	Revista	139	Transportador de glucosa	260
Peritoneo	265	Riesgo Cardiovascular	561	Transporte peritoneal	265
Peso	899	Ruidos respiratorios	500	Traqueostomía	691
PET	265	Salud escolar	239	Trasplante Cardíaco	860
Piel	99	Salud Infantil	239	Trasplante de Células Madre	545
Pielonefritis aguda	281, 449	Sangrado menstrual abundante	385	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	226
PIMS	982	Sangrado menstrual excesivo	385	Trasplante de médula ósea	105
Plagiocefalia	953	Sangrado uterino anormal	385	Trasplante de Precursores Hematopoyéticos	908
<i>Plasmodium falciparum</i>	749	Sangre de Cordón	226	Trasplante de Sangre de Cordón umbilical	226
Políticas públicas	183, 605	Sarcoma	99	Trastornos alimentarios	784
Porcentaje de grasa	924	SARS-CoV-2	614, 623, 982	Trastornos alimentarios	800
Preescolar	27	Sepsis	749	Trastornos hereditarios de la coagulación	385
Prematuridad	324	Serología	347	Tratamiento	122, 149, 289, 773, 457
Prematuros	891	Servicios Preventivos de Salud	672	Tratamiento de la obesidad	631
Prepúberes	924	Sexo	924		
Prevalencia	347	Shock séptico	440		
Prevención	353, 800	Síndrome de Down	732		
Prevención Primaria	568	Síndrome de Falla Medular	545		
Programas de entrenamiento parental	275	Síndrome de Guillain-Barré	105		
		Síndrome de hipotensión			

Trauma abdominal	754	Vacuna BCG	908	Vínculos emocionales	68
Trisomía 21	732	Variabilidad terapéutica	216	Virus respiratorio sincicial	216
Trombosis senovenosa cerebral	417	Vegano	705	Vitamina D	209, 684
Tumores cutáneos	99	Vegetariano	705	123-dihidrorodamina	19
Unidad de Cuidados Intensivos		Vía aérea	691	25OHVitD3	881
Neonatales	891	Vía Aérea Pediátrica	961	48,XXYY	111
Uña	131	Vida saludable	353	49,XXXXY	111

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 la Revista Chilena de Pediatría, envío a Ud. 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	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		
	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: _____

NOMBRE Y FIRMA AUTOR DE CORRESPONDENCIA: _____

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.

PROVIDENCIA

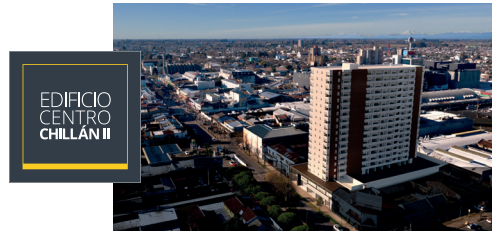
INMOBILIARIA & CONSTRUCTORA

EXPERTOS EN
CONSTRUCCIÓN EN ALTURA



CONOCE TODOS LOS DETALLES
SOBRE NUESTROS PROYECTOS EN

iprovidencia.cl



SÍGUENOS: @IProvidencia | inmobiliariaprovidencia

Todas las imágenes y fotos contenidas en la presente imagen de ventas fueron elaboradas con fines ilustrativos y no constituyen necesariamente una representación exacta de la realidad. Su único objetivo es mostrar una caracterización general del proyecto y no cada uno de sus detalles. Las características del proyecto pueden sufrir modificaciones sin previo aviso. Lo anterior se informa en virtud de lo señalado en la Ley N° 19.496. Emitido en noviembre 2020

Eucerin[®]

KIDS

SUN LOTION

CON MICROPIGMENTOS



**FILTRO FÍSICO QUE NO PENETRA LA PIEL
PARA BEBÉS DESDE LOS 6 MESES**