

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Indexada en Medline/PubMed desde 2014

Volumen 92, N° 3 Mayo - Junio 2021

ISSN: 2452-6045 / www.scielo.cl

- **335 EDITORIALES / EDITORIAL**
 - COVID-19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a SARS-CoV-2: Lo positivo de fortalecer el trabajo multidisciplinario.
 - Lupus Eritematoso Sistémico, una enfermedad multidisciplinaria.
 - Pediatrician and #SoMe in COVID-19 times.
- **341 ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW**
 - Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática Infante Juvenil en un Hospital Clínico-Docente.
- **349 ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES**
 - Relevancia de la co-detección de virus respiratorios en la severidad de la infección respiratoria aguda en niños hospitalizados.
 - Fases nutricionales en Síndrome de Prader-Willi.
 - Sulfato de magnesio vs aminofilina como segunda línea de manejo en niños con asma aguda severa. Ensayo clínico aleatorizado.
 - Caracterización de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Infantil y su transición a etapa adulta.
 - Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2.
 - Trombosis de senos venosos en pediatría. Serie de casos de un hospital terciario.
 - Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico.
 - Diagnóstico y manejo del Timo Ectópico Intratiroideo.
 - Inicio tardío de programas de atención temprana en niños y niñas con síndrome de Down.
- **420 SERIE CLÍNICA / CLINICAL SERIE**
 - Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos.
- **428 CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES**
 - Lupus eritematoso sistémico buloso: Una manifestación infrecuente en población pediátrica.
 - Stent para el manejo de las Estenosis Esofágicas por cáusticos en pediatría.
 - Rabdomyosarcoma alveolar primario de hueso.
 - Interacciones farmacológicas en niños con infección por VIH en tratamiento con antirretrovirales.
- **455 ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES**
 - Hitos históricos para el control de las infecciones graves y la sepsis en pediatría. Aproximación a través de la filatelia médica.
 - Enfermedades por depósito de glucógeno hepático: clínica, manejo y mutaciones asociadas.
 - Uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil: revisión sistemática.
- **478 CARTAS AL EDITOR / LETTERS TO EDITOR**

FISIO LIMP® 30ml

Limpeza nasal, descongestión natural del bebé



Suero fisiológico isotónico que permite la higiene nasal diaria y descongestión natural del bebé.



Spray en pulso que permite mayor control de la aplicación.



Marca N°1 en Chile en higiene nasal*.



www.lpasteur.cl

Conoce a nuestra familia completa:

FISIO LIMP® 30ml



Suero fisiológico nasal al 0,9%.
Limpeza nasal y descongestión natural en bebés.

Fisiolimp® 50 ml

Isotónico 0,9%



Suero fisiológico nasal al 0,9%. **ISOTÓNICO**
Válvula de pulso
Limpeza nasal y descongestión natural en niños y adultos.

Fisiolimp® H

Hipertónico 3%



Solución salina nasal al 3%.
HIPERTÓNICO
Válvula de pulso
Mayor contribución a la descongestión

Fisiolimp® LN

Lavado Nasal 0,9%



Suero fisiológico nasal al 0,9%.
ISOTÓNICO
Válvula de flujo continuo
Lavado Nasal profundo y efectivo

Fisiolimp es un dispositivo médico, coadyuvante para aliviar la congestión nasal.

* Fuente: IQVIA Health Chile. Ventas unidades MAT marzo 2021

INFORMACION EXCLUSIVA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 92, Nº 3 Mayo - Junio 2021

ISSN: 2452-6045 / www.scielo.cl



Publicación oficial de la
Sociedad Chilena de Pediatría

Publicada desde 1930

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

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

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

Encuéntrenos en:



SOCHIPE



SciELO Chile



PubMed

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

VALORES 2021

Subscripción Nacional

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

International subscription rates

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

Contacto para suscripción: socios@sochipe.cl

Venta de publicidad:
Sociedad Chilena de Pediatría

Andes Pediatrica

Sitio Web: www.revistachilenadepediatria.cl

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

Director-Editor

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

Sub Director Coeditor

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

Editor Emérito

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

Comité Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Editorial Internacional

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

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

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

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

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

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

Asesores Editoriales de Sección

Artículos Originales

Arturo Borzutzky
Pontificia Universidad Católica de Chile

Daniel Springmuller
Pontificia Universidad Católica de Chile

Marta Azócar
H. Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile

José Miguel Herrera
Universidad Andrés Bello, Clínica Indisa

Guillermo Lay-Son
Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo

Mariangela Maggiolo Landaeta
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Casos Clínicos

Daniela Kramer H.
H. Luis Calvo Mackenna

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

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

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

Imágenes

Florencia de Barbieri M.
Pontificia Universidad Católica de Chile

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

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

Lizbet Pérez
H. José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile

Ximena Ortega
Clínica las Condes, Universidad de Chile

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

Asistente Editorial

Jennifer Montecinos Candia

Sociedad Chilena de Pediatría

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

Directorio 2021-2022

Presidenta

Rossana Faúndez H.

Vicepresidente

Jorge Fabres B.

Secretario General

Jorge Carrasco V.

Tesorero

Ricardo Ávila R.

Secretaría de Actas y Reglamentos

Marcela Godoy P.

Past President

Teresa Alarcón O.

Director

Leonor Schenone C.

Director

Italo Rossi S.

Directora

Carolina Méndez B.

Directora

Alejandra Zamorano W.

Directora

Mónica González Y.

Representante de Ramas y Comités

Leonor Schenone C.

Secretaría de Socios

Mónica González Y.

Representante Secretaría de Educación Continua

Teresa Alarcón O.

Presidente Secretaría de Educación Continua

Oscar Herrera G.

Presidente Comité de Investigación

Yalda Lucero H.

Directora Editora, Revista Estetoscopio y Sitio Web

Jimena Maluenda P.

Presidentes de Filiales

Zona Norte:

Arica:

Leonor Schenone C.

Iquique:

Ana Moya O.

Antofagasta:

Pietro Petroboni F.

El Loa:

Claudia Cortés L.

Atacama:

Yohanna Rincón O.

La Serena:

José Luis Zúñiga A.

Valparaíso:

Claudio Cisterna S.

Aconcagua:

Elizabeth Correa S.

Zona Sur:

O'Higgins:

Carlos Orellana C.

Maule:

Ruth Muñoz E.

Ñuble:

Juan Infante M.

Concepción:

Carolina Gajardo S.

Bío-Bío:

Pamela Navarrete C.

Araucanía:

Paulina Venegas N.

Los Lagos:

Marcela González P.

Los Ríos:

Loreto Podestá L.

Aysén:

Marco Reyes M.

Punta Arenas:

Alberto Martínez P.

Presidentes de Ramas

Adolescencia

Claudia Sagredo

Anatomía Patológica

Luis Veloza P.

Atención Primaria

Inés Guerrero M.

Cardiología Infantil

Carlos Fernández C.

Dermatología

María Angélica Macías E.

Endocrinología y Diabetes

Nancy Unanue

Enfermedades Respiratorias

María Angélica Palomino

Gastroenterología

Marcela Godoy P.

Genética

Victor Faundes G.

Ginecología

María Rosa Olguí D.

Hematología-Oncología

Pamela Zúñiga C.

Infectología

Leonor Jofré M.

Inmuno-Reumatología

Pamela Morales M.

Intensivo Pediátrico

Adriana Diettes G.

Medicina del Deporte

Paulo Valderrama E.

Nefrología

Macarena Gajardo Z.

Neonatología

Carolina Méndez B.

Neurología

Claudia Amarales

Nutrición

Ximena Vásquez M.

Oftalmología

Pablo Altschawer K.

Pediatría Ambulatoria

René Soto W.

Pediatría Hospitalista

Carmen Gloria Marambio Q.

Salud Mental

Nereyda Concha C.

Presidentes de Comités

Becados

Diego Zepeda G.

Cultura y Arte

Pamela Jofré P.

Deglución

Teresa Alarcón O.

Emergencias Pediátricas

Ida Concha M.

Ética

Inés Araneda A.

Hepatología

Alfredo Peña V.

Lactancia Materna

Verónica Valdés L.

Medios y Salud Infantojuvenil

Francisco Moraga

NANEAS

José Urrea A.

Parasitología

Isabel Noemi H.

Pediatría Social

Iván Silva L.

PINDA

Julia Palma B.

Salud Ambiental Infantil

Sandra Cortés

Seguimiento RN Alto Riesgo

Ivonne Dapremont O.

Seguridad Niño Pasajero

Sergio Rendich S.

SIDA

Elba Wu H.

EDITORIALES / EDITORIAL

- COVID-19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a SARS-CoV-2: Lo positivo de fortalecer el trabajo multidisciplinario.**
 COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome associated with SARS-CoV-2 in children: The positive impact of strengthening the multidisciplinary work.
Lorena Tapia Faundes [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 335
- Lupus Eritematoso Sistémico, una enfermedad multidisciplinaria.**
 Systemic Lupus Erythematosus, a multidisciplinary disease.
Raúl Barría Romero [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 337
- Una pediatra y las #SoMe en tiempos covidizados.**
 Pediatrician and #SoMe in COVID-19 times.
Rubén Lasso-Palomino, Sebastián González-Dambrauskas [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 339

ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW

- Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicósomática Infante Juvenil en un Hospital Clínico-Docente.**
 Child and adolescent Liaison-Consultation Psychiatry and Psychosomatic Medicine in a Clinical-Teaching Hospital.
Jonathan Bronstein, Carla Inzunza [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 341

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Relevancia de la co-detección de virus respiratorios en la severidad de la infección respiratoria aguda en niños hospitalizados.**
 Relevance of codetection of respiratory viruses in the severity of acute respiratory infection in hospitalized children.
Le Corre Nicole, Pérez Regina, Vizcaya Cecilia, Martínez-Valdebenito Constanza, López Tania, Monge Marcela, Alarcón Romina, Moller Francesca, Martínez María Teresa, José Miguel Massardo, Ferrés Marcela [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 349
- Fases nutricionales en Síndrome de Prader-Willi.**
 Nutritional phases of Prader-Willi syndrome.
Paulina Bravo J., Diego Pérez P. [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 359
- Sulfato de magnesio vs aminofilina como segunda línea de manejo en niños con asma aguda severa.**
 Ensayo clínico aleatorizado.
 Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. Randomized clinical trial.
Elias Kassisse, Joanna Jiménez, Nelly Mayo, Jorge Kassisse [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 367
- Caracterización de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Infantil y su transición a etapa adulta.**
 Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: patients features and their transition into adulthood.
Paula Valenzuela, Mabel Ladino, Nelson Vargas [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 375
- Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2.**
 Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2.
Patricia Verdugo, Patricia Álvarez, Patricia Aroca, Vicente Montes, Cecilia Polí, Lorena Tapia, Fernanda Cofré, Verónica Soto, Jorge Mackenney, Cristian Carvajal, Valeria Acevedo [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 382
- Trombosis de senos venosos en pediatría. Serie de casos de un hospital terciario.**
 Venous sinus thrombosis in pediatrics. case series of a tertiary hospital.
Yolanda Rubio Ateiza, Laura Torrejón Rodríguez, Ana Marco Hernández, Miguel Tomás Vila [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 389
- Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico.**
 Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit.
Felipe Yagnam R., Giannina Izquierdo C., Rodolfo Villena M., Claudio González M., Michele Drago T. ... [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 395

Diagnóstico y manejo del Timo Ectópico Intratiroideo. Diagnosis and management of Intrathyroid Ectopic Thymus. <i>Gazek N., Dujovne N., Ayarzábal V., Teplisky D., Herzovich V., Felipe L.</i>	SciELO SochiPe PubMed	406
Inicio tardío de programas de atención temprana en niños y niñas con síndrome de Down. Late start of early intervention in children with Down syndrome. <i>Danys Fredes, Patricio Astudillo, Macarena Lizama</i>	SciELO SochiPe PubMed	411
SERIE CLÍNICA / CLINICAL SERIE		
Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos. Lupus nephritis in children. <i>Ana Moral Larraz, Sandra Cuenca Carcelén, Cristina Aparicio López, Daniel Clemente Garulo, Juan Carlos López Robledillo, Carmen de Lucas Collantes</i>	SciELO SochiPe PubMed	420
CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES		
Lupus eritematoso sistémico buloso: Una manifestación infrecuente en población pediátrica. Bullous systemic lupus erythematosus: An uncommon manifestation in pediatric population. <i>María Trinidad Hasbún Z., María Paz Rollan, Ximena Chaparro R., Cecilia Fischer S., Adriana Castrillón V., Sergio González B., Francisca Reculé</i>	SciELO SochiPe PubMed	428
Stent para el manejo de las Estenosis Esofágicas por cáusticos en pediatría. Stent for the management of Esophageic Stenosis by caustics in pediatry. <i>Claudia Lilibiana Losada G., Hardenson Rodríguez G., Vanessa Valenzuela P., Alejandra Wilches L., René Marcelo Escobar P.</i>	SciELO SochiPe PubMed	434
Rabdomiosarcoma alveolar primario de hueso. Primary alveolar rhabdomyosarcoma of bone. <i>Juan Tordecilla C., Claudio Mosso Ch., Carmen Franco S., Eduardo Díaz P., Germán Lobos R.</i>	SciELO SochiPe PubMed	440
Interacciones farmacológicas en niños con infección por VIH en tratamiento con antirretrovirales. Drug interactions in HIV-infected children undergoing treatment with antiretrovirals. <i>María Eugenia Castro-Moraga, Andrea Campos L., Camila Figueroa V., Anahí Yizmeyián M., Cecilia Piñera M.</i>	SciELO SochiPe PubMed	446
ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES		
Hitos históricos para el control de las infecciones graves y la sepsis en pediatría. Aproximación a través de la filatelia médica. Historical milestones for the control of severe infections and sepsis in pediatrics. Approach through medical philately. <i>Camila Ampuero A., Daniela Arriagada S., Alejandro Donoso F.</i>	SciELO SochiPe PubMed	455
Enfermedades por depósito de glucógeno hepático: clínica, manejo y mutaciones asociadas. Hepatic glycogen storage diseases: symptoms, management and associated mutations. <i>Catalina Grez, Magdalena Araya, Juan Francisco Cabello</i>	SciELO SochiPe PubMed	461
Uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil: revisión sistemática. Use of Tanner stages to estimate chronological age in alleged child pornography cases: a systematic review. <i>Gonzalo Oliván-Gonzalvo, Paula Lilibiana Sánchez-Quiroz, Alejandro Carlos de la Parte-Serna</i>	SciELO SochiPe PubMed	470
CARTAS AL EDITOR / LETTERS TO EDITOR		
Sedentarismo y obesidad en pediatría: la otra pandemia. Sedentary lifestyle and obesity in pediatrics: the other pandemic. <i>Iván Rodríguez-Núñez, Paulo Valderrama Erazo</i>	SciELO SochiPe PubMed	478
Building up trust in the doctor-patient relationship. La construcción de la confianza en la relación médico-paciente. <i>Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr</i>	SciELO SochiPe PubMed	480
Rescate de hipoxemia grave con uso de óxido nítrico inhalado y decúbito prono en neumonía COVID-19 en un lactante. Inhaled nitric oxide and prone position as a rescue therapy for severe hypoxemia in an infant with COVID-19 pneumonia. <i>Alejandro Donoso Fuentes, Franco Diaz Rubio</i>	SciELO SochiPe PubMed	483
Reglamento de Publicaciones		485

COVID-19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a SARS-CoV-2: Lo positivo de fortalecer el trabajo multidisciplinario

COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome associated
with SARS-CoV-2 in children: The positive impact of strengthening
the multidisciplinary work

Lorena Tapia Faundes^a



^aFacultad de Medicina Universidad de Chile. Hospital Roberto del Río. Clínica Las Condes. Santiago, Chile

Indudablemente la Pandemia por COVID-19 nos ha afectado en los más variados aspectos, incluyendo personales, sociales, familiares, y muy fuertemente en lo laboral. Tras la identificación de este nuevo SARS-CoV-2 hace más de un año, nos hemos visto afrontados a una incertidumbre que abarca todos esos ámbitos y que ha implicado un esfuerzo y estrés importante en muchos de nosotros.

Con relación a nuestra labor médica, rápidos reportes científicos, clínicos y epidemiológicos provenientes de China nos mostraban —a inicios del 2020— que COVID-19 en pediatría no implicaba la frecuencia ni la gravedad descrita en adultos^{1,2}. Sin embargo, sólo meses después recibíamos los reportes y definiciones de un Síndrome Inflamatorio Multisistémico que afectaba a niños posterior a la infección por SARS-CoV-2 (SIM-C)³⁻⁵ y que podía involucrar un rápido deterioro clínico con necesidad de apoyo intensivo. No demoraron muchas semanas en aparecer pacientes con estas características en nuestros hospitales. Nuevamente enfrentados a la incertidumbre, debimos estudiar para resolver nuestras dudas, y asistir a numerosos semina-

rios y reuniones clínicas con quienes estaban atendiendo estos casos.

El manejo clínico tanto de COVID-19 como de SIM-C ha requerido de la experiencia de variadas especialidades, incluyendo desde la sospecha en la atención primaria y el manejo de urgencia, hasta la atención hospitalaria especializada contando con laboratorio clínico, con equipos de farmacología clínica y con el trabajo de múltiples especialidades: pediatría, intensivo pediátrico, inmunología, hematología, cardiología, broncopulmonar, endocrinología, infectología, entre otros. Con esto, surgió la fuerte necesidad de conformar comités y grupos de trabajo multidisciplinario para afrontar las dudas y dificultades que encontrábamos en nuestros pacientes. El trabajo y estudio colectivo nos fortaleció y permitió afrontar de la mejor manera este difícil período. Y no sólo eso, este trabajo en equipo ha permitido extraer, analizar y mostrar la experiencia clínica en valiosas publicaciones, tal como lo muestran los dos artículos publicados en este número de la Revista Chilena de Pediatría-Pediátrica.

Correspondencia:
Lorena Tapia Faundes
lorenaisabeltapia@gmail.com

Los grupos clínicos del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortes y del Hospital Dr. Roberto del Río, comparten datos relevantes de los pacientes atendidos por SIM-C durante el 2020. En el artículo de Yagman y colaboradores se describen 20 casos que requirieron manejo intensivo, con sus características clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas durante la evolución. Detallan además el manejo farmacológico, acordado previamente por el grupo, de acuerdo con las distintas fases evolutivas de la enfermedad. La gráfica caracterización de signos y síntomas en el tiempo, y la experiencia con el tratamiento instaurado constituyen sin duda un aporte al conocimiento de quienes no han visto un gran número de casos. Por otro lado, la Dra. Verdugo y colaboradores describen el cuadro clínico y los parámetros de laboratorio de 32 pacientes con SIM-C, buscando identificar factores predictores de gravedad. La comparación de casos críticos con casos no críticos reveló diferencias en parámetros de laboratorio que pueden estar disponibles en la mayoría de los hospitales de nuestro país: recuento de

plaquetas, fórmula leucocitaria, proteína C reactiva, albúmina plasmática, pruebas de coagulación y ferritina. Esto, asociado a publicaciones internacionales que ratifican los hallazgos, permite proponer un listado de exámenes de laboratorio inicial que apoya tanto el diagnóstico como el pronóstico de estos pacientes.

Es esperable que surjan nuevos antecedentes y nuevas preguntas durante la atención de los pacientes COVID-19 pediátricos o SIM-C. Dada la experiencia en este año de pandemia, la invitación es a reforzar lo positivo de este trabajo en equipo, discutiendo los casos en conjunto, analizando la evidencia internacional y local, estableciendo recomendaciones de manejo o derivación de acuerdo con nuestras diversas realidades. Trabajando en equipo, la incertidumbre se hará más tolerable.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>.
2. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* [Internet]. 2020;1-4. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0817-4>.
3. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/key-topics/covid-19>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
5. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020 May 15, 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

Lupus Eritematoso Sistémico, una enfermedad multidisciplinaria

Systemic Lupus Erythematosus, a multidisciplinary disease

Raúl Barría Romero^a



^aUnidad de Urgencia Pediátrica. Hospital Guillermo Grant Benavente. Centro Médico Bioreuma Atención Integral del Paciente Reumatológico. Concepción. Chile

El lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil (LESJ), es una enfermedad rara y grave, de naturaleza autoinmune. Puede afectar cualquier órgano y provocar daño importante, discapacidad y muerte. El inicio juvenil se define cuando comienza antes de los 18 años y representa un 15-20% del total de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)¹. Comparado con el LES del adulto, el LESJ es más agresivo, con mayores índices de gravedad, incremento en la toxicidad del tratamiento, que también determina una mayor morbilidad y mortalidad de la enfermedad^{1,2}. La incidencia y prevalencia reportada en Estados Unidos es 2,22 y 9,73 por 100 mil menores de 18 años, respectivamente³. La edad media de presentación es de 13 años, más frecuente en el sexo femenino, alcanzando una proporción de 9:1 en la adolescencia.

La etiología es desconocida, pero sin duda es multifactorial. Las presentaciones familiares, la alta concordancia entre gemelos univitelinos y mayor gravedad de la enfermedad en etnias de Asia y África sugieren que factores genéticos tienen un rol fundamental en la patogénesis del LESJ. Se han descrito mutaciones genéticas (lupus monogénico), polimorfismos y otros factores asociados como la epigenética, que podría determinar la edad de presentación del LESJ, manifestaciones clínicas, gravedad, respuesta a tratamiento y pronóstico¹.

Las manifestaciones clínicas son muy diversas y

con compromiso multiorgánico. No existen criterios diagnósticos validados en pediatría, utilizándose los validados en adultos: Criterios Diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1997, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC 2012) y los EULAR/ACR 2019^{1,3-5}. Estos últimos han mostrado mayor sensibilidad que los ACR 1997 y una especificidad similar, permitiendo detectar más pacientes con LESJ, sobretudo en las fases iniciales de la enfermedad^{1,4}. La artritis y las manifestaciones mucocutáneas están presentes en 2/3 de los pacientes³; es menos frecuente, pero no menos importante, el compromiso cardíaco, pulmonar, hematológico y neurológico. La afectación renal es más frecuente que en los adultos, está presente en el 80%, en los primeros 2 años de evolución. La edad es un factor relevante en la presentación del LESJ, los adolescentes tienen un mayor número de criterios ACR y severidad de enfermedad al momento del diagnóstico, como también mayor compromiso mucocutáneo, musculoesquelético, cardiorrespiratorio y renal². Esto hay que tenerlo presente en la sospecha clínica de los pacientes de menor edad, pues el LESJ puede ser menos sintomático y de mayor dificultad diagnóstica. Las manifestaciones mucocutáneas de LESJ son frecuentes después del compromiso musculoesquelético y hematológico, como el rash malar, eritema lúpico, fotosensibilidad, úlceras orales y/o

Correspondencia:
Raúl Barría Romero
doctorbarria@gmail.com

nasales, alopecia, vasculitis, lupus buloso, entre otras. Lo importante del compromiso dermatológico en los niños es que está asociado a compromiso sistémico, a diferencia de los adultos que puede tener lupus limitado a la piel⁶, haciendo fundamental el trabajo colaborativo entre dermatólogos y pediatras para un adecuado diagnóstico, en especial cuando son el primer síntoma de la enfermedad.

En relación con las alteraciones de laboratorio, no existe un único examen o test que sea específico para el diagnóstico de LESJ, pero es frecuente observar alteraciones hematológicas (linfopenia, plaquetopenia y anemia hemolítica) en un 50% y evidencia de glomerulonefritis en 40%. Dentro de los exámenes más específicos y relacionados con LESJ, están los anticuerpos antinucleares (ANA) habitualmente a títulos altos (recordemos que los ANA no son específicos de LESJ y que pueden estar positivos en personas sanas o posteriores a cuadros infecciosos, en general a títulos bajos o intermedios), los anticuerpos Anti DNA de doble cadena y complemento C3 y C4 bajos; estos 2 últimos están asociados a actividad del LESJ y nefropatía lúpica. Así como la edad determina si el LESJ es más o menos sintomático, sucede algo similar con los exámenes de laboratorio. Los adolescentes tienen mayores títulos de ANA, Anticuerpos anti DNA y complemento bajo, en comparación a los pacientes con LESJ pre o peripuberales^{2,3}.

El tratamiento del LESJ es y debe ser realizado en forma multidisciplinario, encabezado por el pediatra reumatólogo, pero involucrando a todos los especialistas necesarios, debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad. Es importante mencionar también los lazos que se deben crear con los reumatólogos de adultos, idealmente a través de policlínico de transición, considerando que ésta es una patología crónica y que en algún momento deberán ser derivados. El pilar

del tratamiento farmacológico es el control de la inflamación y la inmunosupresión; lamentablemente la gran mayoría de los protocolos de tratamiento son derivados de estudios de adultos, y muchos de los fármacos usados en el LEJS no cuentan con aprobación en población pediátrica. Es más, solo la aspirina y la prednisona están autorizados para esta en Estados Unidos, en este grupo etario³. Dentro de los medicamentos más utilizados están los corticoides, como la prednisona. Un 90% de los pacientes con LESJ los utilizan y están expuestos a sus efectos adversos como talla baja, necrosis avascular y cataratas, por lo que los agentes ahorradores de corticoides habitualmente son utilizados, como la hidroxiclороquina, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato (Estos últimos cuando hay compromiso renal, hematológicos y/o neuropsiquiátrico)³. Las terapias biológicas como Rituximab®, utilizados para casos refractarios de la enfermedad y Belimumab®, con reciente aprobación por la FDA también están dentro de la batería farmacológica. Así como en otras enfermedades, se debiera implementar el "Treat to Target" (T2T) con el objetivo de optimizar la terapia, reducir el daño orgánico, mejorar la calidad de vida y sobrevivir, y así reducir la toxicidad farmacológica, que agrega morbilidad a la enfermedad¹.

Finalmente, el pronóstico actual gracias a la intervención multidisciplinario y tratamiento farmacológico agresivo ha mejorado en forma significativa, con una baja mortalidad (2%), pero con hasta un 30% de daño orgánico a los 3 años de seguimiento³, principalmente renal, lo que recalca la importancia del T2T para reducir dicha morbilidad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Current Rheumatology Reports* 2021;23:20.
2. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus* 2020;29:474-81.
3. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:711-37.
4. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17:316-22.
5. Riveros JP, de la Puente L, Ladino M, Carvallo A. Lupus Eritematoso Sistémico en Niños en su Transición a Adultos: Experiencia Basada en 17 Casos. *Revista Chilena de Reumatología* 2013, 29: 232-41.
6. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:1.

Una pediatra y las #SoMe en tiempos covidizados

Pediatrician and #SoMe in COVID-19 times

Rubén Lasso-Palomino^{a,b}, Sebastián González-Dambrauskas^{c,d}

^aUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^bUniversidad Icesi. Cali, Colombia.

^cRed Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network).

Montevideo, Uruguay.

^dCuidados Intensivos Pediátricos Especializados (CIPE) Casa de Galicia.

Montevideo, Uruguay.



La profesión médica necesita de canales de comunicación para desarrollarse. Desde la práctica clínica cotidiana interactuando con el enfermo hasta la propia formación educativa y/o desarrollo académico, se basan en un adecuado uso de la comunicación. El médico debe ser ante todo un buen comunicador y basa en sus capacidades comunicativas gran parte del éxito o fracaso de su labor. El nuevo milenio vive una revolución digital que –entre otros cambios profundos– trajo la irrupción de nuevas vías de comunicación que, para bien o para mal, transformó nuestra práctica profesional. Pretendemos aquí presentar algunas reflexiones como pediatras contemporáneos sobre unas de ellas: las redes sociales o #SoMe (del inglés *Social Media*).

La Pediatra twittera

Pensar en nuestra actividad profesional sin #SoMe es una anacronía. Analicemos lo vivido con la pandemia #COVID19 con el ejemplo de una colega pediatra que es usuaria de la plataforma #SoMe más utilizada por profesionales de la salud: Twitter.

A través de trinos (tweets) la pediatra interactúa con sus cuentas seguidoras (*followers*) y lee los mensajes de las cuentas que sigue (*following*). Ella está al tanto de a quién seguir: revistas, sociedades científicas, entidades gubernamentales y colegas clave (académicos e investigadores) que la informan a tiempo real y sin fronteras. Ellos funcionan como filtros académicos fiables de lo que vale la pena leer y lo que no. La colega se inició hace un tiempo en Twitter y lo usa sólo con fines profesionales. Nada de contenido personal y menos familiar. Su privacidad como bandera. Sabe que debe comportarse con la profesionalidad de siempre, no entrar en discusiones fuera de tono y nunca publica nada que pueda identificar a sus pacientes o a su centro hospitalario sin los permisos pertinentes. Está al tanto que Twitter es un medio público y como tal la expone, sabe que deja una huella digital eterna (aunque borre un tweet) y que lo que diga tiene la potencialidad de ser *viralizado* en forma instantánea. Siempre cuida mucho lo que publica pues su reputación está en juego. Evita dar consejos médicos ni trata de diagnosticar en línea. Nunca se sabe a donde ni a quién puede llegar un tweet.

Correspondencia:
Sebastián González-Dambrauskas
sgdambrauskas@gmail.com

Twitter como factor de impacto

La pediatra sabe que las revistas de mayor prestigio están presentes en redes. Los grandes *Journals* conocen que su presencia aumenta la diseminación de sus contenidos, la tasa de lectores, la visibilidad de sus artículos y también su factor de impacto cuando están presentes y activos en plataformas #SoMe. Muchas cuentan con editores específicos para #SoMe que desarrollan estrategias editoriales (como la generación de *abstracts* visuales, contenidos multimedia, programas de embajadores de #SoMe, etc) que mostraron magnificar el alcance de sus contenidos^{1,2}. No es raro encontrar al emitir un artículo para revisión de pares que el autor deba proponer un tweet para resumir en 280 caracteres su trabajo. Es cada vez más frecuente que los principales congresos biomédicos mundiales coordinen el lanzamiento *online* de las últimas publicaciones (el artículo en sí) junto con un intenso *live-tweeting* (tuiteo en vivo) mientras el autor principal las presenta en vivo en la conferencia plenaria. La misma pediatra suele seguir online los congresos y a través de #SoMe. Suele preguntarse cuanto más seguirán los congresos siendo presenciales y apuesta que no será por mucho tiempo.

#SoMe en tiempos de Coronavirus

Durante la pandemia la pediatra fue actualizándose buscando contenidos haciendo clic en cada tweet y así leyó los artículos el mismo día de publicados (meses antes de estar en prensa). Accedió a *webinars* vinculados con *links* a otras redes y más contenidos. No le fue sencillo. La etiqueta #COVID19, la más utilizada entre profesionales. Siguió a muchos colegas referentes y autores de los últimos artículos pediátricos de Coronavirus publicados que le ayudaron a filtrar la *infodemia* reinante, un exceso de información y desinformación abrumador que la obligó a encontrar canales fiables para obtener información para aplicar en su práctica pediátrica³.

Muchos de esos autores anunciaban sus publicaciones con tweets. La pediatra tuvo un par de conversaciones directas con algunos. Así se enteró de las limitaciones que encontraron los autores y evaluó las respuestas

que dieron a otros colegas críticos con sus hallazgos. No fue necesaria una carta al editor de la revista (que podría ser rechazada y tardaría meses en publicarse) para que el autor principal le contestara. También pudo conocer las opiniones de colegas referentes que analizaron en línea los hallazgos y le permitieron conocer si tal o cual estudio era fiable, cual no y cual aportaba mucho y cual no aportaba nada. Solía comentar en el hospital con el resto de sus colegas lo aprendido *online*.

Cada vez más académicos están en #SoMe y como la pediatra, son conscientes de sus recompensas y riesgos⁴. Saben que parte esencial de la investigación es la divulgación, y que cuanto mayor y más variado auditorio, mejor escrutinio a sus hallazgos. Es como la ciencia avanza, interactuando con pares y exponiéndose a sus críticas. Las #SoMe son la diseminación en sí misma. Por ello es que equipos académicos y profesionales enteros las utilizan para catalizar investigaciones y crear comunidades profesionales pediátricas enteras⁵. La comunicación entre académicos vía Twitter es uno de los fenómenos más disruptivos y transformadores en la medicina académica, fomentando vínculos y rompiendo silos, siendo una vía cada vez más transitada por la conversación de la ciencia⁶.

La pediatra tuvo que entretarse al dilema del tiempo que le consume y cómo puede bajar su productividad académica. Que las redes pueden volverse un arma peligrosa si se descuida y que los algoritmos que las controlan son propensos a manipularla con sus búsquedas, sus contactos, lo que publica y lo que le gusta. Muchos colegas la criticaron por ser “la twittera” del hospital. Pero en el camino decidió continuar haciéndolo pues le brindó una voz que no tenía como profesional, le ayudó a estar actualizada con lo último del conocimiento, le ayudó a tejer lazos profesionales por todo el mundo y en la balanza final, sigue optando por usar su @ y conectarse. Piensa que el uso de #SoMe no debería ser obligatorio ni tampoco prohibido. El tiempo y la evidencia (aún en construcción) le dirá si hace bien o no.

Conflictos de interés

Sebastián González-Dambrauskas es embajador de redes sociales de *Pediatric Critical Care Medicine Journal*.

Referencias

1. Ibrahim AM, Lillemoe KD, Klingensmith ME, et al. Visual Abstracts to Disseminate Research on Social Media: A Prospective, Case-control Crossover Study. *Ann Surg*. 2017;266(6):e46-e48.
2. Linzey JR, Robertson FC, Haider AS, et al. Specialized Social Media Team Increases Online Impact and Presence: The Journal of Neurosurgery Experience [published online ahead of print, 5 de marzo de 2020]. *J Med Internet Res*. 2020;10.2196/17741.
3. Rochweg B, Parke R, Murthy S, et al. Misinformation During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak: How Knowledge Emerges From Noise. *Critical Care Explorations* 2020;4(2):e0098.
4. Britton B, Jackson C, Wade J. The reward and risk of social media for academics. *Nat Rev Chem*. 2019;3:459-61.
5. González-Dambrauskas S, Rodríguez-Rubio M. The professional use of Twitter to create a global pediatric intensive care community. El uso profesional de Twitter para crear una comunidad global de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2020;44(4):248-50.
6. Wetsman N. How Twitter is changing medical research. *Nat Med*. 2020;26(1):11-3.

Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática Infanto Juvenil en un Hospital Clínico-Docente

Child and adolescent Liaison-Consultation Psychiatry and Psychosomatic Medicine in a Clinical-Teaching Hospital

Jonathan Bronstein^a, Carla Inzunza^a

^aSección de Psiquiatría Infantil y del Adolescente, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 20 de mayo de 2020; Aceptado: 31 de marzo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La Psiquiatría de Enlace Infanto Juvenil (PEIJ) emerge como subespecialidad para abordar los aspectos psicosociales que interfieren en el proceso de la enfermedad o en su recuperación. Es una disciplina emergente, incorporada dentro del plan de salud mental 2020 sobre la que existe escasa literatura nacional e internacional.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El artículo describe la experiencia clínica de una unidad de PEIJ que trabaja en un hospital clínico universitario. Aporta la mirada que surge en esta Unidad y reflexiona respecto de una forma clínica y docente de trabajo en esta disciplina

Resumen

La Medicina Psicosomática explora factores psicológicos, conductuales y sociales que influyen en la salud y calidad de vida del individuo. Desarrolla igualmente las habilidades y conocimientos utilizados en la evaluación y manejo de los factores psicosociales que interfieren en el proceso de enfermar y sanar. La Psiquiatría de Enlace infanto-juvenil (PEIJ) es una disciplina que empíricamente se ha ido instalando con el objetivo de favorecer la adherencia al tratamiento y recuperación de la población infanto-juvenil frente a su proceso de enfermar. Existe necesidad de desarrollo de esta disciplina en nuestro país, pero hasta ahora hay escasos registros y literatura nacional e internacional del trabajo en el área. El objetivo de este artículo es actualizar los conceptos de estructura y funcionamiento de una unidad PEIJ, presentando como base la experiencia en un hospital clínico-docente de alta complejidad, a la vez que reflexionar en torno a los desafíos clínicos implicados en estas temáticas.

Palabras clave:
Psiquiatría de Enlace
Infanto-Juvenil;
Medicina
Psicosomática;
Somatización

Correspondencia:
Jonathan Bronstein
jbronstein@uc.cl

Abstract

Psychosomatic medicine explores the psychological, behavioral, and social elements that influence people's health and quality of life. This discipline develops skills and knowledge used in the evaluation and management of psychosocial elements interfering in the process of illness and healing. The Child and Adolescent Consultation-Liaison Psychiatry (CACLP) is a discipline that has been empirically installed in order to favor adherence to treatments and recovery of children and teenagers during the process of illness. There is a need for developing this discipline in Chile, but so far there are limited national and international records and literature dedicated to it. The objective of this article is to update the concepts of structure and describe how a CACLP unit in a high complexity teaching hospital works in general, discussing the clinical challenges involved in these issues.

Keywords:

Child and Adolescent Consultation-Liaison Psychiatry; Psychosomatic Medicine; Somatization

Introducción

La Medicina Psicósomática explora cómo los factores psicológicos, conductuales y sociales influyen en la salud y la calidad de vida del individuo¹. La Psiquiatría de Enlace es la disciplina que desarrolla las habilidades y conocimientos utilizados en la evaluación y el abordaje de las condiciones emocionales, conductuales y sociales en pacientes que son remitidos desde un entorno médico y quirúrgico². Esta área de la Psiquiatría ha sido descrita como descendiente de la psicobiología, la psiquiatría hospitalaria general y la medicina psicósomática¹.

La Psiquiatría de Enlace Infanto-juvenil (PEIJ) emerge como un campo de subespecialidad de la psiquiatría Infanto-juvenil, en respuesta a la necesidad de abordar los aspectos psicosociales involucrados en la forma en que el paciente y su familia afrontan el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad médica en el contexto hospitalario³.

Desde esta mirada el PEIJ debe liderar el abordaje entre otras, de atender los aspectos psicosociales que afectan la adherencia o afrontamiento del tratamiento del paciente hospitalizado y su familia, proveer un diagnóstico diferencial de las condiciones psicosociales y detectar su relación con la génesis y/o mantención de síntomas en contexto de la patología médica; colaborar, comunicar y coordinar con los cuidadores y el equipo médico tratante, como también asegurar el seguimiento del tratamiento con el equipo ambulatorio⁴.

Un gran número de niños, niñas y adolescentes (NNA) pueden llegar a necesitar el apoyo del PEIJ, se estima que un quinto de la población infanto-juvenil puede llegar a sufrir una enfermedad crónica o disfuncionalidad física a lo largo de su desarrollo⁵ y a la vez estudios internacionales reportan que entre 11 y 15% de la población infanto-adolescente podría presentar algún trastorno mental⁶. Sin embargo, estudios de prevalencia de psicopatología en Chile han reportado que esto podría llegar hasta un tercio de la población infanto-juvenil general^{7,8}. La relevancia de estas cifras

recae en que NNA con enfermedades crónicas sufren entre dos a cinco veces más de trastornos psiquiátricos que los niños sanos^{9,10}, siendo los afectados por enfermedades del Sistema Nervioso Central aquellos con 5 veces más probabilidades de presentar enfermedades psiquiátricas¹¹.

En el contexto hospitalario es esperable una mayor evidencia de manifestaciones emocionales y conductuales en el paciente infanto-adolescente^{5,12}. Este espacio demanda una mayor exigencia adaptativa para el NNA, pero también del sistema familiar que debe adecuarse a los cambios en la dinámica que genera la hospitalización, lidiar con las expectativas respecto de una eficiente solución al problema médico que los aqueja y por supuesto apoyar en la regulación emocional de su hijo/a durante el proceso¹¹.

A pesar de que la mayoría de los NNA con enfermedades médicas son resilientes, los efectos de la enfermedad pueden empeorar el funcionamiento diario, la autoestima, el estado de ánimo y la calidad de vida del paciente, generando un impacto en la enfermedad misma, en su familia y también en su desempeño global¹³. En este escenario, la PEIJ cumple el rol de evaluar y tratar el impacto de la vivencia de la enfermedad en el NNA y su familia, favoreciendo una más pronta recuperación del cuadro médico de base y mejorando con ello la calidad de vida de todos los afectados por esta condición^{11,13,14,15}.

A nivel internacional existen escasos reportes respecto del trabajo clínico de unidades de PEIJ, lo que dificulta el acceso a mayor conocimiento sobre su funcionamiento y de cuáles podrían ser los tópicos de este trabajo que permitirían un mejor resultado final en los pacientes^{9,16}. La mayoría de los reportes existentes abordan específicamente ciertos campos de la disciplina, entre los que destaca un mayor interés por el manejo de la conducta suicida en NNA que consulta en urgencias y que muchas veces requiere hospitalizarse en unidades clínicas para observación y manejo médico^{17,18} o la sospecha, detección y manejo del delirium pediátrico^{19,20}.

En Chile se ha desarrollado el Plan Nacional de Salud Mental 2017-2025, que busca como desarrollo estratégico la promoción en la formación en Psiquiatría de Enlace de Médicos Psiquiatras Infanto-Adolescentes y de Adultos y la creación de equipos de Psiquiatría de Enlace en los hospitales generales del país, que se desempeñen con enfoque de red sanitaria. El objetivo es que en el año 2025 el 50% de los hospitales generales de alta y mediana complejidad cuenten con equipos establecidos²¹. Sin embargo, existen escasos registros nacionales respecto al funcionamiento de las unidades de PEIJ.

El objetivo de este artículo es actualizar los conceptos relacionados con PEIJ presentando la experiencia de una unidad de un hospital clínico-docente de alta complejidad, reflexionando sobre los desafíos de la subespecialidad en nuestro medio.

Unidad psiquiatría enlace infanto juvenil: estructura y funcionamiento

El equipo de PEIJ en el Hospital Clínico UC-Christus está conformado por 2 psiquiatras Infanto-juveniles y uno o dos residentes de la especialidad que cubren 22 h semanales en días hábiles, lo que por reglamentación local no incorpora interconsultas al servicio de urgencias. El equipo PEIJ en conjunto con el equipo de Psiquiatría Adultos y con el de psicología médica hospitalaria forman la Unidad de Enlace y Medicina Psicosomática. Esta unidad realiza reuniones clínicas semanales donde se discuten casos complejos y actualizaciones teóricas, en las que también participan residentes de Psiquiatría Adultos, Psiquiatría Infanto-juvenil y de especialidades afines que rotan por la unidad. Nuestro equipo PEIJ realiza reuniones quincenales con el equipo de Pediatría hospitalaria donde se discuten casos que para los pediatras hospitalistas ameritan una mirada psicosocial y se evalúa la pertinencia o no de realizar evaluación por parte del equipo. En ese sentido, la consulta al equipo de PEIJ surge desde la necesidad del equipo tratante pediátrico, como también por solicitud de sus cuidadores. En aquellos servicios que cuentan con equipo psicosocial propio con psicólogos/psicopedagogos, muchas veces son estos profesionales quienes sugieren evaluación psiquiátrica como apoyo o complemento a sus propias intervenciones. Siempre se requiere la aceptación por los cuidadores del paciente para que se realice nuestra evaluación e intervención.

Desde el trabajo de nuestra Unidad se lleva registro de datos sociodemográficos y clínicos de pacientes NNA hasta los 18 años 11 meses referidos para evaluación, durante su hospitalización médica. Los datos más relevantes de la muestra registrada entre los años 2015-2017 se resumen en las tablas 1 y 2 y en la figura 1. La tasa de derivación a la unidad es de 3,63% de todos los

pacientes menores de 19 años hospitalizados (tabla 1), lo que impresiona siempre menor a la demanda esperada, considerando lo mencionado previamente donde al menos un quinto de pacientes con patología médica presentarían comorbilidad de salud mental⁵ y la alta prevalencia de problemas de salud mental en población Infanto-juvenil en Chile⁷, como también ha sido reportado en revisiones especializadas^{4,22}.

Respecto a la caracterización de la muestra en relación a género y edad, existe una mayor representación del género femenino (57%), y prácticamente la mitad de la muestra es adolescente (47%). En este grupo en particular la mayoría también es femenina (65,6%). Este comportamiento también es reportado en estudios similares realizados en nuestro país²³. Desde el punto de vista epidemiológico, es esperable una mayor representación de población adolescente y femenina en la muestra, dada la mayor prevalencia de psicopatología internalizante (ansiedad, depresión) asociada a esta etapa del desarrollo y género⁷.

En ese sentido la mayor parte de las derivaciones al equipo tienen que ver con atención a familias en situación emocional crítica, pacientes con enfermedades crónicas que ameritan hospitalización y NNA con conducta suicida (figura 1), similar a lo reportado en la literatura²⁴.

A continuación se analizan algunos aspectos relevantes de los principales motivos de derivación y diagnósticos realizados por nuestra Unidad.

La **crisis adaptativa** generada por una enfermedad pediátrica que requiere hospitalización se refleja en síntomas emocionales diversos como ansiedad, tristeza o angustia, a la vez que síntomas físicos como alteraciones en los signos vitales y ritmos circadianos, cefalea, síntomas alimentarios y digestivos inespecíficos, a la vez que otras molestias que favorecen la demanda por nuestra intervención. Esto habitualmente se da en un contexto de gravedad clínica de un NNA, en situaciones agudas amenazantes para la vida o también por la necesidad de ajuste y adaptación a procesos de mediano y largo plazo (como puede ser el debut o una descompensación en una enfermedad crónica de un NNA). La evaluación solicitada, por lo tanto, también involucra una mirada y apoyo al soporte familiar directo, que puede necesitar ayuda respecto de su rol en el cuidado del paciente⁵. En ese sentido se observan la mayor representación de diagnósticos en relación con el estrés, en particular los Trastornos Adaptativos, como también los Trastornos Depresivos y los Trastornos de Ansiedad (tabla 2).

Las interconsultas por **conducta suicida** (figura 1) ocurren como una demanda más relevante desde equipos de intermedios/intensivos y de servicios de pacientes adultos que reciben mayores de 15 años. En nuestra muestra la hospitalización por intoxicación

Tabla 1. Datos generales y sociodemográficos de muestra clínica

Número de Interconsultas / Ingresos hospitalarios menores de 19 años	n	Tasa derivación (%)
Año 2015	122 / 4.673	2,61
Año 2016	193 / 4.452	4,33
Año 2017	169 / 4.213	4,01
Total	484 / 13.338	3,63
<i>Sexo del paciente</i>	N	(%)
Masculino	208	43
Femenino	276	57
Total	484	100
<i>Edad agrupada en categorías</i>	N	(%)
Prematuros y menores de 1 año	96	19,8
Lactantes (1 año - 2 años 11 meses)	12	2,5
Preescolares (3 años - 5 años 11 meses)	45	9,3
Escolares (6 años - 11 años 11 meses)	104	21,5
Adolescente temprano (12 años - 15 años 11 meses)	158	32,6
Adolescente tardío (16 años - 18 años 11 meses)	69	14,3
Total	484	100
<i>Edad vs Sexo</i>	N	(%)
Menores de 12 años Hombres: Mujeres	130 : 127 257 total	50,6 : 49,4
Adolescentes Hombres: Mujeres	78 : 149 227 total	34,3 : 65,6
Total	484	100

medicamentosa en su mayoría son mujeres adolescentes (41/46 son adolescentes y 40/46 son mujeres), concordante con lo reportado en la literatura^{12,17,18}.

Por protocolo local todo paciente hospitalizado que ingresa por sospecha de conducta suicida, menor de 19 años, debe ser evaluado por nuestro equipo en las primeras 24/48 h hábiles desde su ingreso. En el intertanto se indica supervisión estricta del paciente por cuidador adulto a cargo que pudiera ser familiar directo, se toman exámenes toxicológicos en orina y/o sangre y se planifica manejo en caso de angustia o agitación, mientras en paralelo se realizan las intervenciones generales pertinentes a la gravedad médica. La evaluación de estos pacientes deriva en un manejo particular que conlleva aplacar los riesgos para el paciente y su familia en los distintos servicios hospitalarios.

Otra motivación de interconsulta frecuente es la sospecha de un cuadro psicossomático, como el Trastorno conversivo (Síntomas neurológicos funcionales) o Trastornos de síntomas somáticos (síndrome de amplificación del dolor, síntomas físicos médicamente no explicados) (figura 1), requiriéndose la habilidad de identificar una desproporción entre los síntomas que serían esperables desde un punto de vista médico/neurológico y su manifestación, su intensidad o el nivel de disfunción asociada. Simultáneamente se requiere la competencia clínica de evaluar e identificar la interferencia de conflictos psicosociales que pudieran darle

una explicación más satisfactoria o global al cuadro clínico. Por definición esto requiere de un diálogo entre expertos, es decir de un trabajo de equipo coordinado e interdisciplinario para detectar, diagnosticar e iniciar su tratamiento en fase hospitalaria. En línea con este motivo de interconsulta, está la alta prevalencia en nuestra muestra de la realización de diagnósticos de la categoría Trastornos de síntomas somáticos y Trastornos relacionados como diagnóstico principal en un 7,84% (tabla 2).

Cada vez más relevante, reflejado en la proporción importante de psicopatología detectada, son los **problemas de la conducta alimentaria**. Destaca el espacio de la hospitalización médica como una oportunidad para observar patrones alimentarios desviados que se manifiestan a lo largo del desarrollo y que en este contexto alertan cuando interfieren la evolución de su cuadro de base (paciente con patología crónica oncológica por ejemplo), cuando se pesquisan patrones restrictivos o selectivos de alimentación sin alteración de la imagen corporal (pudiendo diagnosticarse un trastorno evitativo/restrictivo de la conducta alimentaria) que previamente no eran observados o cuando se pesquisan y/o devela una alteración franca de la ingesta o conductas purgativas asociadas a una alteración de la imagen corporal (realizándose luego diagnósticos de Anorexia, Bulimia o un Trastorno alimentario mixto o no especificado como se observa en la tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico psiquiátrico principal según criterios DSM-51: Frecuencias y porcentajes

Diagnóstico principal	N	(%)
<i>Trastorno del desarrollo neurológico</i>	11	2,69
Trastorno del espectro autista	8	
Trastorno por déficit atencional	3	
<i>Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos</i>	3	0,73
Trastorno psicótico breve	3	
<i>Trastornos depresivos</i>	100	24,50
Trastorno depresivo mayor	100	
<i>Trastornos de ansiedad y TOC</i>	21	5,14
Fobia simple	1	
Mutismo selectivo	1	
Trastorno de pánico	3	
Trastorno de ansiedad de separación	3	
Trastorno de ansiedad generalizada	12	
TOC	1	
<i>Trastornos relacionados con trauma y secundarios a estrés</i>	130	31,86
Trastorno de adaptación	124	
Trastorno por estrés agudo	2	
Trastorno por estrés postraumático	4	
<i>Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados</i>	32	7,84
Trastorno de síntomas somáticos	13	
Trastorno de síntomas neurológicos funcionales	19	
<i>Trastornos alimentarios y de la ingestión de alimentos</i>	15	3,67
Anorexia nerviosa	4	
Trastorno evitativo restrictivo de la conducta alimentaria (ARFID)	4	
Trastorno alimentario no especificado	7	
<i>Trastorno del sueño-vigilia</i>	2	0,49
<i>Trastornos destructivos, del control de impulsos y de la conducta</i>	8	1,96
Trastorno negativista desafiante	4	
Trastorno de conducta	4	
<i>Trastorno por relacionados con sustancias y trastornos adictivos</i>	9	2,20
Trastorno por consumo de alcohol no especificado	4	
Trastorno por consumo de cannabis y alcohol	1	
Trastorno por consumo de alcohol, cannabis y pasta base de cocaína	2	
Trastorno por consumo de cannabis	1	
Abstinencia de opiáceos	1	
<i>Trastornos neurocognitivos</i>	33	8,08
Delirium (síndrome confusional agudo)	24	
Trastorno neurocognitivo mayor o menor debido a etiologías múltiples (síndrome orgánico cerebral)	9	
<i>Trastornos de la personalidad</i>	2	0,49
<i>Otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica: Disfunción Familiar Severa/VIF/Maltrato/Munchausen</i>	4	0,98
<i>Sin patología psiquiátrica/reacción vivencial normal</i>	24	5,88
<i>Sin dato</i>	16	3,92
Total	410	100
<i>Evaluación a cuidadores</i>	N	%
Cuidador con trastorno de personalidad	2	2,7
Cuidador con trastorno de ansiedad	3	4,05
Cuidador con trastorno depresivo	23	31,08
Cuidador con trastorno de adaptación con síntomas ansiosos o depresivos	46	62,16
Total	74	100

¹DSM-5. (2014). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en Guía Consulta de los Criterios Diagnósticos (Vol. 5). El ordenamiento de trastornos es según capítulos DSM-5 y responde en general a la secuencia lógica de las etapas del desarrollo a lo largo de la vida.

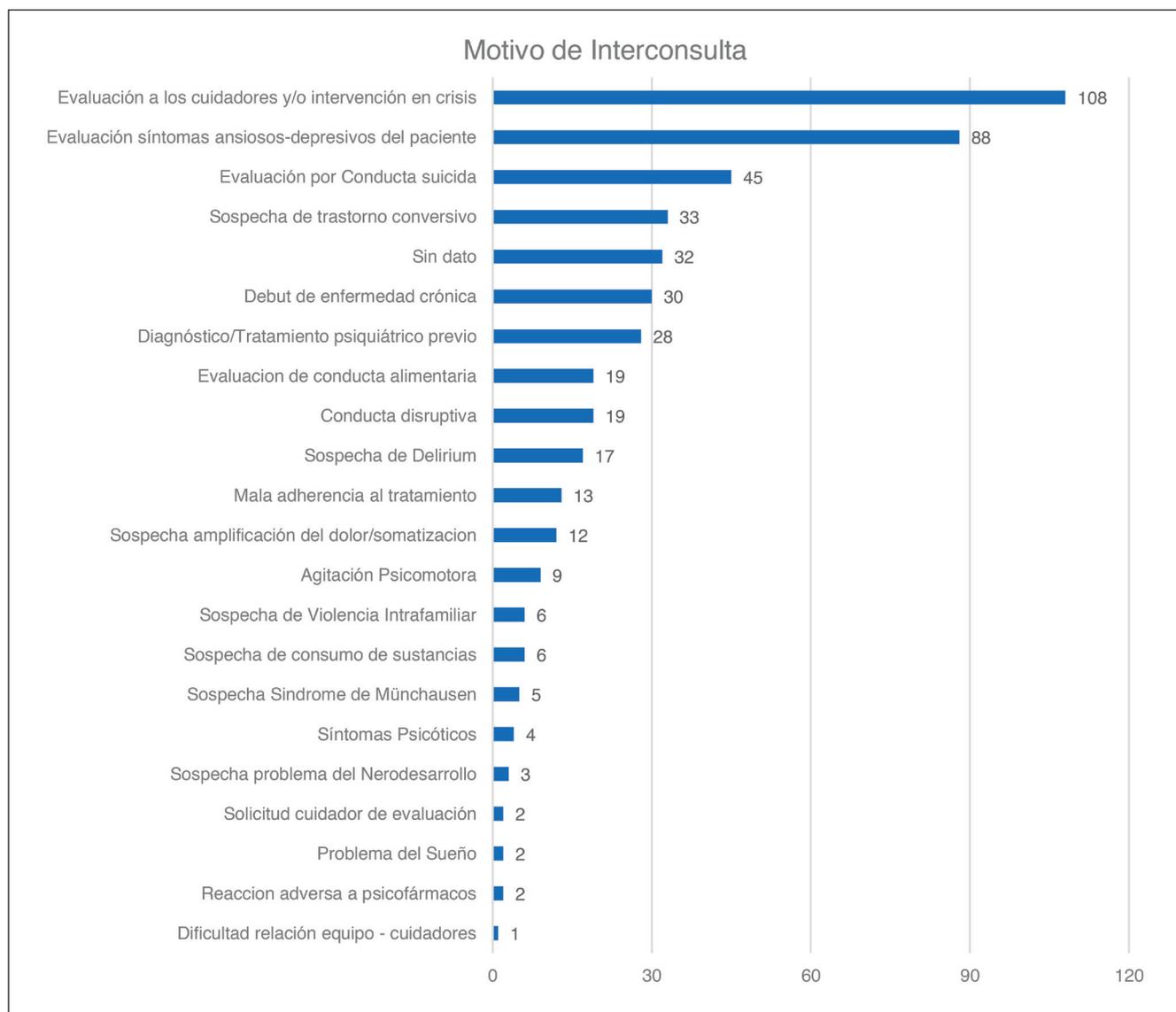


Figura 1. Motivos de interconsulta desde los diversos servicios y unidades hospitalarias, en números absolutos de casos.

Finalmente, otra condición cada vez mejor identificada por el pediatra de intensivo que se deriva para nuestra evaluación es el *Delirium*, también conocido como Síndrome Confusional Agudo. Este diagnóstico implica un compromiso de conciencia cualitativo de inicio agudo o subagudo con déficit cognitivo predominantemente en la atención. Es un cuadro más propio de edades extremas, frecuentemente subdiagnosticado en edad pediátrica con negativas consecuencias para la evolución médica, por lo que la sospecha desde el equipo pediátrico es crucial para abordarlo en forma apropiada^{5,11}. Al respecto, el manejo de pacientes conductual y neurológicamente complejos que cursan con síndromes neuropsiquiátricos como el *Delirium*, u encefalopatías asociadas a síndromes catatónicos o epilepsias, demanda tam-

bién de comunicación efectiva de una amplia variedad de especialidades y de educación en torno a la integración de los fenómenos cuerpo-mente, lo que se observa como otro tópico importante para el desarrollo de la subespecialidad.

Desde el modelo de trabajo presentado destaca la importancia del desarrollo de una atención e intervención en PEIJ donde la inserción en el equipo de Pediatría y el enfoque multidisciplinario es fundamental en la mirada integrativa del individuo: en este caso, el NNA, su familia y su relación con el proceso del enfermar que requiere hospitalización. Esto a diferencia de un modelo de intervención dirigido a resolver acotadamente la demanda por atención psicológica o psiquiátrica en la emergencia, sin involucrarse con el equipo que está abordando al paciente pediátrico hospitaliza-

do. En la medida que se trabaja con pacientes pediátricos hospitalizados, se generan campos de disciplinas emergentes que ameritan una expertiz y desarrollo por sí mismos, es así como se van configurando áreas de trabajo interdisciplinario cada vez más específico como son la Psicooncología Pediátrica y la Psiquiatría Perinatal.

Parte de la labor de esta mirada integrativa, es la psicoeducación a los equipos de salud, quienes, centrados en el abordaje de la patología médica emergente, muchas veces sobrecargados por ello, o por desconocimiento del impacto de la vivencia emocional de la enfermedad, podrían no visualizar la interferencia de factores socioemocionales en la evolución del cuadro de base. Es rol del equipo PEIJ socializar la evidencia clínica científica a favor de esta intervención en la recuperabilidad del paciente pediátrico y su familia.

El ambiente clínico de la PEIJ demanda el desarrollo de competencias para la evaluación psiquiátrica particularmente diferentes en el ejercicio de la especialidad. Entre otras, puede implicar, tanto para el clínico, como para el paciente y su familia, una mayor exigencia de adaptación a condiciones de intervención en crisis dada la gravedad del paciente; puede estar limitada en tiempo, o no contar siempre con la apropiada privacidad en la entrevista en el contexto hospitalario. En esta subespecialidad es importante el desarrollo de habilidades de liderazgo y de trabajo sostenido con el equipo

tratante, quien está a cargo del tratamiento médico del paciente y nos provee de información sustancial para la entrevista clínica²⁵. Finalmente, el profesional PEIJ debe ser capaz de integrar en la evaluación: el motivo de la derivación, la condición médica del paciente, lo observado por el equipo tratante y la demanda del propio paciente y sus padres respecto de esta evaluación, que muchas veces no está contemplada como una necesidad en este contexto. Es el propósito de la evaluación el hacer un diagnóstico formal en el área de la salud mental y definir aspectos psicosociales que puedan interferir en la adherencia y esperada mejoría de su cuadro médico de base.

El hospital general y sus servicios pediátricos y de adultos (en menores de 19 años) son un nuevo campo de trabajo para el psiquiatra infantojuvenil, que se irá desarrollando de la mano de unidades docentes-asis-tenciales, con supervisión profesional y énfasis en las habilidades y conocimientos mencionados previamente. Para esto se requiere la creación de programas de subespecialización, capaces de satisfacer en su oferta formativa las necesidades del sistema público de salud del país.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Jacob R, Hugo J, Dunbar-Jacob J. History of Psychosomatic Medicine and Consultation-Liaison Psychiatry. En: Psychosomatic Medicine. Oxford, UK: Oxford University Press 2015.
- Leigh H. Nature and evolution of consultation-liaison psychiatry and psychosomatic medicine. En: Handbook of Consultation-Liaison Psychiatry. Cham: Springer International Publishing 2015;3-10.
- Carter BD, Kronenberger WG, Baker J, et al. Inpatient pediatric consultation-liaison: a case-controlled study. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(6):423-32.
- Samsel C, Ribeiro M, Ibeziako P, et al. Integrated Behavioral Health Care in Pediatric Subspecialty Clinics. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017;26(4):785-94.
- Rutter M. Pediatric consultation and psychiatric aspects of somatic disease. En: Rutter's child and adolescent psychiatry. 6th ed. John Wiley & Sons, Ltd. 2015;586-98.
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2015;56(3):345-65.
- Flora De La Barra M, Benjamin Vicente P, Sandra Saldivia B, et al. Estudio de epidemiología psiquiátrica en niños y adolescentes en Chile. Estado actual. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2012;23(5):521-9.
- Vicente B, Saldivia S, de la Barra F, et al. Prevalence of psychiatric disorders among Chilean children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2012;140(4):447-57.
- Woodgate M, Garralda ME. Paediatric liaison work by child and adolescent mental health services. *Child Adolesc Ment Health*. 2006;11(1):19-24.
- Bradford R. What is Chronic Disease. En: Children, families and chronic disease: psychological models and methods of care. Editorial Taylor & Francis e-Library 2002.
- DeMaso DR, Martini DR, Cahen LA. Practice Parameter for the Psychiatric Assessment and Management of Physically Ill Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):213-33.
- Davydow DS, Richardson LP, Zatzick DF, et al. Psychiatric Morbidity in Pediatric Critical Illness Survivors. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(4):377-85.
- Malas N, Plioplys S, Pao M. Depression in Medically Ill Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28(3):421-45.
- Cottrell D, Worrall A. Liaison child and adolescent psychiatry. Advances in Psychiatric Treatment. Cambridge University Press 1995;1(3):78-85.
- Inzunza C. Psiquiatría de enlace en niños y adolescentes. En: Psiquiatría de Enlace y medicina Psicosomática. Santiago: Editorial Mediterráneo 2016;823-40.
- Black P. Child and adolescent psychiatry liaison in Ireland. *Br J Gen Pract*. 2009;59(568):870.
- Ambrose AJH, Prager LM. Suicide Evaluation in the Pediatric Emergency Setting. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2018;27(3):387-97.
- Inzunza C, Navia F, Catalán P, et al. Features of adolescents hospitalized for a suicide attempt in a general hospital. *Rev Med Chile* 2012;140(6):751-62.
- Dechnik A, Traube C. Delirium in

- hospitalised children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(4):312-21.
20. Hatherill S, Flisher AJ, Nassen R. The diagnosis and treatment of delirium in children. *J Child Adolesc Ment Health*. 2009;21(2):157-65.
 21. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia Nacional De Salud Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020. 2011;1-426.
 22. Pinqart M, Shen Y. Behavior problems in children and adolescents with chronic physical illness: A meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(9):1003-16.
 23. Calzadilla NA, Berthet BC, Díaz NV. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes atendidos en psiquiatría de enlace en la unidad de psiquiatría infanto-juvenil, Hospital Clínico Félix Bulnes, Santiago de Chile. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc*. 2010;21(1):8-17.25.
 24. Garralda ME, Slaveska-Hollis K. What is special about a Paediatric Liaison Child and Adolescent Mental Health service? *Child Adolesc Ment Health*. 2016;21(2):96-101.
 25. Shaw RJ, Rackley S, Walker A, et al. Core Competencies for Pediatric Consultation-Liaison Psychiatry in Child and Adolescent Psychiatry Fellowship Training. *Psychosomatics*. 2019;60(5):444-8.

Relevancia de la co-detección de virus respiratorios en la severidad de la infección respiratoria aguda en niños hospitalizados

Relevance of codetection of respiratory viruses in the severity of acute respiratory infection in hospitalized children

Le Corre Nicole^a, Pérez Regina^a, Vizcaya Cecilia^a, Martínez-Valdebenito Constanza^c, López Tania^b, Monge Marcela^b, Alarcón Romina^c, Moller Francesca^d, Martínez María Teresa^d, José Miguel Massardo^d, Ferrés Marcela^{a-c}

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

^bHospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Red de Salud UC-Christus. Santiago, Chile

^cLaboratorio de Infectología y Virología Molecular, Red de Salud UC-Christus. Santiago, Chile

^dEscuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 13 de febrero de 2020; Aceptado: 16 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El uso de biología molecular ha contribuido significativamente como método diagnóstico virológico, logrando la identificación de más y nuevos virus respiratorios. Sin embargo el impacto e interpretación de la identificación de dos o más virus en niños hospitalizados es controversial.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En niños hospitalizados por infección respiratoria aguda la co-detección viral es elevada (26%) y se asoció a mayor ingreso a UCI. La estadía hospitalaria fue más prolongada al identificarse rinovirus/enterovirus junto a un segundo virus respiratorio.

Resumen

La reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple permite detectar simultáneamente virus respiratorios, planteando interrogantes sobre la relevancia de cada uno de ellos en el cuadro clínico.

Objetivo: Evaluar la contribución de factores clínicos, epidemiológicos y virológicos para interpretar el cuadro clínico de niños hospitalizados por infección respiratoria aguda (IRA) con co-detección viral. **Pacientes y Método:** Se incluyeron los pacientes pediátricos ≤ 15 años, hospitalizados por IRA en el Hospital Clínico de la Red de Salud UC-CHRISTUS entre los meses de junio y octubre de 2014, y que presentaron un panel molecular respiratorio positivo. Las muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar) con paneles positivos por técnica Seeplex® RV15 OneStep ACE Detection Seegene®, fueron analizadas con una segunda técnica (xTAG-RVP-

Palabras clave:

Enfermedad Viral;
Co-Detección;
Infecciones de Vías Respiratorias;
Niños Hospitalizados;
Reacción Polimerasa en Cadena Múltiple

Correspondencia:

Nicole Le Corre
mlecorre@med.puc.cl

Marcela Ferrés
mferras@med.puc.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):349-358. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.1756

FASTv2 Luminex®, USA), la cual permite la detección simultánea y semi-cuantitativa de 17 virus respiratorios. Se recolectaron antecedentes clínicos y epidemiológicos. **Resultados:** Se identificó un virus en 42/57 niños (74%) y más de uno en 15/57 (26%). La hospitalización en cuidados intensivos (UCI) fue más frecuente en pacientes con co-detección (OR = 5,5; IC 95%: 1,5-19,6). Los virus más detectados fueron rinovirus/enterovirus (HRV/EV) (29%) y virus respiratorio sincicial (VRS) (25%) y la co-detección más habitual fue HRV/EV-VRS (33%). La infección HRV/EV presentó más frecuentemente imágenes intersticiales mientras que VRS condensaciones ($p = 0,002$). Para HRV/EV, las medianas de intensidad de fluorescencia (MFI, semi-cuantificación) fueron de 1788 y 2456, en co-detección y agente único, respectivamente ($p = 0,022$). En niños con co-detección HRV/EV, se observó una estadía hospitalaria más prolongada comparado con su detección aislada (5 versus 3 días, $p = 0,028$). **Conclusión:** La co-detección viral es frecuente en niños hospitalizados con IRA y se asocia a mayor hospitalización en UCI. Destaca la presencia de HRV/EV en la co-detección viral y una estadía hospitalaria más prolongada. Más estudios son necesarios para definir la relevancia de los virus identificados en co-detección en pacientes pediátricos hospitalizados.

Abstract

Multiplex polymerase chain reaction (PCR) allows simultaneous detection of respiratory viruses, raising questions about their relevance in the clinical feature. **Objective:** To evaluate the contribution of clinical, epidemiological, and virological factors in the clinical course of children hospitalized due to ARI with viral co-detection. **Patients and Method:** Pediatric patients ≤ 15 years old, hospitalized due to ARI at the UC-CHRISTUS Health Network Clinical Hospital between June and October 2014, and who presented a positive respiratory molecular panel test, were included. Respiratory samples (nasopharyngeal swab, tracheal aspiration, or bronchoalveolar lavage) with positive panel tests by Seeplex® RV15 OneStep ACE Detection Seegene® technique, were analyzed with a second technique (xTAG-RVP-FASTv2 Luminex®, USA), which allows simultaneous and semi-quantitative detection of 17 respiratory viruses. Clinical and epidemiological records were collected. **Results:** One virus was identified in 42/57 children (74%) and two or more in 15/57 (26%). Intensive care unit (ICU) hospitalization was significantly more frequent in patients with viral co-detection (OR = 5,5; IC 95%: 1,5-19,6). The most frequently detected viruses were rhinovirus/enterovirus (HRV/EV) (29%) and respiratory syncytial virus (RSV) (25%), and the most common co-detection was HRV/EV-RSV (33%). In x-rays, patients with HRV/EV infection presented interstitial images more frequently, while RSV was associated with condensations ($p = 0.002$). For HRV/EV, median fluorescence intensity (MFI, semi-quantification) were 1788 and 2456 in co-detection and single agent, respectively ($p = 0.022$). Children with HRV/EV co-detection had a longer hospital stay compared to isolated identification (5 versus 3 days, $p = 0,028$). **Conclusion:** In children hospitalized due to ARI, viral co-detection is frequent and associated with more ICU hospitalizations. Our study highlights the presence of HRV/EV in viral co-detection and longer length of stay. More studies are needed to define the relevance of viral co-detection in hospitalized pediatric patients.

Keywords:

Viral Infections;
Co-detection;
Respiratory Tract Infections;
Hospitalized Children;
Multiplex Polymerase Chain Reaction

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan un gran problema de salud pública por su morbimortalidad¹. Esta se define como toda infección respiratoria aguda, ya sea alta o baja con menos de 15 días desde el inicio de síntomas². La gran mayoría de ellas son de etiología viral, incluso en niños con infecciones respiratorias bajas, siendo una causa frecuente de hospitalización^{3,4}. La presentación clínica y gravedad de estas infecciones puede ser muy variable, desde cuadros leves a neumonías graves, lo que estaría determinado por factores del hospedero y de los virus involucrados⁵.

Por décadas, el diagnóstico virológico de las IRA se realizó con técnicas de inmunofluorescencia o cultivo, siendo progresivamente reemplazadas por las técnicas

de biología molecular⁶. Dentro de estas, la reacción de polimerasa en cadena (RPC) es una técnica rápida y de alta sensibilidad, que ha permitido aumentar el diagnóstico etiológico llegando a un 67-92% de positividad en niños con IRA^{3,4,7-10}. Además, ha contribuido a identificar nuevos virus respiratorios como metapneumovirus (hMPV) y bocavirus (HBoV)^{11,12}, observándose que esta técnica tiene un impacto epidemiológico y eventual reducción la tasa de prescripción de antimicrobianos¹³.

Recientemente, se han desarrollado técnicas de RPC múltiple que han aportado valiosa información sobre la estacionalidad y espectro clínico de las IRA virales⁹, como por ejemplo rinovirus (HRV) y su asociación con cuadros respiratorios graves¹⁴. Por otra parte, esta técnica ha permitido aumentar la detección

de más de un virus en forma simultánea. Los virus más frecuentemente identificados en co-detección son HRV, coronavirus (CoV) y HBoV^{8,13}. La frecuencia de co-detección viral por RPC múltiple fluctúa entre 6-35% de los pacientes hospitalizados y ambulatorios, siendo más alto el porcentaje en niños pequeños^{8,13}. La presencia de más de un virus dificulta la interpretación del rol que juega cada virus en la fase aguda de la enfermedad y la temporalidad con que cada uno ha infectado al paciente. Algunos estudios han demostrado que la co-detección se asocia a mayor presencia de fiebre, estadía hospitalaria, progresión a neumonía, leucocitosis y uso de antibióticos^{3,15,16}. Sin embargo, otros autores no han observado diferencias en síntomas ni progresión clínica¹⁷⁻²⁰.

La medición cuantitativa de los agentes virales encontrados podría ayudar en la interpretación de la relevancia clínica de los distintos virus identificados en pacientes pediátricos con IRA. En el caso de HRV y CoV, se han demostrado cargas virales significativamente más elevadas en presencia de síntomas, en comparación a las cargas encontradas en sujetos asintomáticos²¹. Sin embargo, no se ha establecido aún una correlación entre gravedad y carga viral¹⁵. Una revisión sistemática reciente no logró determinar la relevancia de las co-detecciones virales en la severidad de las IRA en niños y sugiere realizar más estudios que permitan esclarecer este punto²⁰.

Nuestro objetivo fue determinar el rol patogénico de los distintos virus en co-detección por RPC múltiple, según características clínicas, epidemiológicas y virológicas de niños hospitalizados con IRA.

Pacientes y Método

Estudio de diseño transversal, realizado en el Hospital Clínico de la Red de Salud UC-CHRISTUS, que corresponde a nivel terciario de complejidad de la Región Metropolitana de Santiago, Chile. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos ≤ 15 años, hospitalizados por IRA en los servicios de cuidados básicos y UCI pediátrica, entre los meses de junio y octubre de 2014 (invierno-primavera), y que presentaron un panel molecular respiratorio positivo. IRA se definió como infección del aparato respiratorio con una evolución menor a 15 días, con síntomas tales como tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, disfonía o dificultad respiratoria, acompañados o no de fiebre². Se incluyeron pacientes hospitalizados por IRA baja con diagnóstico de laringitis (crup), traqueitis, neumonía, bronquitis obstructiva, bronquiolitis (u otras patologías similares incluidas en CIE-10)²². Se consideraron además pacientes con enfermedad tipo influenza, síndrome coqueluchoídeo, crisis de cianosis, apneas y BRUE (evento breve resuelto no explicado)²². Se excluyeron

los pacientes con síntomas respiratorios iniciados después de las 48 h del ingreso. No se consideró criterio de exclusión ninguna patología de base de los pacientes.

El examen utilizado para el diagnóstico de los pacientes incluidos correspondió a una RPC de tiempo final (Seeplex[®] RV15 OneStep ACE Detection, Seegene[®] Korea), realizada en el Laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la misma institución. Este examen diagnóstico consiste en la amplificación de material genético de 15 virus respiratorios distintos (virus respiratorio sincicial (VRS) A y B, adenovirus (ADV), hMPV, influenza A (FluA) y B (FluB), parainfluenza (HPIV) subtipos 1, 2, 3 y 4, HRV, enterovirus (EV), HBoV, CoV subtipos 229E/NL63 y OC43), en forma simultánea y específica, utilizando el termociclador 2720 Thermal Cycler (Applied BioSystems[®], USA), con visualización posterior en gel de agarosa, entregando un resultado cualitativo.

Se definió co-detección como la identificación de 2 o más virus en forma simultánea a partir de una misma muestra respiratoria. Se consideró sobreinfección bacteriana cuando el médico tratante lo registró en la ficha clínica. Todos los informes radiológicos fueron realizados por un radiólogo de la Red Salud UC-Christus.

Las muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar) con paneles positivos por técnica Seeplex[®] RV15 OneStep ACE Detection Seegene[®], fueron almacenadas a -80°C y analizadas con una segunda técnica (xTAG-RVP-FASTv2 Luminex[®], USA) en forma posterior (máximo 2 meses desde la toma de la muestra). Este segundo test permite la detección simultánea y semi-cuantitativa de 17 virus respiratorios: VRS, ADV, hMPV, FluA subtipos H1, H3 y H1N1 2009, Flu B, HPIV subtipos 1, 2, 3 y 4, HRV/EV (no se diferencian al identificarse con partidores en común), HBoV, CoV subtipos OC43, 229E, NL63 y HKU1. Para el paso de amplificación e hibridación se utilizó el termociclador ProFlex TM (Applied Biosystem[®], USA). Para la visualización de los resultados se utilizó el equipo MAGPIX de Luminex[®], USA: una señal, mediana de intensidad de fluorescencia (MFI), es generada para cada blanco, proporcionando una estimación semi-cuantitativa de la carga viral en la muestra analizada. Se compararon los valores de MFI de los virus al encontrarse como patógeno único o en co-detección.

El análisis estadístico se realizó con el programa Prism Versión 5, GraphPad Software (2012, USA). Para las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher y para variables continuas los tests no paramétricos de Mann Whitney (variables no pareadas) y Wilcoxon (variables pareadas). Se evaluó la relación entre variables dicotómicas calculando el *Odd Ratio* con intervalo de confianza de 95% (OR, IC 95%). Se consideró un valor p significativo $< 0,05$.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Ciencias de la Salud UC (Número Proyecto: 14-312). Se solicitó firma de consentimiento informado a los padres o tutores legales, además del asentimiento de niños entre 7 y 18 años en forma presencial o telefónica. Se registraron los antecedentes clínicos y epidemiológicos de los pacientes en formulario especial, mediante un cuestionario presencial, telefónico y revisión de ficha clínica. Posteriormente se ingresaron datos en base especialmente diseñada.

Resultados

En el período del estudio se identificaron 73 niños hospitalizados por IRA con muestras positivas para panel viral respiratorio molecular y con muestra congelada disponible. Se reclutaron 68 sujetos que aceptaron participar en el estudio, 2 pacientes se excluyeron por datos clínicos incompletos. Al realizar la RPC por una segunda técnica semi-cuantitativa de las muestras almacenadas, se obtuvo un resultado positivo para algún virus en 57 pacientes (figura 1). Estos 57 niños fueron

incluidos en el análisis del estudio y sus características clínicas se describen en la tabla 1.

En las 57 muestras de estos pacientes, se identificaron un total de 77 virus por la segunda técnica de RPC. En la figura 2a, se observa la distribución de las etiologías virales encontradas, destacando la presencia de HRV/EV (29%), VRS (25%) y hMPV (21%). En 42 muestras (74%) se identificó sólo un virus y en 15 (26%) se detectó más de un agente (12 con 2 virus y 3 con 3 o más virus). En este último grupo, 11 pacientes presentaron co-detección con HRV/EV, 8 con VRS y 4 con hMPV. La co-detección más frecuente correspondió a VRS y HRV/EV en un 33% (figura 2b).

La tabla 1 muestra las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con un virus o con co-detección. No hubo diferencias significativas en ninguna de las características entre los dos grupos, a excepción de la hospitalización en UCI, siendo esta última significativamente más frecuente en los pacientes con co-detección viral con un OR = 5,5 (IC 95%: 1,5-19,6). En particular, los pacientes infectados con HRV/EV como agente único presentaron hospitalizaciones más cortas (mediana 3 días, rango 2-17 días) que aquellos con co-detección con HRV/EV (mediana 5 días rango 2-14 días, $p = 0,028$). De los 57 pacientes, 28 (49%) presentaron sobreinfección bacteriana. La mayoría correspondió a otitis media aguda ($n = 15$) y neumonía ($n = 12$), seguido de sobreinfección por *Mycoplasma pneumoniae* ($n = 3$), pleuroneumonía ($n = 1$) y atelectasia sobreinfectada ($n = 1$). En los pacientes con sobreinfección bacteriana no se observó predominio de ningún tipo de virus en particular. Tampoco se observó diferencia en la frecuencia de sobreinfección bacteriana entre los grupos con y sin co-detección viral (tabla 1). Respecto a los antecedentes epidemiológicos, no hubo diferencia entre los grupos respecto al número de enfermos en casa, visitas previas a lugares concurridos, número de habitantes en la casa o asistencia a sala cuna o colegio.

Al comparar las características clínicas de los agentes más frecuentemente identificados, HRV/EV y VRS, no hubo diferencias con respecto a la edad, sexo, uso de oxígeno, sobreinfección bacteriana, días de hospitalización o ingreso a UCI. Sin embargo, al evaluar las imágenes radiológicas, se observó con mayor frecuencia la presencia de infiltrados intersticiales en pacientes infectados con HRV/EV como agente único (6/11), a diferencia de los pacientes infectados por VRS, donde los hallazgos más frecuentes fueron las condensaciones y/o atelectasias asociadas a un patrón intersticial (11/11) ($p = 0,002$). Concordante con estos hallazgos, se observó lo mismo respecto a los diagnósticos de alta, siendo la neumonía más frecuente en los pacientes con VRS (10/11) que aquellos infectados por HRV/EV (2/11) como agentes únicos ($p = 0,002$). Las diferen-

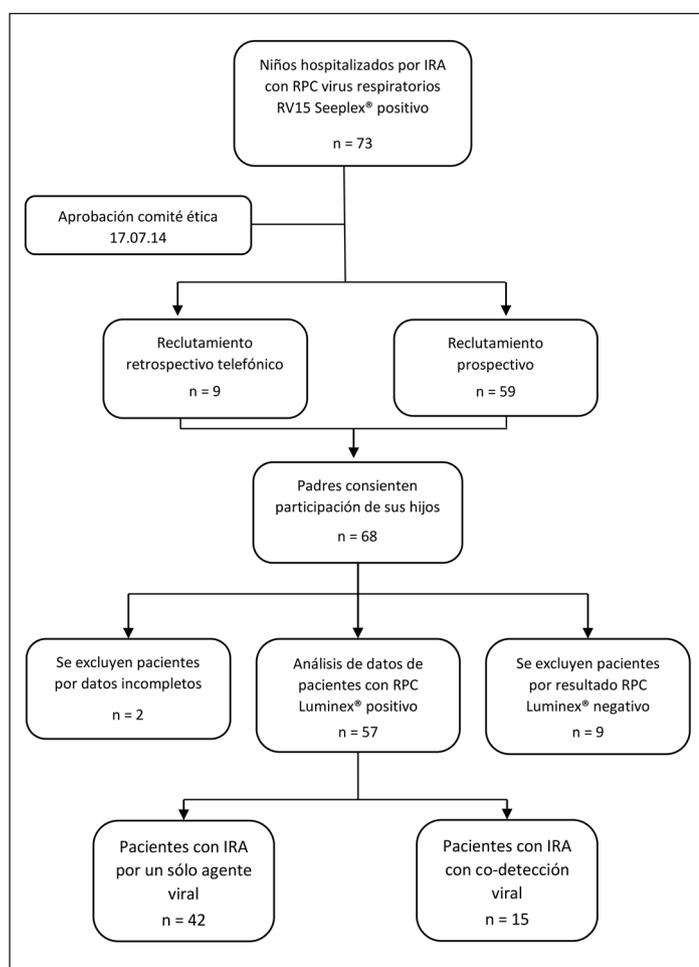


Figura 1. Diagrama de flujo del enrolamiento de pacientes al estudio. IRA: infección respiratoria aguda, RPC: reacción de polimerasa en cadena.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas, con y sin co-detección viral

	Virus único n = 42/57 (74%)	Co-detección n = 15/57 (26%)	Valor p
Sexo femenino, n (%)	18 (42)	7 (47)	1,000
Edad, mediana años (rango)	1,41 (0,08-13,8)	0,8 (0,12-3,6)	0,183
Mediana días de síntomas previo hospitalización (rango)	4 (1-10)	4 (2-10)	0,971
Presenta fiebre, n (%)	32 (76)	11 (73)	1,000
Patologías de base, n (%)	26 (61,9)	12 (80)	0,339
Vacuna influenza 2014, n (%)*	16 (47)	9 (69)	0,207
Vacuna neumocócica conjugada, n (%)**	30 (99)	14 (100)	1,000
Hospitalización cuidados intensivos, n (%)	9 (21)	9 (60)	0,009
Uso oxígeno, n (%)	36 (86)	15 (100)	0,325
Radiología, n (%)***			
Intersticial	38 (90,5)	14 (100)	0,562
Condensación	22 (52,4)	7 (50)	1,000
Atelectasia	16 (38)	6 (43)	0,762
Duración hospitalización, mediana días (rango)	4 (1-17)	5 (2-14)	0,074
Diagnóstico final, n (%)			
Neumonía viral	21 (50)	7 (47)	1,000
Bronquiolitis	9 (21)	4 (27)	0,727
SBO/ crisis asma	17 (40)	7 (47)	0,765
Sd coqueluchoídeo/apnea	3 (7)	0	0,559
Laringitis	2 (5)	1 (7)	1,000
Sobreinfección bacteriana	20 (48)	8 (53)	0,769

*Se incluyen pacientes mayores de 6 meses (n = 34 y n = 13). **se incluyen pacientes mayores de 2 meses (n = 31 y n = 14) y nacidos después de noviembre 2010 (incorporación de la vacuna al PNI). ***Se dispone del informe radiológico en 14 pacientes del grupo co-detección. IRA: infección respiratoria aguda, SBO: síndrome bronquial obstructivo.

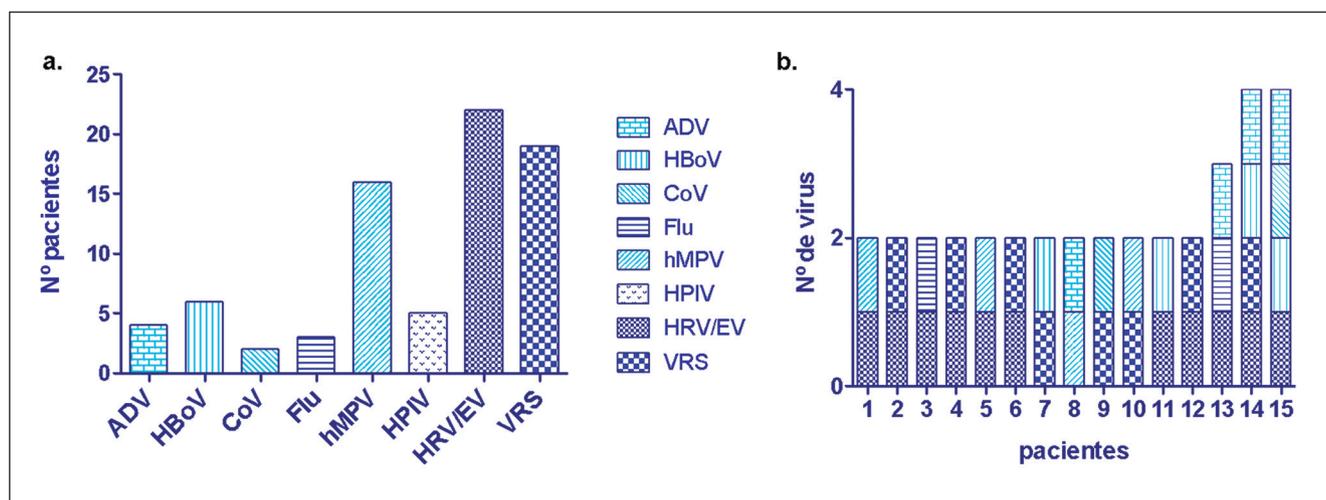


Figura 2. Virus identificados en secreciones respiratorias de niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas, usando Seeplex® RV15 OneStep ACE Detection de Seegene® y xTAG-RVP-FASTv2 Luminex®. **a:** Virus identificados en los 57 pacientes con IRA (infección respiratoria aguda) como virus único o en co-detección (ADV: adenovirus, HBoV: bocavirus, CoV: coronavirus, Flu: influenza A, hMPV: metapneumovirus humano, HPIV: parainfluenza 3 y 4, HRV/EV: rinovirus/enterovirus, VRS: virus respiratorio sincial). **b:** Distribución de los virus identificados en 15 pacientes con co-detección.

cias significativas observadas en los hallazgos radiológicos y en los diagnósticos de alta, no se demostraron al comparar HRV/EV y VRS en co-detección.

Se caracterizó el subgrupo de pacientes que ingresaron a UCI (n = 18), en donde se observó una predominancia significativa de HRV/EV (tabla 2). No se encontraron diferencias entre aquellos pacientes que tenían una infección por virus único o en co-detección con respecto al motivo de ingreso a UCI, siendo el requerimiento alto en aporte de oxígeno el más frecuente en ambas situaciones. Respecto a los hallazgos radiológicos, predominó el compromiso intersticial en ambos grupos. No hubo diferencias tampoco en los días de hospitalización en UCI, ni en el diagnóstico final. Entre estos pacientes, hubo un caso de shock séptico de origen pulmonar con compromiso hemodinámico

en cada grupo, que respondieron adecuadamente al aporte de volumen sin requerir drogas vasoactivas. El número de pacientes que consultaron previamente al ingreso (considerando los últimos 4 meses que antecedieron la hospitalización) fue significativamente mayor en el grupo de co-detección (tabla 2). De los 11 pacientes con consultas previas, estas fueron en su mayoría ambulatorias (10/11) y por causa respiratoria (9/11).

Se observó una tendencia a encontrar mayores valores de MFI de los virus al estar solos, comparados con co-detección. Sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa únicamente para HRV/EV (MFI: 2456 y 1788, respectivamente, p = 0,022, figura 3). Para este virus en particular, no se encontró relación de las MFI con ninguno de los parámetros

Tabla 2. Características clínicas de niños hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos por infecciones respiratorias agudas con y sin co-detección viral

	Virus único n = 9	Co-infección n = 9	Valor p
Edad, mediana años (rango)	1,83 (0,08-13,8)	0,8 (0,46-3,6)	0,730
Distribución virus, n:			
HRV/EV	3	8	0,049
VRS	3	4	1,000
Consultas previas, n	2	9	0,002
Vacuna influenza 2014, n*	3	6	0,580
Causa ingreso UCI, n			
Apnea/cianosis	1	1	1,000
Altos requerimientos oxígeno	5	5	1,000
Patología pulmonar base	1	1	1,000
Shock séptico origen pulmonar	1	1	1,000
Otras****	1	1	1,000
Radiología, n**			
Intersticial	7	8	1,000
Condensación	4	5	1,000
Atelectasia	4	5	1,000
Requerimientos oxígeno (FiO2 % máxima)	50	32	0,100
Uso ventilación mecánica, n ***	3	2	1,000
Diagnóstico final, n:			
Neumonía viral	5	4	1,000
Bronquiolitis	1	1	1,000
SBO/ crisis asma	3	4	1,000
Sd coqueluchoídeo/apnea	2	0	0,471
Laringitis	0	1	1,000
Sobreinfección bacteriana	3	5	0,637
Días en UCI, mediana (rango)	3 (1-14)	2 (1-5)	0,300

*Se incluyen pacientes mayores de 6 meses (n = 6 y n = 8). **Se dispone del informe radiológico en 8 pacientes del grupo coinfección. ***Incluye uso Bipap. ****Otras patologías: laringitis y Síndrome coqueluchoídeo. UCI: unidad cuidados intensivos, IRA: infección respiratoria aguda, HRV/EV: rinovirus/enterovirus, VRS: virus respiratorio sincicial, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno, SBO: síndrome bronquial obstructivo.

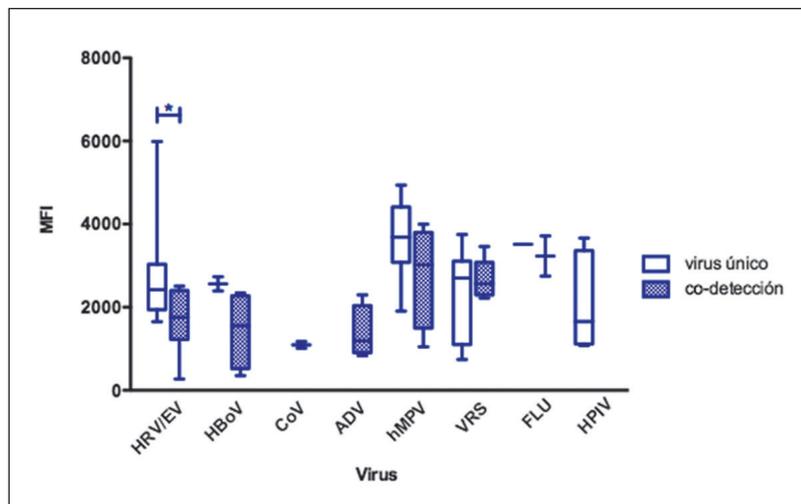


Figura 3. Intensidad de fluorescencia media de virus respiratorios en presencia o ausencia de co-infección viral. MFI (intensidad de fluorescencia media) de los virus identificados como virus único (vacío) o en co-detección (achurado) en las muestras respiratorias de niños hospitalizados por IRA (infección respiratoria aguda), desglosado por virus. Línea horizontal representa la mediana y barras el rango mínimo-máximo. Se realiza test Mann-Whitney para comparar los MFI de cada virus sólo o en co-detección (* $p < 0,05$: significativo). (ADV: adenovirus, HBoV: bocavirus, CoV: coronavirus, Flu: influenza A, hMPV: metapneumovirus humano, HPIV: parainfluenza 3 y 4, HRV/EV: rinovirus/enterovirus, VRS: virus respiratorio sincial).

clínicos evaluados (edad, fiebre, condensación en la radiografía, uso ventilación mecánica, traslado a UCI, duración de hospitalización; resultados no mostrados).

Discusión

Este estudio buscó evaluar la contribución de factores clínicos, epidemiológicos y virológicos para interpretar el cuadro clínico de niños hospitalizados por IRA con co-detección viral. En un 26% de los niños hospitalizados con IRA se identificó co-detección viral mediante RPC múltiple y HRV/EV fue el más frecuentemente encontrado. Respecto a la relevancia clínica de la co-detección viral, en nuestra población ésta se asoció con mayor ingreso a UCI y hospitalización más prolongada en caso de co-detección con HRV/EV.

En cuanto a la frecuencia de co-detección viral, esta fue similar a la descrita en la literatura^{8,13}. Las manifestaciones clínicas y los diagnósticos no difieren entre los niños que presentan infección por sólo un virus, comparado a aquellos con co-detección. En cuanto a la edad, no existió una diferencia significativa, sin embargo hubo tendencia a menor edad en el grupo con co-detección, lo que coincide con la literatura, con una mayor frecuencia de identificación de más de 1 virus en niños menores de 24 a 36 meses^{23,24}.

Distintas publicaciones han estudiado la etiología de la neumonía en niños hospitalizados, en donde, en la mayoría de los casos se identificó al menos un virus (45%-66%). HRV fue identificado con una alta frecuencia, siendo detectado hasta en el 45% de los casos con etiología viral y en 25% de los niños con IRA grave (25, 26). De la misma manera, en nuestro estudio des-

taó la presencia de HRV/EV como agente etiológico más frecuente, en particular en niños con co-detección hospitalizados en UCI. Recientemente, Asner et al. sugirió que la presencia de HRV/EV podría ser predictor de severidad²⁷. Sin embargo, en el análisis multivariado este hallazgo no logró significancia estadística, a diferencia de la patología de base. Esto difiere de nuestro estudio, donde no se encontraron diferencias en las patologías de base de los pacientes de UCI comparado con los pacientes en servicios de cuidados básicos (datos no mostrados). Esta discrepancia podría deberse al análisis de una muestra pequeña con un bajo número de pacientes en UCI, seleccionados en un único centro hospitalario. La co-detección más frecuentemente encontrada correspondió a VRS y HRV/EV. La identificación de estos dos virus juntos es una de las más descritas en la literatura^{3,26,28,29}. Nuestro trabajo se realizó a finales del invierno de 2014, en que se observó una alta circulación de HRV/EV y hMPV, que podría explicar la frecuencia de la distribución observada. Además, no se realizó un análisis diferenciado de HRV y EV en aquellos en que se detectó HRV/EV, lo que constituye un factor limitante en la interpretación de la alta frecuencia de esta etiología.

En relación a la relevancia clínica de la co-detección, se observó un mayor ingreso a UCI en este grupo de pacientes. Este hallazgo es similar a lo reportado por Richard et al, en donde la presencia de 2 o más virus en lactantes menores aumentó en 2,7 veces la probabilidad de ingreso a esta unidad³⁰. Un meta-análisis destacó la identificación de VRS o hMPV en co-detección y la gravedad del cuadro, mientras que otros autores plantean que este sinergismo parece aún controversial^{19,31}. Una hipótesis que podría explicar nuestros resultados, es que los virus en conjunto fueron responsables de una mayor gravedad clínica. Sin

embargo, no se encontró diferencia en los motivos de ingreso a UCI, en los requerimientos de oxígeno máximos o uso de ventilación mecánica respecto a los pacientes infectados con un sólo virus. Por otra parte, es planteable la hipótesis que esta co-detección se deba a una coincidencia temporal. La co-detección viral puede representar inflamación previa de las vías respiratorias por un agente lo que determina que la siguiente IRA evolucione en forma más severa. En nuestro estudio, se observó una diferencia significativa en el dato anamnésico de un mayor número de consultas previas al ingreso al hospital. Se podría explicar la co-detección por una nueva infección en un niño con excreción viral prolongada de una infección respiratoria previa. En efecto, se ha detectado excreción de material genético viral en niños hasta 5-6 semanas después del inicio del cuadro clínico, como ocurre con HRV y HBoV^{25,32}. Además, en 28% de niños asintomáticos se ha detectado un agente viral, porcentaje que varía según la edad, llegando hasta un 44% en menores de 1 año y 19% en adolescentes²¹. HRV y CoV fueron los agentes más comúnmente identificados en estos sujetos asintomáticos^{21,33}. Por lo tanto, en paciente con IRA y un panel respiratorio viral con co-detección, es difícil discriminar exclusivamente con el cuadro clínico si se trata de una co-infección real, infecciones seriadas o un paciente excretor asintomático. Por otra parte, Meskill et al no demostraron mayor severidad en caso de co-detección viral en niños hospitalizados, a diferencia de co-infección viral-bacteriana³⁴. Nuestro reporte, identificó una alta frecuencia de sobreinfección bacteriana, similar o mayor a lo descrito en la literatura^{24,27,32}. Esto podría estar determinado por la mayor complejidad de nuestros pacientes, hospitalizados en un centro de atención terciaria. Se observó frecuencias semejantes de sobreinfección bacteriana en el grupo con y sin co-detección, lo que indica que el documentar una infección bacteriana no actuaría como factor confundente en nuestros resultados. Estos hallazgos sugieren que, frente a una sospecha de sobreinfección bacteriana, la co-detección viral no excluye estudiar su presencia.

En nuestro análisis, se observó además una mayor estadía hospitalaria sólo en HRV/EV en co-detección respecto a la infección única por este virus. Esta asociación ha sido apoyada por pocos estudios, en efecto, un meta-análisis la descartó con bajo nivel de evidencia^{16,17}. Existen otras asociaciones en la literatura que apoyan una mayor estadía hospitalaria en co-detección con virus tradicionales como VRS e influenza³⁵. En forma controversial, la revisión sistemática de Scotta et al. no demostró aumento de riesgo asociado a duración de estadía hospitalaria²⁰.

Por último, respecto a la semi-cuantificación de la carga viral, se observó una menor MFI para HRV/EV

en co-detección que al identificarlo como agente único. Esto podría explicarse por un menor o nulo valor patogénico, en donde predomina el 2do virus con mayor relevancia. Sin embargo, esto también podría ser atribuido a la competencia que se produce en la etapa inicial de la reacción de RPC (enzimas, nucleótidos, etc). Es importante destacar que no es posible comparar del todo los valores de MFI entre los distintos virus, dado que cada partidor posee diferente rendimiento para cada uno de ellos. Nuestros resultados no mostraron una asociación de las MFI y las características clínicas del cuadro. No obstante, en los últimos años, diferentes estudios han destacado la utilidad clínica de la carga viral en el pronóstico, como en el caso de VRS, donde cargas virales elevadas se han asociado a mayor severidad, estadía hospitalaria prolongada y mayor duración de síntomas en bronquiolitis³⁶⁻³⁸. También se ha usado para evaluar respuesta a tratamiento, como en el caso de influenza, en donde la carga viral demostró ser una buena herramienta para evaluar la respuesta a la terapia con oseltamivir en pacientes inmunocomprometidos³⁹. Por lo tanto, se requieren más estudios con nuevas técnicas de cuantificación y evaluación de la portación y excreción viral, para comprender el rol y la relevancia clínica de la presencia de más de un virus en las IRA⁴⁰.

La co-detección viral tiene una alta frecuencia en pediatría. Esto se debe probablemente por las características inmunológicas de los niños y por la alta transmisión de los virus respiratorios en este grupo etario dado el estrecho contacto social entre ellos. Sin embargo, los factores clínicos, epidemiológicos y virológicos estudiados no permiten determinar aún un cambio en la conducta clínica de niños hospitalizados por IRA con co-detección viral.

Conclusiones

Las co-detecciones virales son frecuentes en niños hospitalizados y su identificación ha sido optimizada gracias al creciente uso de técnicas de biología molecular. El diagnóstico de una co-detección podría estar asociado a evolución clínica desfavorable con mayor ingreso a UCI y mayor estadía hospitalaria ante la presencia de HRV/EV. El análisis virológico realizado en nuestro estudio no permite inferir una relevancia clínica de cada uno de los virus identificados en co-detección y amerita mayor investigación.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Red de Salud UC-Christus.

Agradecimientos

A Dr. Jaime Cerda por su ayuda en el análisis estadístico.

Referencias

1. Forum of International Respiratory Societies: The Global Impact of Respiratory Disease. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf?ua=1.
2. Correa J GJ, Posada R. Fundamentos de pediatría Tomo III: Infectología y neumología. Cuarta Edición. Ed Corporación para Investigación Biológica. Medellín, Colombia; 2014.
3. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:18-26.
4. Vallieres E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:255-61.
5. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:74-98.
6. DIPLAS/MINSAL. Situación de Influenza y Virus Respiratorios. Informe 2020 (SE 1-23), 2020. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/06/Informe-SE-1-23-2020-Minsal-Influenza-web.pdf>
7. Budnik I, Ferrés M, Pardo T, et al. Aporte de la biología molecular en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas *Rev Chil Enferm Respir*. 2016;32:224-32.
8. Gharabaghi F, Hawan A, Drews SJ, Richardson SE. Evaluation of multiple commercial molecular and conventional diagnostic assays for the detection of respiratory viruses in children. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1900-6.
9. Olofsson S, Brittain-Long R, Andersson LM, Westin J, Lindh M. PCR for detection of respiratory viruses: seasonal variations of virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:615-26.
10. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377:1264-75.
11. Flores CJ, Vizcaya AC, Araos BR, et al. Bocavirus humano en Chile: características clínicas y epidemiológicas en niños con infecciones respiratorias. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28:504-11.
12. Prado M, Perret C, Montecinos L, et al. Metapneumovirus humano como causa de hospitalización en niños menores de 3 años con diagnóstico de infección respiratoria aguda durante el año 2004. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24:19-26.
13. Brittain-Long R, Westin J, Olofsson S, Lindh M, Andersson LM. Access to a polymerase chain reaction assay method targeting 13 respiratory viruses can reduce antibiotics: a randomised, controlled trial. *BMC Med*. 2011;9:44.
14. Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:337-9.
15. Franz A, Adams O, Willems R, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2010;48:239-45.
16. Gil J, Almeida S, Constant C, et al. Short-term relevance of lower respiratory viral coinfection in inpatients under 2 years of age. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:127-35.
17. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e99392.
18. Falkenstein-Hagander K, Mansson AS, Redmo J, Nilsson Wimar P, Widell A. Viral aetiology and clinical outcomes in hospitalised infants presenting with respiratory distress. *Acta Paediatr*. 2014;103:625-9.
19. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, Fathima P, Moore HC. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21:648-55.
20. Scotta MC, Chakr VC, de Moura A, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016;80:45-56.
21. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2631-6.
22. MINSAL SGC. Guía Clínica AUGÉ "Infección respiratoria baja de manejo ambulatorio en menores de 5 años" 2013, <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341244a9e04001011f0113b9.pdf>.
23. Kaida A, Kubo H, Takakura K, et al. Associations between co-detected respiratory viruses in children with acute respiratory infections. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67:469-75.
24. Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:71-7.
25. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S284-9.
26. Pretorius MA, Madhi SA, Cohen C, et al. Respiratory viral coinfections identified by a 10-plex real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assay in patients hospitalized with severe acute respiratory illness--South Africa, 2009-2010. *J Infect Dis*. 2012;206 Suppl 1:S159-65.
27. Asner SA, Rose W, Petrich A, Richardson S, Tran DJ. Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral

- respiratory infections? *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:264 e1-6.
28. Kouni S, Karakitsos P, Chranioti A, Theodoridou M, Chrousos G, Michos A. Evaluation of viral co-infections in hospitalized and non-hospitalized children with respiratory infections using microarrays. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:772-7.
29. Martinez-Roig A, Salvado M, Caballero-Rabasco MA, Sanchez-Buenavida A, Lopez-Segura N, Bonet-Alcaina M. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:5-9.
30. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:213-7.
31. Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virology.* 2012;9:247.
32. Feikin DR, Fu W, Park DE, et al. Is Higher Viral Load in the Upper Respiratory Tract Associated With Severe Pneumonia? Findings From the PERCH Study. *Clin Infect Dis.* 2017;64:S337-S46.
33. Sanghavi SK, Bullotta A, Husain S, Rinaldo CR. Clinical evaluation of multiplex real-time PCR panels for rapid detection of respiratory viral infections. *J Med Virol.* 2012;84:162-9.
34. Meskill SD, O'Bryant SC. Respiratory Virus Co-infection in Acute Respiratory Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2020;22:3.
35. Charlton CL BE, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, Loeffelholz M, McCarter YS, Miller MB, Novak-Weekley S, Schuetz AN, Tang YW, Widen R, Drews SJ. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2018;32 e00042-18.
36. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis.* 2015;211:1550-9.
37. Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, et al. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *J Infect Dis.* 2016;213:915-21.
38. Zhou L, Xiao Q, Zhao Y, Huang A, Ren L, Liu E. The impact of viral dynamics on the clinical severity of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Med Virol.* 2015;87:1276-84.
39. Hijano DR, Brazelton de Cardenas J, Maron G, et al. Clinical correlation of influenza and respiratory syncytial virus load measured by digital PCR. *PLoS One.* 2019;14:e0220908.
40. Jartti T, Soderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Makela MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14:38-45.

Fases nutricionales en Síndrome de Prader-Willi

Nutritional phases of Prader-Willi syndrome

Paulina Bravo J.^{a,b}, Diego Pérez P.^c, Andrea Canals Cifuentes^d

^aClínica Santa María, Clínica Universidad de los Andes, Universidad de Los Andes. Santiago, Chile

^bRed Latinoamericana de Síndrome de Prader-Willi (Red LASPW)

^cResidente de Pediatría, Universidad de los Andes. Santiago, Chile

^dBioestadística. Dirección Académica Clínica Santa María. Santiago, Chile

Recibido: 4 de mayo de 2020; Aceptado: 19 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Este síndrome es la causa más frecuente de obesidad genética. Previo a la obesidad e hiperfagia se transita por una notoria dificultad y apatía alimentaria con desnutrición secundaria, pasando a relativa eutrofia y conducta alimentaria similar a sus pares sin el síndrome.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En esta serie de casos chilena, se logran reproducir las fases nutricionales descritas por Miller et al. en Norteamérica, replicándose el paso desde la dificultad alimentaria hacia la hiperfagia a medida que avanza la edad de los individuos.

Resumen

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad de origen genético, siendo obesidad e hiperfagia los conceptos más asociados a esta enfermedad. Sin embargo, la desnutrición secundaria a una hipotonía marcada y dificultad alimentaria, es la característica inicial predominante. **Objetivo:** Reproducir y comunicar las fases nutricionales en una serie de casos chilenos de SPW. **Pacientes y Método:** Estudio transversal en que se analizaron registros clínicos de individuos con SPW bajo control nutricional en Clínica Santa María, Chile durante 2017 y 2018. Se utilizaron los referentes de la Organización Mundial de la Salud para la evaluación nutricional. La clasificación en fases nutricionales se basó en los criterios de Miller. **Resultados:** Fueron incluidos 24 individuos desde lactantes hasta adultos. Todos los menores de 9 meses estaban en fase 1 y eutróficos o desnutridos, entre los 9 y 25 meses aparecen niños en fase 2a. Entre los 2,1 y los 4,5 años se dispersan entre las fases 1 o 2 y 66% estaba eutróficos. Entre los 4,5 a 8 años, 80% está en la fase 2a y 2b y empieza a aparecer la obesidad, sobre los 8 años un 75% está en fase 3 y todos tienen malnutrición por exceso. Se demostró una asociación entre fase nutricional, pero no entre estado nutricional y grupo etario. **Conclusiones:** En nuestra serie de SPW se reprodujeron las fases nutricionales acorde a la edad descritas internacionalmente. No se demostró una asociación entre el estado nutricional y la edad.

Palabras clave:

Hipotonía;
Desnutrición;
Dificultad Alimentaria;
Obesidad;
Hiperfagia;
Síndrome de Prader-Willi

Correspondencia:
Dra. Paulina Bravo Jiménez
psbravo@clinicaandes.cl

Abstract

Prader-Willi Syndrome (PWS) is the most common cause of genetic obesity. Hyperphagia and obesity are the most associated concepts with this condition. However, undernutrition secondary to severe hypotonia and feeding difficulties is the predominant initial feature. **Objective:** to reproduce and communicate the nutritional phases on a series of Chilean cases with PWS. **Patients and Method:** Cross-sectional study in which clinical records of PWS individuals under nutritional control at the Clínica Santa María in Santiago, Chile between 2017 and 2018 were analyzed. The anthropometric references of the World Health Organization were used to carry out the nutritional assessment. The classification into nutritional phases was according to the Miller criteria. **Results:** 24 patients from infants to adults were included. All children aged under 9 months were in phase I and had malnutrition or were eutrophic; those between 9 and 25 months were classified in phase 2a; patients between 2.1 and 4.5 years were distributed between phases 1 and 2 and 66% were eutrophic; those between 4.5 to 8 years, 80% were in phase 2a and 2b and obesity begins to appear, and patients over 8 years of age, 75% were in phase 3 and all are overweight or obese. There was an association between nutritional phase and age but not between it and nutritional status. **Conclusions:** In our series, the nutritional phases described according to age were reproduced according to those internationally described. There was no association between nutritional status and age.

Keywords:

Hypotonia; Undernutrition; Feeding Difficulties; Obesity; Hyperphagia; Prader-Willi Syndrome

Introducción

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad secundaria de origen genético. Se produce por una alteración en la expresión de un grupo de genes ubicados a nivel del cromosoma 15 de origen paterno, específicamente en la región 15q11-q13, pudiendo deberse a una microdelección de dicho cromosoma (60-70%), a disomía uniparental materna, es decir la herencia de 2 copias del segmento 15q11-q13 materno (30-40%) y en menos de 3% de los casos, se debe a mutaciones de los genes reguladores de la impronta genética. Este síndrome es un ejemplo de alteración de la impronta genética pues el defecto del cromosoma 15 de origen paterno produce el SPW, sin embargo, la afección de los mismos genes del cromosoma materno provoca el Síndrome de Angelman, cuyas características fenotípicas son completamente diferentes. Su incidencia es de 1/10.000-30.000¹, afectando indistintamente a hombres y mujeres. En Chile, el año 2005, Cortés y cols². publicaron una caracterización clínica, genética y molecular de 45 pacientes evaluados en el Centro Diagnóstico del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (CEDINTA), demostrando que los criterios clínicos de Holm³. eran de utilidad y la distribución de las causas genéticas eran similares en nuestra población.

Tradicionalmente este síndrome es asociado a obesidad severa de muy difícil manejo. Sin embargo, pocos conocen las fases previas a esta obesidad durante las cuales es posible intervenir para lograr evitar o atenuar esta obesidad secundaria⁴⁻⁵.

Los individuos con este síndrome presentan una hipotonía severa a lo largo de toda su vida, pero transi-

tan a través de diferentes etapas nutricionales, partiendo con una importante dificultad alimentaria debida a una succión débil con el consecuente mal incremento ponderal y desnutrición secundaria y una completa apatía al ser alimentados. Posteriormente se inicia una fase de normalización en el apetito y paulatino incremento de peso y desarrollo de hiperfagia, con la consiguiente obesidad, frecuente y severa si no se toman medidas de prevención.

Otras características del síndrome son¹: talla baja, hipogonadismo/hipogonitalismo, hipogonadotropo más evidente en los hombres por la presencia de criptorquidia, apneas centrales, retraso del desarrollo psicomotor y alteraciones conductuales, dentro de las cuales se describen rigidez, pataletas o berrinches de difícil manejo, lesiones de piel por grataje y conductas obsesivas. Dentro de las alteraciones morfológicas más características se pueden nombrar: ojos almendrados, diámetro bifrontal angosto, labio superior delgado, saliva espesa, sequedad bucal, hipoplasia del esmalte, pies y manos pequeños, entre otras. Desde el punto de vista psiquiátrico los trastornos ansiosos, psicóticos y del espectro autista tienen correlación con el genotipo, siendo más frecuentemente descritos en los causados por disomía uniparental⁶.

En el año 2011 fueron descritas las fases nutricionales del SPW⁷, fruto de un estudio de seguimiento de 82 individuos con el síndrome y 84 de sus hermanos en el que se observó la historia natural con relación a parámetros clínicos, antropométricos, metabólicos y de laboratorio, correlacionándolos también con el uso de hormona de crecimiento. Se identificaron 7 fases nutricionales con 5 fases mayores y 2 subfases.

El conocer las fases nutricionales del síndrome, po-

sibilita analizar todos los fenómenos que ocurren antes de que esta obesidad se desarrolle y de esta manera, anticiparse e intentar modificar la historia natural de la enfermedad, previniendo o al menos atenuando, la obesidad severa por la que el síndrome es ampliamente conocido.

A continuación, se describen las fases nutricionales:

Fase 0 (prenatal): Estos niños nacen con peso 20-25% más bajo que sus hermanos sin el síndrome, pero no necesariamente hay retardo de crecimiento intrauterino; se describen movimientos fetales disminuidos durante el embarazo, no existiendo marcadores ultrasonográficos que permitan la sospecha diagnóstica prenatal.

Fase 1 a (0-9 meses): Las dificultades para alimentarse caracterizadas tanto como un trastorno de la succión y como de apatía para ser alimentados son predominantes. Suelen estar en rangos de desnutrición con compromiso de peso para la talla, considerando la talla baja genética, la cual se acentúa más hacia el segundo año. La gran mayoría de ellos requerirá al menos durante las primeras semanas de vida, alimentación por sonda nasogástrica o utilización de chupetes y técnicas especiales. El apoyo fonoaudiológico en esta etapa es esencial.

Fase 1b (9-25 meses): Comienzan a alimentarse con similitud a sus pares sin el síndrome, empiezan a crecer más cercanos a la mediana de la curva de crecimiento, sin manifestarse alteración de la saciedad.

Fase 2a (2,1 a 4,5 años): Esta fase precede a la hiperfagia y corresponde a un momento crucial en que los padres ya deberían haber instaurado medidas de prevención, educación y estimulación motora para prevenir la siguiente fase. Se describe un ascenso de peso para la talla, lo cual se correlaciona con un aumento de la masa grasa, considerando que siempre la masa muscular está disminuida.

La ocurrencia de lo anterior dependerá del grado de hipotonía, del inicio de la administración de hormona del crecimiento, así como también de las intervenciones terapéuticas instauradas como la kinesioterapia y terapia ocupacional. Este periodo es fácil detectarlo a través del seguimiento de la curva de crecimiento, con un salto desde bajo la mediana a sobre ésta.

Fase 2b (4,5 a 8 años): Persiste el aumento de peso sobre la talla y el aumento porcentual de masa grasa, pero ahora asociado a un paulatino aumento del apetito. Coincide con el ingreso al sistema preescolar por lo que la prevención y el poner en alerta de esto al sistema educativo es clave. En esta fase, el manejo conductual y la instauración de lo que llamamos seguridad alimentaria, será de beneficio relevante para que el niño no llegue a la obesidad mórbida.

Fase 3 (> 8 años): Estado de franca hiperfagia, empieza a mostrar un incremento en el interés por los alimentos, llanto, pataletas o berrinches relacionadas a la exposición visual, olfatoria o incluso sólo ante el hecho de escuchar hablar de comida.

Fase 4: Descrita en adultos, generalmente mayores, quienes dejan de tener un apetito insaciable, es decir, la hiperfagia cede, pero no muchos individuos llegan a esta etapa.

La fisiopatología exacta de la hiperfagia no está aun totalmente aclarada. Alteraciones a nivel hipotálamico de varias hormonas (hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y hormonas sexuales) explicarían parte de su talla baja y composición corporal⁸. Sin embargo, otros estudios responsabilizan a la grhelinina, hormona intestinal que estimula el apetito y la lipogénesis, cuyos elevados niveles han sido demostrados previamente al inicio de la hiperfagia y cuyas fluctuaciones parecen estar muy relacionada a las fases nutricionales⁸. Recientes estudios han demostrado un posible rol del gen *snord116* en una maduración alterada de esta hormona⁹.

Por otro lado, en estudios de neuroimágenes se ha detectado sobreactivación del circuito de recompensa y disminución de la actividad inhibitoria en respuesta a la exposición a fotografías de alimentos¹⁰. El descontrol por comer y el apetito insaciable suele ser desencadenado por la visualización y olfato de alimentos, generando nerviosismo, agresividad y pataletas. Conductas como el robar, mentir, pelear, intercambiar dinero o incluso intercambio sexual para obtener comida, han sido descritos. También se han reportado frecuentemente ingesta de comida para mascotas o desde la basura. Por lo anterior estos individuos tienen más riesgo de ruptura gástrica, necrosis y muerte en relación a ingestas descontroladas¹¹.

El conocimiento de este síndrome ha ayudado mucho a entender cuáles son y cómo interactúan los diversos mecanismos que inciden en la génesis de la obesidad durante la niñez.

El objetivo de este trabajo es comunicar una serie de casos chilenos y reproducir las fases nutricionales en este síndrome con el objeto de educar y sensibilizar al pediatra y otros profesionales de la salud involucrados en su cuidado.

Pacientes y Método

Estudio de serie de casos en el que se revisaron registros clínicos de pacientes con SPW. La mayor parte de la información se obtuvo de los datos obtenidos durante la primera consulta, en la que se constataron datos demográficos (edad, sexo, lugar de residencia) y

relacionados al diagnóstico genético, así mismo como la información antropométrica (peso y talla) y de conducta alimentaria evaluada solo por interrogatorio clínico. Para la clasificación nutricional se utilizaron los referentes de la OMS, independiente de si estaba o no en tratamiento con hormona de crecimiento acorde a la Norma de Evaluación Nutricional del Ministerio de Salud (MINSAL)¹² y para categorizar adecuación de peso de nacimiento según edad gestacional se utilizó la curva de crecimiento chilena de Alarcón-Pitaluga¹³. Para evaluar las fases nutricionales se utilizó la clasificación de Miller (1a, 1b, 2a, 2b y 3) en la que se considera el crecimiento, la presencia de obesidad y conducta alimentaria⁷.

Se invitó a participar a todos los pacientes con diagnóstico genético confirmado de SPW que acudieron a control de Nutriología Pediátrica y del Adolescente en la Clínica Santa María durante el primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018. Los padres firmaron un consentimiento informado y si el individuo era mayor o igual de 13 años, además se solicitó un asentimiento informado. Estos documentos y el protocolo de investigación fueron previamente presentados y aprobados por el Comité Científico de Ética de la Clínica Santa María. Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Las variables categóricas se describieron usando distribución de frecuencias absoluta y relativa porcentual, y las variables cuantitativas usando promedio, desviación estándar y rango. Para evaluar la asociación entre variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher. Se utilizó el software Stata 13 y se consideró un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Al momento del análisis un total de 24 pacientes que se encontraban en control en Nutriología en la Clínica Santa María aceptaron participar. Existió mayor frecuencia de hombres (67%). El rango etario fue amplio (0-37 años), correspondiendo en 83,3% a menores de 8 años. Sólo existió en control un paciente adulto (37 años). Ver tablas 1 y 2.

Diagnóstico

Todos los individuos contaron con diagnóstico genético que confirmó la sospecha clínica, habitualmente debida a una marcada hipotonía y/o dificultad secundaria para alimentarse. 87,5 % de ellos tuvieron diagnóstico precoz (durante el primer año de vida), siendo 16% durante el periodo neonatal. En un 20% hubo un test de metilación positivo lo que confirma el síndrome, pero no se logró determinar el defecto genético exacto. En un 50% se determinó una microdelección

y en un 25% una disomía uniparental, en un caso se detectó un defecto de los genes de la impronta (4%).

Estado y fase nutricional

Con respecto a los antecedentes perinatales, 33,3% (IC 15,6%-55,3%) de los pacientes fueron prematuros o menores de 37 semanas de edad gestacional, 50% tuvieron un bajo peso de nacimiento (< 2.500 g), ninguno de ellos pesó menos de 1.500 g y un 41,7%, fue catalogado como pequeño para la edad gestacional (PEG).

No se encontraron diferencias significativas al analizar la incidencia de PEG según los diferentes tipos moleculares ($p = 0,760$).

El 100% de los individuos requirió en algún momento del periodo neonatal, apoyo nutricional con sonda nasogástrica. Ninguno requirió gastrostomía.

En la tabla 3 se puede ver la distribución de aspectos nutricionales según los grupos etarios determinados por las fases nutricionales de Miller, observándose que todos los menores de 9 meses están fase I a o Ib, entre 9 y 25 meses hay mayor dispersión entre las fases 1a, 1b o 2, entre los 2,1 a 4,5 años un 43% está en fase 2a, en el grupo de 4,5 a 8 años un 40% en fase 2b y sobre los 8 años 75% de ellos está fase 3.

Así mismo, se puede ver la tendencia de un tránsito desde la desnutrición predominante en un 50% en menores de 9 meses hacia un grupo de sujetos divididos entre la eutrofia y la obesidad entre los 2, 1 y los 4,5 años y un 100% de sobrepeso y obesidad en el grupo mayor de 8 años.

Al realizar el test exacto de Fisher se encontró una asociación significativa entre la fase nutricional y el grupo etario, pero no entre el grupo etario y estado nutricional.

En el gráfico 1 se puede observar que, al aumentar la edad, la nube de puntos se desplaza de manera diagonal desde la esquina inferior izquierda (fases nutricionales más tempranas y estados nutricionales asociados con desnutrición) a la esquina superior derecha (fases nutricionales más avanzadas y estados nutricionales asociados a obesidad).

El 50% de los pacientes se encontraba en tratamiento con hormona de crecimiento al momento del ser evaluado. La edad del inicio y la duración de este tratamiento fue variable para cada individuo. No se encontraron diferencias significativas en la fase y estado nutricional entre pacientes con y sin tratamiento con hormona de crecimiento ($p = 0,461$), ni con los diferentes diagnósticos moleculares ($p = 0,76$).

Todos los individuos eran beneficiarios de algún tipo de terapia como kinesioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional, entre otras, sin embargo, la intensidad, regularidad y calidad de estas, fueron muy variables tanto individualmente como estacionalmente.

Tabla 1. Serie de casos con Síndrome de Prader-Willi

Paciente	Sexo	Edad (años)	Edad diagnóstica (meses)*	Tipo de afección genética**	Hormona de crecimiento	Fase nutricional	Estado nutricional***	Región de Chile
1	F	3	7	Defecto <i>imprinting</i>	NO	1b	SP	Metropolitana
2	M	4	2	Disomía uniparental	SI	2b	EU	Metropolitana
3	F	7	2	Disomía uniparental	SI	2b	RD	Araucanía
4	M	4	4	Disomía uniparental	SI	2a	RD	Metropolitana
5	M	1	1	Deleción	NO	1b	EU	Ñuble
6	F	4	1	Deleción	NO	2b	EU	Maule
7	F	37	24	Disomía uniparental	NO	3	SP	Metropolitana
8	F	16	3	No determinado	NO	3	SP	Metropolitana
9	M	3	0	Deleción	SI	2a	RD	Metropolitana
10	F	1	1	Deleción	SI	1a	D	Copiapó
11	F	9	2	Deleción	SI	3a	OB	Metropolitana
12	M	2	1	Disomía uniparental	SI	2a	SP	Metropolitana
13	F	7	5	Deleción	SI	2a	EU	Araucanía
14	M	2	2	No determinado	NO	1b	SP	Metropolitana
15	M	6	24	Deleción	NO	3	OB	Metropolitana
16	M	5	28	Deleción	NO	2a	OB	Metropolitana
17	F	2	0	Deleción	NO	1a	D	Metropolitana
18	M	2	1	Deleción	SI	1b	EU	De los Ríos
19	M	0	1	No determinado	NO	1a	D	De los Ríos
20	M	10	2	No determinado	SI	1a	SP	Metropolitana
21	M	3	3	Disomía uniparental	SI	2a	SP	Metropolitano
22	M	3	0	No determinada	NO	1a	RD	Los Lagos
23	M	0	1	Deleción	SI	1b	EU	Metropolitana
24	M	0	0	Deleción	NO	1a	RD	Metropolitana

F: femenino. M: masculino. *0: diagnóstico durante periodo neonatal. **No determinado, significa un test de metilación positivo, sin determinar el subtipo de alteración específica. ***D: desnutrición, RD: riesgo de desnutrición, EU: eutrofia, SP: sobrepeso, OB: obesidad. Fases nutricionales: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011; 155(5) 1040-49.

Discusión

En nuestra serie de pacientes fue posible reproducir parcialmente las fases nutricionales descritas por Miller y colaboradores tras un seguimiento de hasta 10 años de 82 individuos con SPW analizados en una red colaborativa norteamericana. El nuestro es un estudio de corte transversal y descriptivo, sin ser necesariamente una representación de la historia natural de la enfermedad. No obstante, se logra determinar una relación entre estado nutricional y grupo etario. En el futuro se pretende analizar los datos en forma prospectiva.

Varios factores confundentes pueden haber influido en la falta de correlación entre fase nutricional y grupo etario:

La cantidad de sujetos es considerablemente me-

nor, pero relevante para determinar tendencias en un país como Chile. Hasta nuestro conocimiento, no ha habido otro país en Latinoamérica en que se haya intentado reproducir la historia natural nutricional descrita en población norteamericana. Factores raciales pueden estar influyendo ya que la población estudiada por Miller era en un 90% de raza blanca, 5% negra y 5% hispana.

Para evaluar nutricionalmente a los individuos Miller y cols. utilizaron los estándares de la CDC, lo cuales representan población de los EE. UU., nosotros utilizamos los referentes de la OMS los cuales son los recomendados para la población chilena, por tener mayor similitud racial, entre otros factores.

La categorización en cada fase nutricional fue asignada según la historia clínica y las fases descritas por

Tabla 2. Descripción pacientes Síndrome de Prader-Willi (SPW) estudiados

Grupo etario		
0-9 meses	4	(16,7%)
9-25 meses	4	(16,7%)
2,1-4,5 años	7	(29,2%)
4,5-8 años	5	(20,8%)
> 8 años	4	(16,7%)
Sexo		
Mujer	8	(33,3%)
Hombre	16	(66,7%)
Prematurez	8	(33,3%)
Peso de nacimiento (kg)	2.410	(2.072,5-2.855,0)
Adecuación a edad gestacional		
PEG	10	(41,7%)
AEG	13	(54,2%)
GEG	1	(4,2%)
Tratamiento con GH	11	(45,8%)
Diagnóstico genético		
No tiene	5	(20,8%)
Delección paterna 15q11-q13	12	(50,0%)
Disomía Uniparental Materna	6	(25,0%)
Defectos de imprinting	1	(4,2%)
Fase nutricional		
1a	4	(16,7%)
1b	7	(29,2%)
2a	7	(29,2%)
2b	3	(12,5%)
3	3	(12,5%)
Estado nutricional		
Desnutrición	4	(16,7%)
Riesgo de desnutrición	2	(8,3%)
Eutrofia	8	(33,3%)
Sobrepeso	7	(29,2%)
Obesidad	3	(12,5%)

Variables categóricas: n (%), variables cuantitativas: mediana (percentil 25-percentil 75). Intervalo de confianza para la proporción de prematurez: 33,3% (15,6%-55,3%). PEG: pequeño para edad gestacional; AEG: adecuado a edad gestacional; GEG: grande para edad gestacional. Fases Nutricionales, de: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011;155(5):1040-9.

Miller, por el mismo clínico con experiencia en el síndrome, lo que puede tener una cuota de subjetividad. No existen escalas específicas para categorizar al paciente, excepto el Cuestionario para hiperfagia de Dickens¹⁴, el cual en este estudio no fue utilizado.

En esta serie no se pudo acceder a estudios más precisos de composición corporal como podría ser la densitometría ósea (DEXA), factor que puede jugar un rol importante en la clasificación nutricional, dado que es conocida una composición de masa magra disminuida y masa grasa aumentada en estos individuos¹⁵.

En nuestra serie, sólo la mitad de los pacientes tuvo acceso a Hormona de Crecimiento, lo cual es probablemente elevado para Chile debido a su alto costo y falta de cobertura. Cada paciente inició tratamiento hormonal en diferentes etapas de su vida y no siempre fue mantenido en el tiempo, por lo que no fue posible analizar en profundidad este factor, los pacientes más jóvenes de nuestra serie la han recibido más precozmente en su vida, debido a que sólo recientemente han sido demostrados los beneficios en SPW no sólo para mejorar el crecimiento estatural, sino también para la mejoría de la composición corporal y la fuerza física, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y una mejoría metabólica a largo plazo, demostrándose también mejoría significativa del desarrollo mental y cognitivo^{16,17}. Estos beneficios son tanto en niños con déficit de hormona como en los que no la tienen¹⁸. Por lo anterior, la selección de candidatos ya no se basa en demostrar su déficit.

Existen curvas de referencia de crecimiento para individuos con SPW con¹⁹ y sin²⁰ tratamiento con HC, que por los motivos expuestos y en función de poder comparar ambas poblaciones, no fueron utilizadas en este estudio para la evaluación nutricional.

En nuestra serie chilena se describe un mayor porcentaje de prematurez (33%), bajo peso de nacimiento (50%) y pequeñez para la edad gestacional o PEG (41,7%) que lo descrito en la población general chilena siendo 7,8, 26,1%, cerca del 10%, respectivamente²¹.

Tabla 3. Distribución fase y estado nutricional según grupo etario en Síndrome de Prader-Willi

Variable		< 2 años	2 - 5 años	> 5 años	Valor-p*
Fase nutricional	1a	3 (50,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0,002
	1b	3 (50,0%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)	
	2a	0 (0,0%)	5 (41,7%)	2 (28,6%)	
	2b	0 (0,0%)	2 (16,7%)	1 (14,3%)	
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	
Estado nutricional	Desnutrición	3 (50,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0,053
	Riesgo de desnutrición	1 (16,7%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
	Eutrofia	2 (33,3%)	8 (66,7%)	2 (28,6%)	
	Sobrepeso	0 (0,0%)	1 (8,3%)	2 (28,6%)	
	Obesidad	0 (0,0%)	1 (8,3%)	3 (42,9%)	

*Test exacto de Fisher. Fases Nutricionales, de: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011;155(5):1040-9.

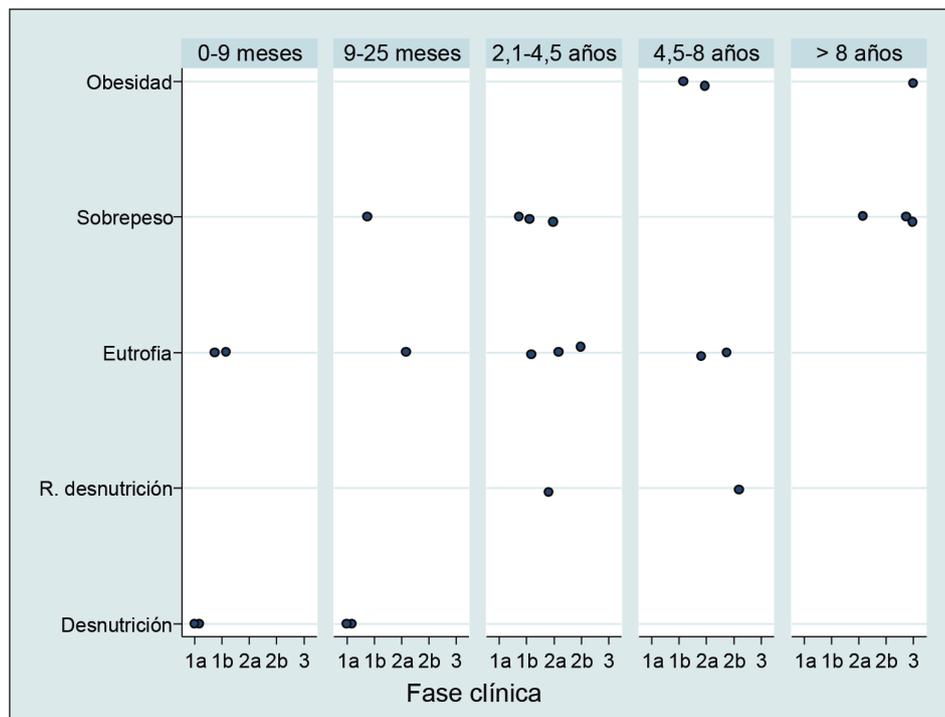


Gráfico 1. Relación entre fase clínica nutricional, estado nutricional y grupos etarios en Síndrome de Prader-Willi. Fases Nutricionales, de: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011;155(5):1040-9.

En su trabajo, Miller describe que los individuos con SPW tenían un peso de nacimiento y una edad gestacional significativamente menor a la de sus hermanos (2,8 versus 3,4 kg y 38,2 versus 39,2 semanas, respectivamente). Una cohorte retrospectiva multicéntrica italiana describió en promedio medio kilo menos en el peso de nacimiento de individuos con SPW comparados con sus pares sin el síndrome²². Así mismo, otro estudio multicéntrico estadounidense, describió una mayor incidencia de partos por cesárea (54%), 26% de nacimientos prematuros y un 34% de bajo peso de nacimiento²³.

Nuestros hallazgos permiten aportar con información local para poder advertir a los pediatras y nutricionistas chilenos y de la región, que esta enfermedad se caracteriza por una hipotonía marcada que transita a lo largo de la vida del individuo con una desnutrición que hay que tratar, luego por una eutrofia relativa, pues siempre existe una composición corporal particular caracterizada por un porcentaje de masa grasa aumentada y masa muscular disminuida, y si no se establecen medidas muy precoces y activas de prevención, se llega invariablemente al sobrepeso y a la obesidad severa^{24,25}.

El diagnóstico precoz y trabajo temprano en equipo transdisciplinario ha demostrado disminuir significativamente la duración de los días de hospitalización, los días de sonda alimentaria y la prevención de la obesidad a largo plazo²⁶.

Esperamos por lo anterior haber contribuido a ampliar el conocimiento sobre este síndrome.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Agradecimientos

Agradecemos a los padres de la Asociación de Prader-Willi de Chile por la participación en este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249-63.
- Cortés MF, Alliende RMA, Barrios RA, Curotto LB, Santa María VL, Barraza OX, et al. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con síndrome de Prader Willi. *Rev Med Chil*. 2005;133(1):33-41.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91(2):398-402.
- Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(1):2-9.
- Lima VP, Emerich DR, Mesquita ML, et al. Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Eat Behav*. 2016;21:189-92.
- Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina E, Boer H, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51:32-42.
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155(5):1040-9.
- Heymsfield SB, Avena NM, Baier L, et al. Hyperphagia: Current concepts and future directions proceedings of the 2nd International Conference on Hyperphagia. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22 Suppl 1:S1-S17.
- Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(7):e12728. doi:10.1111/jne.12728.
- Miller JL, James GA, Goldstone AP, et al. Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader-Willi syndrome [published correction appears in *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):912].
- Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, et al. Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(2):272-4.
- Patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes, desde el nacimiento hasta los 19 años de edad. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/patrones-de-crecimiento-para-la-evaluacion-nutricional-de-ninos-ninas-y-adolescentes-desde-el-nacimiento-hasta-los-19-anos-de-edad> (Ultima entrada 29 de julio de 2020).
- Milad M, Novoa JM, Fabres J, Samamé MM, Aspíllaga C. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr*. 2010;81(3):264-74.
- Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(7):1816-26.
- Reus L, Zwarts M, Van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-Van der Sanden MW. Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):956-69.
- Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, et al. Growth Hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi Syndrome: An RCT. *Pediatrics* 2014;134(6):e1619-27.
- Tauber M, Diene G, Molinas C. Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018;16(Suppl 1):91-9.
- Passone CGB, Franco RR, Ito SS, et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* 2020;4(1):e000630. Published 2020 Apr 29. doi:10.1136/bmjpo-2019-000630.
- Butler MG, Lee J, Cox DM, et al. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(10):957-74.
- Butler MG, Lee J, Manzardo AM, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome [published correction appears in *Pediatrics*. 2015;135(5):946]. *Pediatrics* 2015;135(1):e126-e135.
- Guía Perinatal 2015. En www.minsal.cl. Ultima entrada el 12/08/2020.
- Salvatoni A, Moretti A, Grugni G, et al. Anthropometric characteristics of newborns with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(10):2067-74.
- Singh P, Mahmoud R, Gold JA, et al. Multicentre study of maternal and neonatal outcomes in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Med Genet*. 2018;55(9):594-8.
- Rubin DA, Duran AT, Haqq AM, Gertz ER, Dumont-Driscoll M. Changes in cardiometabolic markers in children with Prader-Willi syndrome and non-syndromic obesity following participation in a home-based physical activity intervention. *Pediatr Obes*. 2018;13(11):734-43.
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):207-44.
- Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res*. 2008;69(1):45-52.

Sulfato de magnesio vs aminofilina como segunda línea de manejo en niños con asma aguda severa. Ensayo clínico aleatorizado

Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. Randomized clinical trial

Elias Kassisse^{a*}, Joanna Jiménez^b, Nelly Mayo^c, Jorge Kassisse^{d**}

^aHospital Dr. Santos Aníbal Dominicci, Carúpano, Sucre, Venezuela

^bHospital Tulio Briceño Maaz. San Tomé, Anzoátegui, Venezuela

^cServicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá. Cumaná, Sucre, Venezuela

^dHospital Dr. Alberto Musa Yibirin. El Pilar, Sucre, Venezuela

*Afilación actual: Hospital Clínico Herminia Martín, Chillán, Región del Ñuble, Chile

**Afilación actual: CESFAM Villa Prat, Sagrada Familia, Curicó, Región del Maule, Chile

Recibido el 28 de julio de 2020; aceptado el 19 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En Asma aguda, existen múltiples opciones de tratamiento ante el paciente que falla a la terapia inicial, sin embargo aun no hay recomendaciones sólidas sobre cual usar, como usarlas y cuando usarlas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Estudio que reporta la eficacia del sulfato de magnesio como droga eficaz y segura cuando los agentes de primera de atención en el asma aguda fallan, además sugiere una secuencia lógica de adición de estos agentes de segunda línea.

Resumen

Los medicamentos de segunda línea en el asma aguda generalmente son de administración endovenosa: salbutamol, sulfato de magnesio y aminofilina. **Objetivo:** comparar la eficacia y seguridad del uso de sulfato de magnesio vs aminofilina en niños que no respondieron al tratamiento inicial. **Pacientes y Método:** Ensayo clínico aleatorizado. Los niños que no mejoraron el Score de Índice Pulmonar Modificado (mPSI) fueron aleatorizados a recibir sulfato de magnesio (50 mg/Kg/dosis única) o aminofilina (5 mg/Kg/dosis seguida de infusión continua a 1 mg/kg/hora por 3 h). Resultados primarios: cambios en el mPSI y la saturación de oxígeno; resultados secundarios: tasa de hospitalización, necesidad de traslado a unidad de cuidados intensivos, uso de una tercera intervención y efectos adversos. **Resultados:** Se estudiaron 131 pacientes (66 pacientes en el grupo de la aminofilina y 65 MgSO₄). La edad promedio fue de 5 ± 2,3 años, los parámetros demográficos y clínicos no difirieron entre los grupos. En el grupo que recibió sulfato el mPSI y la saturación de oxígeno se modi-

Palabras clave:

Asma Aguda;
Aminofilina;
Exacerbación Asmática;
Sulfato de Magnesio

Correspondencia:
Elías Kassisse
ekassisse@gmail.com

ficaron favorablemente de forma significativa desde $13,1 \pm 1,3$ hasta $4,9 \pm 2,5$ ($p < 0,001$) y de $3,3 \pm 2,5$; ($p 0,021$), respectivamente. De igual forma en el grupo que recibió el sulfato se redujo el riesgo de admisión (RR 0,68 95% IC [0,56; 0,82]) y el de fallas secundaria (0,16 95% IC 95% [0,07; 0,38]). Solo se registró un evento adverso (taquicardia). **Conclusión:** La administración de una dosis única de sulfato de magnesio demostró ser más eficaz y segura que el uso de la aminofilina como agente de segunda línea.

Abstract

Second-line drugs for acute asthma, such as salbutamol, magnesium sulfate, and aminophylline, are generally intravenously administered. **Objective:** To compare the efficacy and safety of using magnesium sulfate or aminophylline in children who did not respond to initial treatment. **Patients and Method:** Randomized clinical trial. Children who did not improve the Modified Pulmonary Index Score (mPSI) receive at random magnesium sulfate (50 mg/kg/single dose) or aminophylline (5 mg/kg/dose followed by continuous infusion at 1 mg/kg/hour for 3 hours). Primary endpoints were changes in mPSI and oxygen saturation; secondary endpoints: hospitalization rate, need for transfer to the intensive care unit, use of a third intervention, and adverse effects. **Results:** 131 patients were studied (66 patients in the aminophylline group and 65 MgSO₄). The mean age was 5 ± 2.3 years, the demographic and clinical parameters did not differ between the groups. In the group that received magnesium sulfate, the mPSI and oxygen saturation changed significantly in favor from 13.1 ± 1.3 to 4.9 ± 2.5 ($p < 0.001$) and from 3.3 ± 2.5 ; ($p 0.021$), respectively, and their risk of hospital admission (RR 0.68 95% CI [0.56, 0.82]) and of secondary failure (0.16 95% CI 95% [0, 07; 0.38]) decreased. Only one adverse event (tachycardia) was recorded. **Conclusion:** The administration of a single dose of magnesium sulfate proved to be more effective and safe than the use of aminophylline as a second-line drug.

Keywords:

Acute Asthma;
Aminophylline;
Exacerbation;
Magnesium Sulfate

Introducción

La exacerbación del asma se define como un aumento progresivo de los signos y síntomas así como deterioro de la función pulmonar lo suficientemente importante que requiere un cambio en el tratamiento y es en gran medida la responsable de las frecuentes visitas a las salas de emergencias y hospitalizaciones, puede ocurrir en pacientes previamente considerados con el diagnóstico de asma o con menos frecuencia ser la manifestación inicial de la enfermedad¹⁻³.

Cuando se trata una exacerbación asmática, las metas del tratamiento son revertir la obstrucción al flujo aéreo, reducir la inflamación y prevenir las futuras recaídas. Las estrategias de tratamiento inicial generalmente recomendadas bajo buenas evidencias clínicas consisten en la utilización de β_2 agonistas inhalados, bromuro de ipatropio, corticoides sistémicos y suplementación de oxígeno de manera controlada^{1,2,4}.

La mayoría de los niños que presentan exacerbaciones catalogadas como leves a moderadas con respecto a su gravedad responden a los medicamentos considerados como de primera línea, existiendo una proporción de niños que su comportamiento es de mayor gravedad requiriendo tratamientos mucho más intensivos⁵.

En los pacientes con exacerbaciones severas, que no responden o responden parcialmente al tratamiento

inicial se han sugerido otras alternativas consideradas comúnmente por vía endovenosa (EV) y consisten entre la administración del β_2 agonista (salbutamol), sulfato de magnesio (MgSO₄) o aminofilina. Sin embargo, entre estas opciones de tratamiento no está del todo clara cuál es la más efectiva^{6,7}.

Estas amplias opciones de selección sumada a las variaciones que existen en la práctica de atención a este grupo de pacientes complica aún más la toma de decisiones⁸.

En pacientes adultos con exacerbaciones severas el uso del MgSO₄ EV demuestra ser útil y seguro⁹ esta misma conclusión no es del todo compartida para su uso en niños pese a considerarse que pudiera tener uso¹⁰.

Un estudio reciente sobre las preferencias con respecto al uso de estos agentes encuentran que la mayoría de los encuestados prefieren usar el salbutamol EV, el 28% el MgSO₄ EV y el 15% prefieren usar a la aminofilina¹¹.

El uso del MgSO₄ en las guías británicas es recomendado como primera opción de tratamiento para los niños con asma de mayor gravedad y con potencial compromiso de la vida que no responden a los medicamentos de primera línea⁴.

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y seguridad de utilizar sulfato de magnesio como alter-

nativa de segunda línea de tratamiento o la aminofilina EV, en los niños con asma aguda que no responden al tratamiento inicial en la sala de emergencia.

Pacientes y Método

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en la sala de emergencia pediátrica del Hospital “Antonio Patrio De Alcalá” del Estado Sucre, Venezuela, entre abril 2017 a agosto 2018.

Fueron incluidos aquellos pacientes \geq de 2 años y \leq de 12 años que consultaron por exacerbación asmática. Se consideraron como individuos asmáticos, aquellos en quienes se había realizado el diagnóstico médico previo de asma o en aquellos que habían experimentado más de tres exacerbaciones y que habían mejorado con el uso de broncodilatadores tratados en una sala de emergencia o a nivel ambulatorio de cualquier centro de salud.

Se excluyeron niños con enfermedades crónicas respiratorias, cardíacas, renales, inmunológicas o hematológicas o si habían sido hospitalizados por asma en las últimas 4 semanas o recibido $MgSO_4$ EV. en las últimas 2 semanas.

Todos los pacientes fueron tratados según los protocolos clínicos existentes y aplicados por nuestra institución^{1,2,4}. En la fase inicial los pacientes con asma aguda fueron tratados con salbutamol nebulizado y esteroides sistémicos.

Salbutamol (Salbutamol®, Medifarm, Venezuela, 1 ml/5 mg) calculado a 0,15 mg/kg dosis, suministrado por un nebulizador tipo jet accionado por oxígeno 6 l/min. El volumen máximo de las soluciones nebulizadas fue de 3cc completados con solución salina normal (0,9%). Se colocó una nebulización cada 20 min en la siguiente hora.

El esteroide sistémico EV usado fue la hidrocortisona (Fridalit®, ampollas de 100 mg, GynoPharm, Venezuela) calculada en todos los casos a 5 mg/kg dosis.

La gravedad de la exacerbación fue valorada utilizando el Score de Índice Pulmonar modificado (mPSI por sus siglas en inglés) el cual cuenta con seis parámetros de evaluación: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, utilización de los músculos accesorios, presencia de sibilancias, la relación existente entre inspiración y espiración y la saturación de oxígeno respirando aire ambiente. Cada parámetro tuvo una puntuación entre 0 a 3 dependiendo de la gravedad El puntaje total fue desde 0 a 18 puntos como valor máximo Se consideró como episodio leve si el puntaje fue \leq 6 puntos, moderado entre 6 y \leq 11 puntos y grave \geq 12 puntos¹². Este parámetro fue valorado siempre por un único investigador.

Los cambios en el mPSI fueron evaluados a la hora,

los pacientes que no lograron un descenso de por lo menos de 3 puntos en la escala inicial o los que experimentaron un agravamiento del puntaje inicial, fueron aleatorizados para evaluar las estrategias terapéuticas de segunda línea.

Se constituyeron dos grupos:

Grupo 1: Recibieron una dosis única EV sulfato de magnesio® ($MgSO_4$) (Alfa, al 12 %) a 50 mg/kg/dosis diluidos hasta 30 cc de solución dextrosa 5 % y administrados en un tiempo de 30 min.

Grupo 2: Recibieron aminofilina® (Biotech, Venezuela, 240 mg/10 ml) calculada inicialmente a 5mg/kg diluyéndose con solución dextrosa 5% hasta completar 20 cc administrada de forma EV en 30 min seguida de una infusión continua calculada a 1mg/kg/h para 3 h.

La aleatorización se realizó por medio de una secuencia de números generada bajo el programa Excel, tomando a los pacientes en bloques de 4 para cada estrategia de tratamiento. Una persona no involucrada en la selección de los pacientes generó los números aleatorios. Tanto los pacientes como la persona encargada del análisis estadístico desconocían la estrategia de tratamiento aplicada.

El mPIS fue evaluado a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 min, si al cabo de este tiempo no hubo mejoría significativa del mPSI (\geq 9 puntos) se intercambiaron las estrategias endovenosas usadas extendiendo la valoración de este subgrupo a 4 h más posteriores. A este sub grupo se le considero como falla secundaria a los agentes de segunda línea

Los resultados primarios fueron: las modificaciones del mPSI y la saturación de oxígeno (SpO_2) al final de los 180 min y los resultados secundarios; tasa de hospitalización, necesidad de internación en unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de adicionar otro medicamento al final de los 180 min y los efectos adversos.

Análisis estadístico

Para un nivel de confianza de 95% (error tipo 1 de 0,05) y poder estadístico de 80 % (error tipo 2 de 0,20) el tamaño de la muestra fue estimado entre 52 a 60 pacientes para cada grupo para poder evaluar si el $MgSO_4$ pudo reducir el riesgo relativo de admisión hospitalaria en 25% asumiendo una tasa de admisión hospitalaria de 90% en niños tratados con aminofilina.

Las variables discretas fueron analizadas usando Chi cuadrado, y las variables continuas con el test de Student o la prueba de Mann Whitney y test de Fisher. El nivel de significación estadística se consideró con $p < 0,05$, Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Statgraphic Plus 10.0.

El estudio fue evaluado y aprobado por La Comisión de Estudio de Postgrado del Hospital “Antonio Patrio De Alcalá” quien reconoció los aspectos éticos

ajustados a la Declaración de Helsinki y registrado de forma retrospectiva en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos bajo el código RPCEC 00000324 del 09-07-20. De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de sus representantes o cuidadores.

Resultados

Durante el periodo de estudio 1510 pacientes con exacerbación del asma fueron evaluados en la emergencia, solo 131 pacientes fueron considerados para el estudio por no haber mejorado el mPSI de forma significativa. Luego de la aleatorización, 65 pacientes quedaron en el grupo del MgSO₄ y 66 en aminofilina (figura 1).

No se encontraron diferencias en las características

demográficas ni clínicas al ingreso del estudio luego de la asignación aleatoria (tabla 1).

Objetivos primarios. Las variables de resultado primario, razón entre la puntuación de índice pulmonar a 180 min/puntuación de índice pulmonar en la hora 0 y el cambio en la saturación de oxígeno en aire ambiente (ΔSpO_2) calculados a 3 h desde la asignación aleatoria e inicio del MgSO₄ o aminofilina se presentan en la tabla 2.

En la población general hubo cambios significativos en el mPIS así como en la SpO₂ entre la basal y a los 180 min de intervención. Sin embargo estos cambios fueron más significativos en los niños del grupo del MgSO₄ que en los que recibieron aminofilina; luego de 3 h de infusión de MgSO₄ o de aminofilina, la puntuación en el mPIS se redujo desde $13,1 \pm 1,3$ (DE) hasta $4,9 \pm 2,5$; las diferencias entre las medias y sus

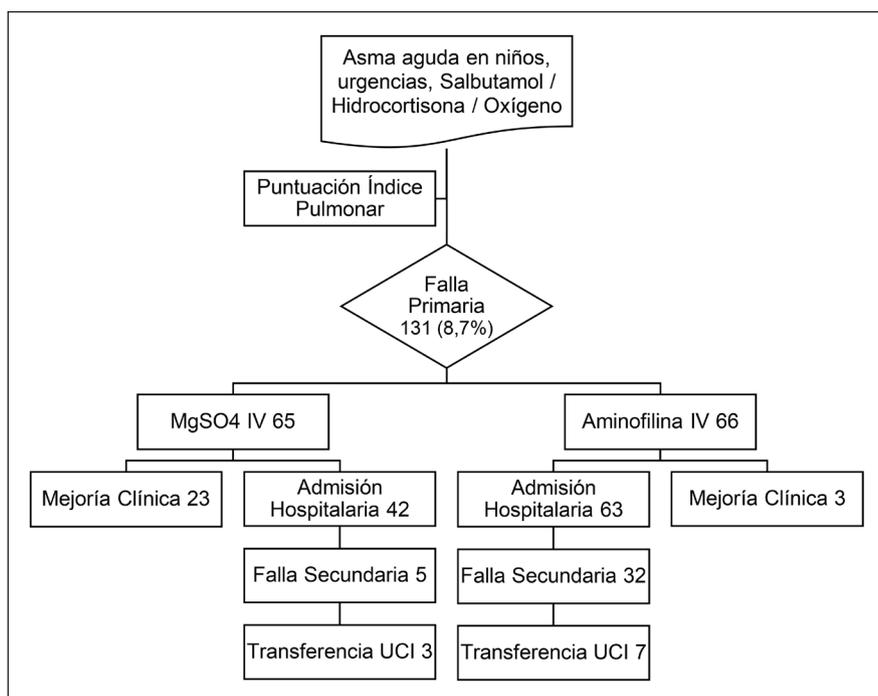


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección y tratamiento de los pacientes

Tabla 1. Características de los pacientes luego de la asignación aleatoria

Variables	Total	Intervención terapéutica		95% IC	P
		MgSO ₄	Aminofilina		
n	131	65	66		
Sexo masculino, n (%)	73 (55,7)	37 (56,9)	36 (54,5)	1,04 (0,8; 1,4)	0,784 [‡]
Mediana edad en años	5 (4;7)	5 (4; 6,5)	5,5 (4; 7)		0,261 [#]
Índice pulmonar, media y DE	13,0 ± 1,3	13,1 ± 1,3	12,9 ± 1,2	0,2 (-0,3; 0,6)	0,410 [†]
Saturación de oxígeno, media y DE	94 ± 2	94 ± 1,3	93 ± 2,6	1,0 (0,1; 1,5)	0,028 [†]

[‡]Chi cuadrado. [#]U de Mann Whitney, prueba no paramétrica para grupos independientes. [†]Student para grupos independientes.

*Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas en domicilio hasta iniciar la atención médica.

Tabla 2. Variables de resultado primario

Terapia segunda línea	Estado clínico basal		Estado clínico 3 h		Variables de resultado primario	
	PIS ₀	SpO ₂ ₀	PIS ₁₈₀ [†]	SpO ₂ ₁₈₀	PIS ₁₈₀ /PIS ₀ [†]	SpO ₂ ₁₈₀ -SpO ₂ ₀
MgSO ₄ (65) (media y DE)	13,1 ± 1,3	93,9 ± 1,3	4,9 ± 2,5	97,2 ± 2,9	0,37 ± 0,16 ^b	3,3 ± 2,5 [#]
Aminofilina (66) (media y DE)	12,9 ± 1,2	93,1 ± 2,6	8,6 ± 2,8	95,2 ± 3,8	0,66 ± 0,19 ^b	2,1 ± 3,4 [#]
Diferencia de medias (95%IC)	0,2 (-0,26; 0,62)	0,8 (0,1; 1,5)	-3,7 (-4,6; 2,8)	2,0 (0,8; 3,2)	-0,29 (-0,35; -0,23)	1,2 (0,2; 2,3)
P [#]	0,410	0,028	0,001	0,001	0,001	0,021

[†]PIS₁₈₀/PIS₀. Cociente entre la puntuación PIS a 180 min entre la puntuación PIS medida en la hora 0. SpO₂: saturación de oxígeno. [#]P < 0,001, Prueba t muestras no independientes para el contraste contra valores en estado basal. *Prueba t de Student muestras independientes para el contraste entre MgSO₄ y Aminofilina.

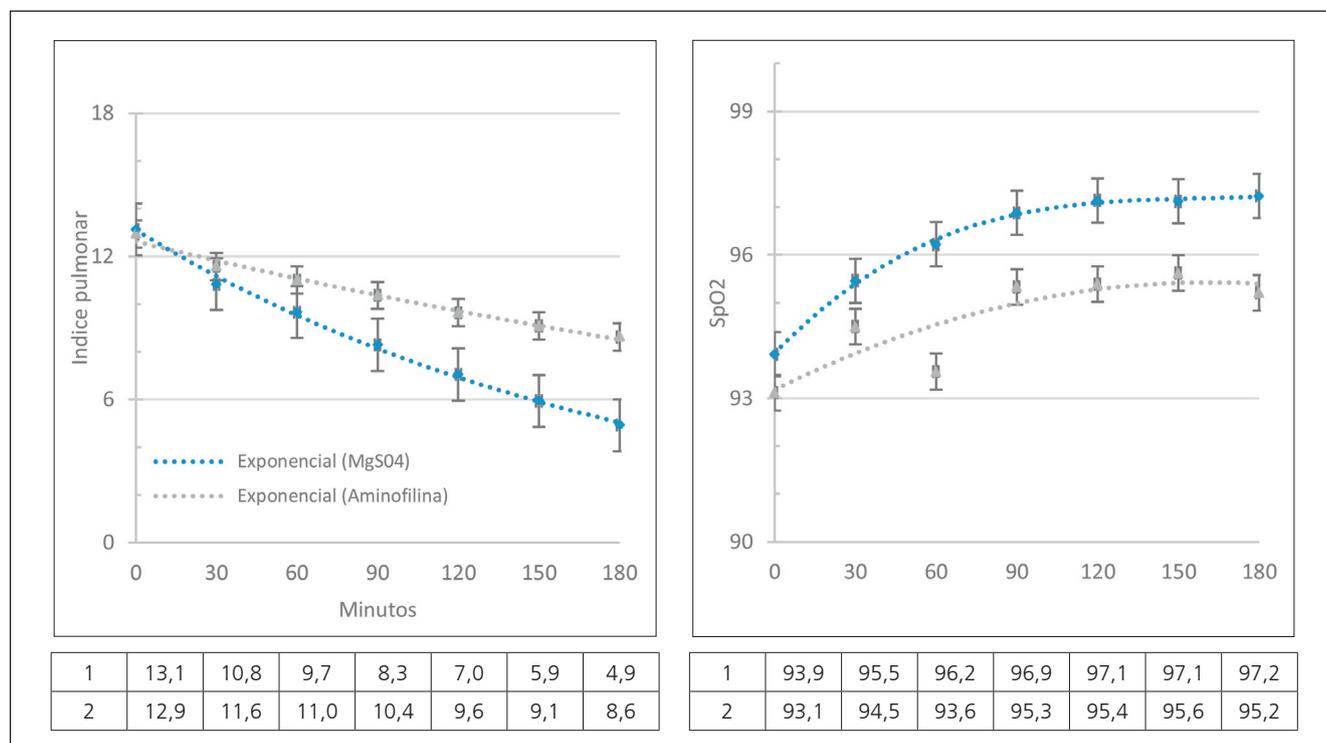


Figura 2. Índice pulmonar (A), saturación de oxígeno (SpO₂) (B) en niños con asma aguda grave, media y error estándar según grupo terapéutico y tiempo en minutos

variaciones porcentuales fueron igualmente altamente significativas (-62,7% ± 16,3; p < 0,001) y desde 12,9 ± 1,2 hasta 8,6 ± 2,8; - 33,9% ± 19,4; p < 0,001).

La mejoría mPIS se asoció con un mayor incremento en la SpO₂ (3,3 ± 2,5 contra 2,1 ± 3,4; diferencia de media e IC95 1,2 (0,2; 2,3); p 0,021] en respuesta a sulfato de magnesio que a aminofilina.

Las variaciones de estos resultados primarios en función del tiempo de evaluación pueden observarse en la figura 2.

La eficacia del MgSO₄ para reducir el mPIS y la

SpO₂ en niños con asma aguda grave fue superior a la de aminofilina en los diferentes puntos de control durante las 3 h.

Objetivos secundarios: Las variables de resultado secundario se presentan en la tabla 3. Se registraron 105 admisiones hospitalarias con puntuación en el mPIS de 7,7 ± 2,8. Este grupo incluyó 42 (64,6 %) de 65 niños tratados con MgSO₄ y 63 (95,5 %) de 66 niños tratados con aminofilina; el riesgo relativo de admisión en niños con asma aguda grave tratados con MgSO₄ fue de 0,68 95 % IC [0,56; 0,82]; p < 0,001.

Tabla 3. Variables de resultados secundarios: Admisión hospitalaria, falla terapéutica e ingreso a UCI

Resultados secundarios	Total	MgSO ₄	Aminofilina	RR (IC95) [†]	P
Admisión hospitalaria					
Sí	105 (80,2)	42 (64,6)	63 (95,5)		
No	26 (19,8)	23 (35,4)	3 (4,5)	0,68 (0,56; 0,82)	0,001
Falla secundaria					
Sí	37 (28,2)	5 (7,7)	32 (48,5)		
No	94 (71,8)	60 (92,3)	34 (51,5)	0,16 (0,07; 0,38)	0,001
Transferencia UCI					
Sí	10 (7,6)	3 (4,6)	7 (10,6)		
No	121 (92,4)	62 (95,4)	59 (89,4)	0,44 (0,12; 1,61)	0,324

Admisión hospitalaria, niños con asma aguda grave, índice pulmonar a 3 h ≥ 4 puntos con una razón $PIS_{180}/PIS_0 > 30$; *falla secundaria*, niños con índice pulmonar ≥ 9 puntos luego de 3 horas de tratamiento con sulfato de magnesio o aminofilina; *admisión a UCI*, niños con asma aguda grave, $SO_2 < 90$. Los datos representan frecuencia absoluta (porcentaje). [†]RR (IC95), Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%).

La falla secundaria definida como persistencia de asma aguda severa con $mPIS \geq 9$ puntos luego de 3 h de tratamiento con MgSO₄ o aminofilina, estuvo presente en 5 (7,7%) de 65 niños tratados con sulfato de magnesio y en 32 (48,5%) de 66 tratados con aminofilina, RR 0,16 95 % IC [0,07; 0,38], $p < 0,001$.

Diez niños (7,63 %) requirieron ingresos a UCI; solo 3 pacientes del grupo MgSO₄ vs. 7 del grupo de aminofilina ($p = 0,3360$).

Solo se registró un evento adverso (taquicardia) correspondiente al grupo de la aminofilina, la misma se observó a los 90 min de iniciada la infusión sin impacto clínico y sin necesidad de discontinuar la administración de la misma.

Discusión

Este estudio aleatorizado abierto demuestra la eficacia de usar MgSO₄ en niños con asma aguda que no respondieron a los medicamentos de primera línea considerados como terapia estándar de atención.

Al comparar los casos de gravedad leve a moderada con los casos más severos las prácticas de atención varían de forma importante, esto pudiera estar condicionado por los conflictos existentes entre las distintas publicaciones para hacer las sugerencias en estos casos¹³.

En el Reino Unido sugieren que la aminofilina debe ser reservada para los casos de mayor gravedad que no han respondido a la máxima dosis de esteroides y broncodilatadores mientras que para el uso del MgSO₄ a pesar que lo consideran como una droga segura su eficacia en la edad pediátrica plantean que no ha sido establecida¹⁴.

Singhi y col comparan la utilidad de adicionar terbutalina, MgSO₄ o aminofilina en aquellos pacientes que responden pobremente a la terapia estándar observando que el grupo del MgSO₄ tuvo mejor respuesta

con cambios en el tiempo mucho más marcados que cuando se usaban las otras dos estrategias¹⁵.

Nuestros resultados son iguales a los reportados por Singhi donde se demuestra que no solo se alcanza en menor tiempo la modificación de la gravedad sino en mucha mayor proporción de pacientes.

Una revisión sistemática del año 2006, sobre la base de 5 estudios, evaluó la utilidad de usar MgSO₄ por vía endovenosa comparado con placebo cuando la estrategia de primera línea no fue suficiente para aliviar la exacerbación, encontrando que su administración fue capaz de reducir la admisión hospitalaria en un 68% (OR 0,32, IC95[0,14-0,74])¹⁶.

Mucho más reciente se encontró que el grupo que usa MgSO₄ tuvo mejoría significativamente mayor tanto de la función pulmonar (SMD 1,94; IC95% 0, 80, 3,08; $p = 0,0008$) como en la reducción del número de hospitalizaciones, estas se redujeron en un 45% (RR 0,55; CI95% 0,31-0,95; $p = 0,03$)¹⁷.

La tasa de hospitalización de nuestra investigación fue alta y era de esperarse si consideramos que eran pacientes refractarios y de gravedad mucho mayor no modificable con la intervención de primera línea, es de resaltar que la tasa de hospitalización del grupo que recibió el MgSO₄ fue significativamente menor.

Las admisiones a UCI fueron relativamente bajas (< 10%) cifras estas relacionados de la misma forma con el reporte de varios estudios¹⁸⁻²⁰.

Torres y col. en un estudio aleatorizado controlado en niños con asma aguda, evaluaron la eficacia de la adición de MgSO₄ a la terapia estándar para prevenir el uso de ventilación mecánica. Al compararlos con la terapia estándar solo el 5% de los que recibieron magnesio requirió soporte ventilatorio vs en el 33 % en del grupo de terapia estándar ($p = 0,001$), concluyendo que su uso durante la primera hora de hospitalización reduce de manera significativa el porcentaje de niños que requirieron soporte ventilatorio²¹.

Nuestros resultados comparten esa observación ya que además de la disminución en la tasa de hospitalización los pacientes que usaron $MgSO_4$ igualmente mejoraron la oxigenación (relacionada con la SpO_2) de forma significativa tanto en la variación en el tiempo como en el porcentaje de pacientes que alcanzaron corrección de la misma.

Un estudio prospectivo observacional y multicéntrico demuestra una alta variabilidad en el tratamiento de los niños con exacerbaciones de mayor gravedad con respecto a la selección de estos agentes de segunda línea, en el 52 % se utilizó solo uno, en el 32% la combinación de dos y el 16 % la combinación de los tres, una razón importante para la consideración de la administración endovenosa estaba relacionada con la baja SpO_2 al momento de la evaluación inicial²².

Este último estudio indica que no hay evidencia para un enfoque óptimo y en la actualidad ninguno de los lineamientos ampliamente utilizados ofrece orientación para la práctica en términos de combinaciones y secuencias de administración de estos agentes. El orden comúnmente encontrado para estos agentes fue primero salbutamol endovenoso, luego el $MgSO_4$ y por último la aminofilina²².

En la última parte de nuestro estudio, analizamos la evolución de los pacientes que a los 180 min no alcanzaron modificar su mPIS y debieron necesitar de otra opción terapéutica, el resultado de este análisis sugiere lo señalado por Morris y col ya que observamos que en los pacientes que habiendo usado inicialmente la aminofilina tuvieron mucho más necesidad de usar el $MgSO_4$ en comparación a aquellos recibieron inicialmente el $MgSO_4$ y se les adicionó la aminofilina, tanto la gravedad en términos de cambios en mPIS como el porcentaje de niños que mejoraron fue mucho mayor cuando se le adicionó el $MgSO_4$ ratificando la combinación y secuencia descrita²².

La utilización del $MgSO_4$ es segura reportándose eventos adversos menores y poco frecuentes²³. En el meta análisis de Cheuk y col., al comparar su uso con placebo no identificó la presencia de eventos adversos alguno concluyendo que su uso no solo es beneficioso

en reducir el riesgo de hospitalizaciones, sino que además es una droga de uso seguro en las salas de emergencia²⁴.

No pudiera citarse como una limitación al estudio la falta de placebo ya que en este grupo de pacientes con enfermedad severa no sería ético la utilización del mismo, quizás la mayor limitación pudiera estar el no haber sido multicéntrico con lo cual se puede aumentar el tamaño de la muestra sin embargo consideramos que el tamaño ha sido suficiente para hacer las sugerencias en la población estudiada.

En conclusión, la administración de una dosis única endovenosa de $MgSO_4$ luego de la primera hora en los pacientes con asma aguda que no responden a la terapia inicial, demostró mejorar de forma significativa el mPIS, la SpO_2 con una disminución importante del ingreso hospitalario por lo que se considera mucho más eficaz y segura que el uso de la aminofilina.

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

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma-GINA. 2020. [última visita 22 de septiembre de 2020]. Disponible desde: <http://www.ginasthma.org/gina-report-globalstrategyfor-asthma-management-and-prevention/>
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:59-99.
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, et al. Asthma exacerbations: origin, effect and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1165-74.
- Levy ML, Thomas M, Small I, Pearce L, Pinnock H, Stephenson P. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Prim Care Respir J.* 2009; 18 Suppl 1:S1-16.
- O'Connor MG, Saville BR, Hartert TV, Arnold DH. Treatment variability of asthma exacerbations in a pediatric emergency department using a severity-based management protocol. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53:1288-90.
- Grover S, Jindal A, Bansal A, Singhi S. Acute bronchial asthma. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 1388-95.
- Rogers L, Reibman J. Pharmacologic approaches to life-threatening asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 397-408.
- Biagini Myers JM, Simmons JM, Kercsmar CM, et al. Heterogeneity in

- asthma care in a statewide collaborative: the Ohio Pediatric Asthma Repository. *Pediatrics*. 2015; 135:271-9.
9. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD010909.
 10. Albuali WH. The use of intravenous and inhaled magnesium sulphate in management of children with bronchial asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27:1809-15.
 11. Lyttle MD, O'Sullivan R, Doull I, Hartshorn S, Morris I, Powell CV, PERUKI. Variation in treatment of acute childhood wheeze in emergency departments of the United Kingdom and Ireland: an international survey of clinician practice. *Arch Dis Child*. 2015; 100:121-5.
 12. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:355-9.
 13. Babl FE, Sheriff N, Borland M, et al. Paediatric acute asthma management in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *Arch Dis Child* 2008; 93:307-12.
 14. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, revisada junio 2019 .<http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>
 15. Singhi S, Grover S, Bansal A, Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr*. 2014; 103:1301-6.
 16. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 29;4(4):CD011050.
 17. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34:390-5.
 18. Boeschoten SA, Buysse CMP, Merkus PJFM, et al; SKIC Dutch collaborative PICU research network. Children with severe acute asthma admitted to Dutch PICUs: A changing landscape. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53:857-65.
 19. Ibiebele I, Algert CS, Bowen JR, Roberts CL. Pediatric admissions that include intensive care: a population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:264.
 20. Carroll CL, Uygungil B, Zucker AR, Schramm CM. Identifying an at-risk population of children with recurrent near-fatal asthma exacerbations. *J Asthma*. 2010; 47:460-4.
 21. Torres S, Sticco N, Bosch J, et al. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110:291-6.
 22. Morris I, Lyttle MD, O'Sullivan R, Sargent N, Doull IJ, Powell CV; PERUKI network. Which intravenous bronchodilators are being administered to children presenting with acute severe wheeze in the UK and Ireland? *Thorax*. 2015; 70:88-91.
 23. Davalos Bichara M, Goldman RD. Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician*. 2009;55(9):887-9.
 24. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SLA meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:74-7.

Caracterización de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Infantil y su transición a etapa adulta

Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: patients features and their transition into adulthood

Paula Valenzuela^a, Mabel Ladino^{b,c}, Nelson Vargas^c

^aUnidad de Emergencia Infantil, Hospital Félix Bulnes. Santiago, Chile

^bUnidad de Reumatología Pediátrica, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile

^cDepartamento de Pediatría, Universidad de Chile. Santiago Chile

Recibido: 30 de enero de 2020; Aceptado: 9 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Hasta la fecha hay escasa información del lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico en América latina. La mayoría de los estudios provienen de Europa, lo que no siempre representa la realidad de nuestros pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Aporta nuevos datos de los pacientes con lupus pediátrico chilenos, en relación a la clínica, tratamiento y pronóstico. Además, muestra cómo se está realizando el proceso de transición a la etapa adulta en un Hospital Chileno.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multisistémica de difícil diagnóstico. Existen escasos trabajos que describan su evolución en población pediátrica sudamericana. **Objetivo:** describir características clínicas, laboratorio, tratamiento y evolución de pacientes con LES de inicio infantil y su transición a la etapa adulta. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados con LES en una Unidad de reumatología infantil de un hospital de Santiago de Chile entre los años 2001 y 2017. Se registraron datos epidemiológicos, clínicos, laboratorio, tratamiento recibido, evolución, complicaciones y hospitalizaciones. Se consideró LES grave los casos con compromiso renal o del sistema nervioso central. Se realizó análisis descriptivo de los datos. **Resultados:** Se estudiaron 31 pacientes con más de 6 meses de evolución de la enfermedad, con relación mujer/hombre de 5,2/1. La mediana de edad al diagnóstico fue 12,5 años. En el 94% de los casos el retraso del diagnóstico fue menor a 6 meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: artritis (87%), compromiso cutáneo (58%) y renal (58%). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: anticuerpos antinucleares positivos (100%), anticuerpos anti-DNAs positivos (74%) e hipocomplementemia (71%). Los corticoesteroides, hidroxicloloroquina y micofenolato fueron los

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico de Inicio Infantil;
Lupus Eritematoso; Transición;
Anticuerpos antiDNA
Hipocomplementemia

Correspondencia:
Paula Valenzuela
pvalenzuelasch@gmail.com

fármacos mayormente utilizados. No hubo mortalidad en este grupo. Durante la etapa pediátrica el 97% de los pacientes tuvo “controles suficientes” y en edad adulta el 59%. La transición se realizó en forma programada en la mayoría de los casos. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio fueron similares a otras publicaciones. Este es uno de los pocos trabajos que describen el LES en población pediátrica chilena y que además evalúa la transición a etapa adulta.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune, multisystemic, chronic disease that is difficult to diagnose. Few studies describe its features in the South American pediatric population. **Objective:** to describe clinical and laboratory features, course, and treatment of childhood-onset SLE patients and their transition into adulthood. **Patients and Method:** Retrospective study of patients diagnosed with SLE in a Children's Rheumatology Unit of a hospital in Santiago de Chile between 2001 and 2017. Epidemiological, clinical, laboratory, treatment received, evolution, complications and hospitalizations data were registered. It was considered severe SLE the cases with renal or central nervous system involvement. **Results:** 31 patients were studied, all with the disease longer than 6 months. The female/male ratio was 5.2/1. The median age of presentation was 12.5 years. In 94% of cases, the diagnostic delay was less than 6 months. The most frequent clinical characteristics were arthritis (87%), skin lesions (58%), and renal involvement (58%). The most frequent laboratory findings were positive antinuclear antibodies (100%), positive anti-dsDNA antibodies (74%), and hypocomplementemia (71%). Corticosteroids, hydroxychloroquine, and mycophenolate were the most commonly used drugs. There was no mortality in this group. 97% of patients had “satisfactory check-ups” during pediatric care and 59% in the adult one. The transition was scheduled in most cases. **Conclusions:** The results of this study were similar to other publications and is one of the few studies describing SLE in the Chilean pediatric population. In addition, it describes the transition into adulthood.

Keywords:

Childhood-onset
Systemic Lupus
Erythematosus;
Lupus Erythematosus;
Transition;
AntiDNA Antibodies
Hypocomplementemia

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica de evolución crónica, que cursa con períodos de remisión y exacerbación. La edad de presentación más frecuente es en la etapa puberal siendo escaso el diagnóstico en menores de 5 años.

El 20% a 30% del total de los LES se inician en la primera o segunda década de la vida¹.

El LES de inicio pediátrico tiene una prevalencia estimada de 19,89 /100 000 en menores de 18 años y una incidencia de 0,54/100 000 al año en menores de 14 años^{2,3}. En una serie chilena la edad promedio de diagnóstico fue 11,7 años (rango 7 a 16 años) y un estudio reciente en Canadá mostró que la edad media de diagnóstico fue de 14,1 años⁴. Cuando esta enfermedad se presenta en menores de 5 años se debe sospechar un LES de causa monogénica o en asociación a una inmunodeficiencia primaria que se manifiesta como enfermedad autoinmune⁵. Sólo en el 10% de los casos existen antecedentes familiares de LES⁶.

La presentación clínica es muy diversa, desde una enfermedad leve caracterizada por exantema y artritis, a una forma grave con riesgo vital en que se afectan uno o múltiples órganos. El LES se caracteriza por evo-

lucionar con brotes y períodos de remisión e incluso en muchos pacientes los síntomas intermitentes pueden preceder al diagnóstico por meses o años. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran: *síntomas* constitucionales 82% (fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso), mucocutáneas 82%, hematológicas 72%, articulares 67%, renales 51%, respiratorias 41%, cardiovasculares 28% y neurológicas 21%. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en más del 92% de los pacientes pediátricos⁶.

Debido a que no existe un síntoma o hallazgo específico para hacer el diagnóstico de la enfermedad, en 1982 el ACR (American College of Rheumatology) estableció criterios para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de LES, en los cuales deben estar presentes al menos cuatro criterios de once. El 2012 se crearon los SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), que aumentan los criterios a 17 y establece el diagnóstico cuando cuatro o más están presentes, además, agrega que la existencia de nefropatía lúpica más un criterio inmunológico (ANA o Anti-DNAs) son suficientes para el diagnóstico. Recientemente, el 2019 se crearon los nuevos criterios EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology), que requieren tener ANA positivo ($\geq 1/80$) como criterio obligatorio

asociado a un score mayor o igual a 10, obtenido según puntaje de gravedad en 7 grupos de manifestaciones clínicas y 3 inmunológicos, se presenta tabla comparativa de los 3 criterios (tabla 1). Los Criterios ACR tienen una sensibilidad de 82,8% y una especificidad de 93,4%, los SLICC tienen una sensibilidad 96,7% y especificidad de 83,7%, comparado con los EULAR/ACR que tienen una sensibilidad de 96,1% y especificidad de 93,4%⁷.

El tratamiento no farmacológico comprende medidas como la educación del paciente y su familia, protección contra los rayos ultravioletas, prevención y tratamiento de infecciones, así como también detección de enfermedad cardiovascular y tratamiento de otras complicaciones. El tratamiento farmacológico, incluye corticoides sistémicos, inmunosupresores y, en el último tiempo, terapias biológicas.

El objetivo de este estudio fue describir características demográficas, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, terapia utilizada y cuidados en la transición a reumatología adulto en pacientes con LES de inicio pediátrico.

Pacientes y Método

El estudio abarcó a todos los pacientes diagnosticados con LES en la Unidad de Reumatología Infantil del Hospital San Juan de Dios entre enero del 2001 y diciembre 2017. Incluyendo aquellos que pasaron a etapa adulta. El Hospital San Juan de Dios es un establecimiento de salud de alta complejidad que tiene a una población pediátrica asignada de 245 594 individuos.

Tabla 1. Comparación Criterios Diagnósticos ACR, SLICC y EULAR/ACR

Criterio	ACR*	SLICC**	EULAR/ACR***
Fiebre			+
Rash Malar	+	+	+
Rash discoide	+	+	+
Fotosensibilidad	+		
Ulceras orales/nasales	+	+	+
Alopecia		+	+
Sinovitis	+	+	+
Serositis	+	+	
Pleuritis			+
Pericarditis			+
Nefropatía	+	+	
Proteinuria (> 0,5g/24h)			+
Glomerulonefritis			+
Neurolupus	+	+	
Delirium			+
Psicosis			+
Convulsiones			+
Anemia		+	+
Leucopenia (< 4.000) o Linfopenia (< 1.000)		+	+
Trombopenia		+	+
ANA positivo	+	+	+
DNA positivo		+	+
SM positivo		+	+
Ac. antifosfolipidos		+	+
Hipocomplementemia		+	+
Coombs positivo		+	
Alteraciones Inmunológicas (anti DNA, anti SM o AAF****)	+		
Alteraciones Hematológicas (Anemia Hemolítica, Linfopenia < 1.500, Leucopenia < 4.000 o Trombopenia < 100.000)	+		

*ACR: American College of Rheumatology, 1982. **SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012. ***EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology, 2019. ****AAF: Anticuerpos Antifosfolipidos.

El estudio incluyó a todos los pacientes diagnosticados según los criterios ACR y los casos posteriores al año 2012 fueron catalogados según los criterios SLICC.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, de donde se obtuvo datos epidemiológicos, clínicos, laboratorio, tratamiento recibido, evolución, complicaciones y hospitalizaciones. Se consideró LES grave los casos con compromiso renal o del sistema nervioso central (SNC).

Para la evaluación de la adherencia en el seguimiento, se consideró arbitrariamente, un máximo de una inasistencia en cuatro citas como “controles suficientes”. Para evaluar la evolución de la patología se definió como “inactividad” la desaparición de las manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas por el médico tratante.

Resultados

Se revisó la ficha clínica de un total de 31 pacientes, donde se evaluaron 89 parámetros, de los cuales solo 3 de ellos tenían menos de 30 registros, por lo que la confiabilidad de los datos se consideró adecuada. Además, todos tenían más de 6 meses de evolución y registro. El seguimiento superó en todos los casos los 12 meses.

Considerando que nuestro hospital tiene una población asignada de 245 594 menores de 15 años, se puede estimar una prevalencia 12,6 casos por 100 000, una incidencia estimada de 0,74 casos por 100 000 menores de 15 años. Se observó un mayor número de pacientes del sexo femenino (83,9%), con una relación mujer/hombre de 5,2/1.

La mediana de inicio en hombres fue de 14,1 años y en mujeres de 12,4 años, con una mediana general de 12,5 años. El rango de edad fue de 4,5 a 15,8 años. El seguimiento tuvo una mediana de 6,6 años, mínimo de 1,2 años y máximo 9,8 años. Cabe destacar que en el paciente que inició la enfermedad antes de los 5 años se realizó estudio genético Whole Exome para descartar inmunodeficiencia primaria cuyo resultado fue negativo.

El lapso entre el inicio de las manifestaciones y la confirmación diagnóstica fue menor a 6 meses en 29/31 (94%) pacientes, con un rango de latencia de 0,75 a 10 meses y una mediana de 2 meses.

Las manifestaciones clínicas que llevaron a la sospecha diagnóstica de LES fueron: artritis 39%, síntomas constitucionales (baja de peso, compromiso del estado general o fiebre) 19%, manifestaciones nefrológicas 16%, manifestaciones dermatológicas 13%, manifestaciones hematológicas 6%, manifestaciones neurológicas 3% e infecciones 3%.

Con relación a la presencia de criterios clínicos ACR, se observaron con mayor frecuencia sinovitis en el 87%, rash malar 58% y nefropatía 58%.

Los resultados de laboratorio general mostraron linfopenia o leucopenia en el 65%, anemia hemolítica 45%, trombocitopenia 19%, Velocidad de Hemosedimentación (VHS) mayor a 40 mm/h (VN < 20mm/h) 68% y Proteína C Reactiva (PCR) promedio 22 mg/l (valor normal: <5 mg/l) y test de Coombs Positivo 42%.

Con respecto a laboratorio inmunológico destacaron: ANA Positivo 100% y anti-DNAs Positivo 74,2%. El Anticoagulante Lúpico fue positivo en 3/19 (16%), AntiCardiolipinas Positivo 15/27 (56%) y Beta-2-microglobulina positiva 2/10 (20% de los pacientes en que fue realizado) (tabla 2).

Al analizar los criterios ACR y SLICC en nuestros pacientes se obtuvo un promedio de 5,9 criterios positivos y 8,7 respectivamente.

El 58% (18/31) de los pacientes tenían indicación de biopsia renal por alteraciones nefrológicas, en 3 casos no se pudo realizar biopsia por las siguientes razones: dificultad técnica por obesidad mórbida, recuperación rápida del compromiso renal previo a la biopsia y convulsiones previo a la realización del procedimiento. Se realizó biopsia renal en 15 pacientes, cuyas alteraciones clínicas fueron: 8 pacientes con síndrome nefrótico, 4 con proteinuria en rango no nefrótico, 2 pacientes con insuficiencia renal y 1 paciente con microhematuria

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y de laboratorio más frecuentes en 31 casos de LES Infantil al momento del diagnóstico

	n de pacientes	Porcentaje
<i>Clínico</i>		
Sinovitis	27	87%
Nefropatía	18	58%
Rash Malar	18	58%
Serositis	10	35%
Úlceras orales	9	32%
<i>Laboratorio general</i>		
VHS > 40	21	68%
Linfopenia o leucopenia	20	65%
Anemia Hemolítica	14	45%
Coombs positivo	13	42%
Trombopenia	6	19%
PCR > 40	5	16%
<i>Laboratorio inmunológico</i>		
ANA positivo	31	100%
Anti DNA positivo	23	74%
Hipocomplementemia	22	71%
Anticuerpos anti Sm	15	68%
Anticuerpos antifosfolipidos	17	56%

VHS: Velocidad de Hemosedimentación, PCR: Proteína C Reactiva, ANA: Anticuerpos Antinucleares.

persistente. Los resultados de las biopsias fueron: glomerulonefritis tipo IV proliferativa difusa 9/15 (60%), tipo II mesangial 4/15 (26,6%), tipo III focal y segmentaria 1/15 (6,6%) y no clasificable por no tener glomérulos en la muestra en 1/15 (6,6%).

Los tratamientos de los pacientes fueron: prednisona en el 100%, hidroxicloroquina 100%, micofenolato 23/31 (74%) y pulsos de metilprednisolona en 15/31 (48%), entre los más utilizados. Destaca que se requirió terapia biológica (Anti CD20) en 5/31 (16%) de los pacientes. Entre los pacientes que requirieron terapia biológica las indicaciones fueron por nefropatía lúpica en 4 casos y compromiso SNC en 1 (figura 1).

Al evaluar la actividad de la enfermedad a los 6 meses de tratamiento, 21/31 (67,7%) pacientes estaban con lupus inactivo.

Entre las complicaciones más comunes destacaron: infecciosas en 6 pacientes, neurológicas en 4 pacientes (2 con síndrome convulsivo y 2 con accidente cerebrovascular) y renales en 3, donde 2 de ellos requirieron terapia de reemplazo renal.

El 22/31 (71%) de los pacientes requirió hospitalizaciones en la etapa pediátrica, aproximadamente el 50 % de ellas fueron para administración de tratamiento y realización de procedimientos por LES (Ej. biopsia renal). En los pacientes transferidos a servicio reumatología adulto, las principales causas de hospitalizaciones fueron secundarias a las complicaciones de la enfermedad en un 93%. No se observó mortalidad en el grupo estudiado.

Con relación al proceso de transición, a la fecha del estudio 17 pacientes ya se habían trasladado al Servicio de Reumatología Adulto. En un solo caso no se pudo llevar a cabo dicha preparación, debido a que la paciente debió ser hospitalizada de urgencia en servicio adultos. En los demás se realizó su traslado a adultos en forma programada mediante las siguientes medidas: a partir los 13 años se otorga atención al paciente en compañía y sin compañía de los padres en cada control, se consulta por factores de riesgo psicosocial y se entrega Resumen de Historia Clínica con copia que se adjunta en la ficha. Además, se cuenta con una enfermera que colabora en la transferencia del paciente al servicio adulto y con el apoyo de un equipo de psicología que colabora en la realización de una transición planificada. En el año 2016 se formó la Unidad de Adolescencia en el hospital, fecha desde la cual los pacientes también son derivados a esa unidad para lograr una buena transición previo traslado a Servicio de Reumatología Adultos.

En relación a la adherencia a tratamiento, durante la etapa pediátrica 30/31 (97%) pacientes cumplían criterios de controles suficientes. De los 17 pacientes transferidos desde pediatría a reumatología adultos, 10 tenían controles suficientes (59%) y 4 abandonaron controles (figura 2). En relación a la frecuencia de los controles, en reumatología pediátrica el promedio de controles fue 1 control cada 2 meses (rango entre 1 y 5 meses) y en adultos 1 control cada 6 meses (rango entre 3 y 16 meses).

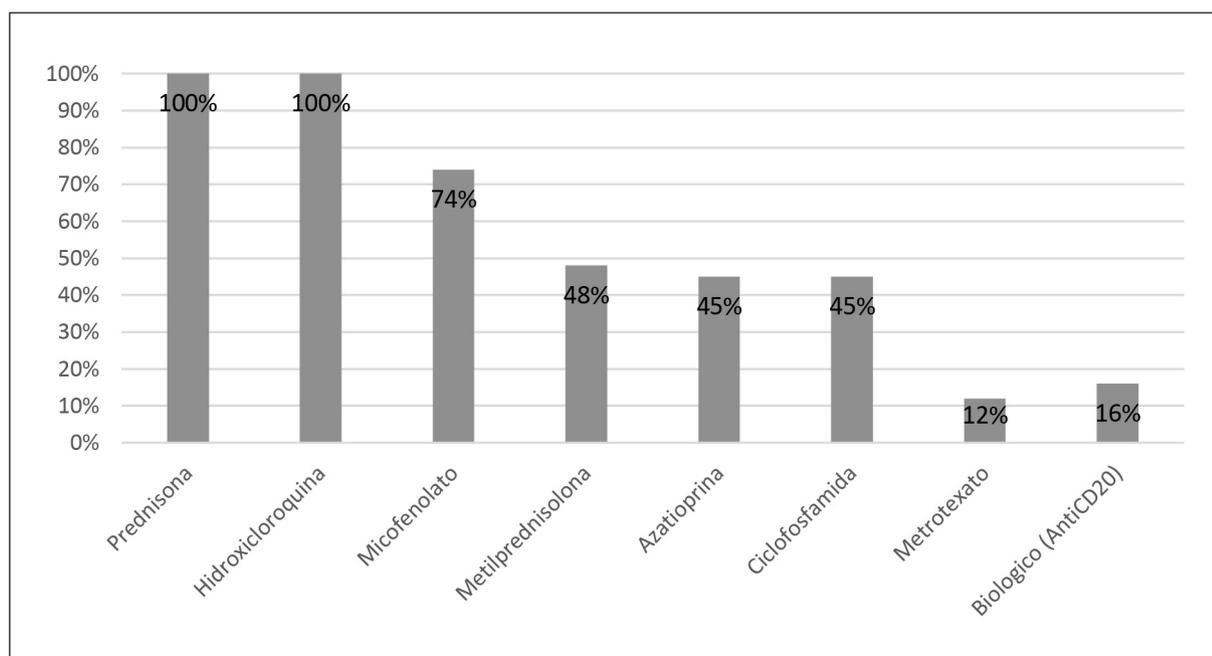


Figura 1. Terapia Farmacológica.

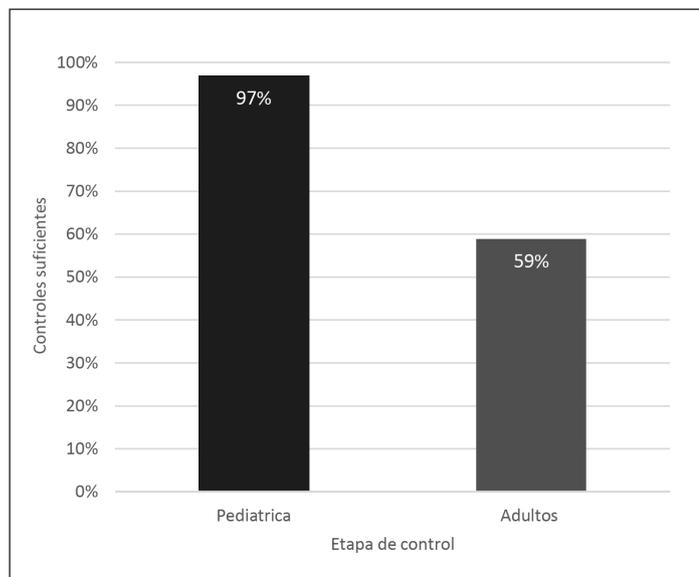


Figura 2. Comparación adherencia a controles en etapa pediátrica y adulta.

Discusión

Este es uno de los primeros estudios que describe a pacientes con LES de inicio pediátrico y su transición a la etapa adulta en población chilena.

Al analizar los datos demográficos se observa que la relación mujer/hombre (M/H) es 5,2/1, menor a la descrita en adultos, en quienes la relación es 9/1 según estudios norteamericanos y 7,9/1 en un estudio colombiano^{8,9}. En un estudio pediátrico italiano se muestra que a medida que aumenta la edad de diagnóstico de los pacientes, aumenta la relación M/H: en pacientes postpuberales la relación es 6,3/1 y en los pacientes prepuberales esta disminuye a 1,2/1, similar a lo encontrado en nuestra casuística¹⁰.

En relación a la demora del diagnóstico nuestros datos muestran menor tiempo de latencia comparado a lo encontrado por Pluchinotta et al. que describe 6,3 y 6,7 meses según el grupo etario¹¹.

Con respecto a la clínica al debut del cuadro, la artritis fue la manifestación más frecuente, seguido de rash malar y nefropatía, lo que coincide con un estudio realizado en población pediátrica que muestra compromiso musculoesquelético en un 75,9%, mucocutáneo 65,5% y renal 58,6%¹⁰.

Otro estudio realizado en Portugal con 204 pacientes con LES, de los cuales 19% era de inicio pediátrico y 81% LES de inicio adulto, comparó las manifestaciones clínicas entre ambos grupos. En los pacientes con LES juvenil las manifestaciones más frecuentes fueron: rash malar (78,9%), úlceras orales (45,5%) y nefritis (50%). En cambio en el grupo de inicio adulto la artritis fue la más prevalente (90%). Además, este estudio mostró

que los pacientes con LES de inicio juvenil tenían una presentación clínica más agresiva que los adultos. La frecuencia de manifestaciones clínicas descritas en el grupo pediátrico fue similar a la encontrada en nuestro estudio, sin embargo, la artritis fue más frecuente en nuestro grupo. Cabe destacar que a menor edad el compromiso renal es más frecuente, lo que se ha relacionado a un peor pronóstico¹¹.

En relación a los exámenes de laboratorio, destaca que la PCR no se eleva en gran magnitud en los pacientes con LES, a diferencia de la VHS que se eleva en mayor proporción. El aumento de VHS se asocia a la actividad del LES y una mayor elevación de la PCR debe hacer sospechar una infección sobregada.

Con respecto al laboratorio inmunológico, Fonseca et al. encontró ANA positivo 100%, Anti-DNAs positivo 92,6%, similar a lo descrito en nuestro estudio. Sin embargo, el anti-Sm positivo solo alcanzó el 16%, a diferencia de nuestro estudio que mostró un 68% (15/22). Además, en su grupo no se describe la hipocomplementemia, probablemente debido a que se basaron solo en los criterios diagnósticos de ACR que no incluyen este parámetro y sí están incluidas en los criterios SLICC¹¹.

En relación a los criterios ACR y SLICC la mayoría de nuestros pacientes cumplían 3 o más criterios SLICC positivos por sobre los ACR. Lo anterior apoya lo expuesto por Petri con respecto a la mayor sensibilidad de los Criterios SLICC, lo que podría disminuir la demora del diagnóstico e iniciar un tratamiento más precoz⁷. Falta experiencia en la aplicación de los nuevos criterios EULAR/ACR en nuestros pacientes dado que son muy recientes.

En nuestro estudio el resultado de las biopsias renales fue principalmente Glomerulo Nefritis tipo IV (60%), similar a lo descrito por Espinoza et al. que mostraron predominio de Glomerulo Nefritis tipo IV en el 72% de pacientes adultos, según la clasificación ISN/RPS 2003¹².

En relación al tratamiento estos fueron muy variados y dependieron principalmente de la clínica del paciente, por lo cual no se puede realizar conclusiones en relación a ello.

Dos tercios de los pacientes estaban con LES inactivo a los 6 meses de diagnóstico, lo que permitió suspender o disminuir los corticosteroides, aminorando así sus importantes efectos adversos.

No hubo mortalidad en este grupo, lo que podría ser explicado por: un mayor índice de sospecha de patología reumatológica debido a que se ha incluido en el programa de formación de pediatras lo que lleva a una derivación más oportuna y eficaz; el acceso a mejores y nuevos fármacos; y el ingreso al programa estatal GES (Garantías Explícitas en Salud) en el año 2013.

Con respecto a la transición, la adherencia a tratamiento fue mejor en la unidad pediátrica lo que puede estar favorecido por que existe un menor número de pacientes reumatológicos pediátricos lo que posibilita una mayor frecuencia de controles, y habría una mayor cercanía con el paciente. Además, el reumatólogo pediatra es siempre el mismo, a diferencia de la unidad adulta que debe atender a una mayor cantidad de pacientes, y por ende, con una menor frecuencia de controles y a menudo, los pacientes pueden ser evaluados por diferentes reumatólogos en cada cita¹³.

Existe evidencia de la necesidad de un proceso de transición, fundamentada en los mejores resultados de los pacientes cuando este proceso es considerado en las políticas de salud del país¹⁴.

Expertos recomiendan establecer una política escrita de transición con un documento que esté disponible tanto para el equipo pediátrico como para el de adulto, además, se sugiere nominar a una persona responsable de las estrategias de coordinación de la transición, con frecuencia una enfermera¹⁵. Estas recomendaciones se llevan a cabo en nuestra unidad.

En conclusión, los resultados de este estudio fueron similares a otras publicaciones. La importancia de este trabajo es ser uno de los primeros que describe el LES

en población pediátrica chilena y que además evalúa la transición a etapa adulta.

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

- Singsen BH. Rheumatic diseases of childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(3):581-99.
- Shiff N, Lix L, Joseph L, Duffy C, Tucker L, Svenson L. The prevalence of systemic autoimmune rheumatic disease in Canadian pediatric populations: administrative database estimates. *Rheumatol Int*. 2015;35:569-73.
- Concannon A, Rudge S, Yan J, Reed P. The incidence, diagnostic clinical manifestations and severity of juvenile systemic lupus erythematosus in New Zealand Maori and Pacific Island children: The Starship experience (2000-2010). *Lupus* 2013;22:1-6.
- Riveros J, De la Puente L, Ladino M, Carvallo A. Lupus Eritematoso Sistémico en Niños en su Transición a Adultos: Experiencia Basada en 17 casos. *Rev Chil Reumatol*. 2013; 29(4):232-41.
- Alperin J, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol* 2018;9:2496.
- Caggiani M. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. *Archi Pediatr Urug*. 2015;86(4): 273-83.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
- Jarukitsopa S, Hoganson D, Crowson C, et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. *Arthritis Care Res*. (Hoboken) 2015;67(6):817-28.
- Fernandez D, Bernal S, Rincón D, Gutierrez J, Rosseli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Lupus* 2019;28(10):1273-8.
- Pluchinotta F, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian Z. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007;16:550-5.
- Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: A comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin*. 2018;14(3):160-3.
- Espinoza G, Calcina N, Mamani Y, et al. Características clínico-epidemiológicas de la nefritis lúpica en pacientes con lupus en el Complejo Hospitalario Viedma, gestión 2010-2015. *Rev Cient Cienc Med*. 2015;18(2):5-9.
- Tattersall R, McDonagh JE. Transition: a rheumatology perspective. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71(6):315-9.
- McDonald J. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child* 2007;92:802-7.
- Telfair J, Alexander L, Loosier P, Alleman-Velez P, Simmons J. Providers' perspectives and beliefs regarding transition to adult care for adolescents with sickle cell disease. *J Health Care Poor Underserved* 2004;15(3):443-61.

Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2

Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2

Patricia Verdugo^{a,c}, Patricia Álvarez^{b,c}, Patricia Aroca^b, Vicente Montes^d, Cecilia Poli^e, Lorena Tapia^c, Fernanda Cofré^g, Verónica Soto^{a,c}, Jorge Mackenney^c, Cristian Carvajal^f, Valeria Acevedo^{b,c}

^aServicio de Onco-Hematología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^bServicio de Cardiología y Cardiocirugía, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^cDepartamento de Pediatría, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^dAlumno de Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^eUnidad de Inmunología-Reumatología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^fUnidad de Infectología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^gUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

Recibido: 13 de septiembre de 2020; Aceptado: 9 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El MIS-C es una respuesta inmunológica tardía gatillada por la interacción del virus SARS-CoV-2 con el huésped. Se manifiesta como un estado hiperinflamatorio secundario a una tormenta de citoquinas, reflejada en una marcada elevación de los biomarcadores sanguíneos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Serie de pacientes pediátricos con MIS-C en los cuales se estudió el rol de los biomarcadores en la identificación de aquellos pacientes que evolucionarán a formas clínicas más severas y, requerirán de una derivación oportuna y terapia específica.

Resumen

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (MIS-C) se caracteriza por un estado hiperinflamatorio producto de una tormenta de citoquinas, evidenciado en alteraciones del laboratorio hematológico y proteínas de fase aguda. **Objetivo:** Describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes hospitalizados por MIS-C e identificar marcadores predictores de gravedad. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de 32 pacientes. El grupo se dividió en crítico y no crítico según presentación clínica y tipo de terapia utilizada. En ellos se estudiaron aspectos clínicos y de laboratorio que incluyeron hemograma completo, pruebas de coagulación y biomarcadores.

Palabras clave:

MIS-C;
SARS-COV-2;
Parámetros
Hematológicos;
Inflamación;
Enfermedad de
Kawasaki

Correspondencia:
Dra. Patricia Verdugo
pverdugo33@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):382-388. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.3316

Resultados: 18/32 hombres, mediana de edad 6,8 años. Las manifestaciones más frecuentes fueron cardiovasculares (84,3%), digestivas (84%) y mucocutáneas (59%). El grupo de los críticos incluyó 15 pacientes, 12 hombres con mediana de edad de 8,9 años y los no críticos 17 pacientes; 6 hombres, con mediana de edad de 5,4 años. Los parámetros de laboratorio al ingreso en el grupo global mostraron aumento de la proteína C reactiva, dímero-D, leucocitos, neutrófilos, ferritina y fibrinógeno. La albúmina y la natremia en cambio se encontraban disminuidas. El grupo crítico se caracterizó por tener al ingreso: trombocitopenia, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina y elevación de la ferritina. Al deterioro hubo acentuación de la trombocitopenia, ascenso mayor de la proteína C reactiva junto a elevación de los neutrófilos. **Conclusión:** El hemograma, la proteína C reactiva y la albuminemia al ingreso resultaron ser de alto valor en la identificación de pacientes con riesgo de agravamiento clínico.

Abstract

The multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 (MIS-C) is characterized by a hyperinflammatory state resulting from a cytokine storm, evidenced by alterations in laboratory blood testing and acute-phase proteins. Objective: to describe the clinical and laboratory characteristics of patients hospitalized due to MIS-C and identify predictive markers of severity. **Patients and Method:** Retrospective study of 32 patients. The group was divided into critical and non-critical according to clinical presentation and therapy used. Clinical and laboratory aspects were studied, including complete blood count, coagulation tests, and biomarkers. **Results:** 18/32 were males, with a median age of 6.8 years. The most frequent manifestations were cardiovascular (84.3%), digestive (84%), and mucocutaneous (59%). The group of critical patients included 15 patients, 12 were males with a median age of 8.9 years, and the non-critical group included 17 patients, 6 were males with a median age of 5.4 years. The laboratory parameters at the admission in the global group showed increased C-reactive protein, D-dimer, leukocytes, neutrophils, ferritin, and fibrinogen. In contrast, albumin and blood sodium levels were decreased. At admission, the critical group was characterized by presenting thrombocytopenia, hypoalbuminemia, prolonged prothrombin time, and elevated ferritin. At the time of deterioration, there was an intensification of thrombocytopenia, increased C-reactive protein together with increased neutrophils level. **Conclusion:** The blood count, C-reactive protein, and albuminemia at admission proved to be significantly important in the identification of patients at risk of clinical deterioration.

Keywords:

MIS-C;
SARS-COV-2;
Hematologic
Parameters;
Pediatrics;
Inflammation;
Kawasaki Disease

Introducción

La infección por COVID-19 emerge a finales del año 2019, como una grave enfermedad en la población adulta, sin embargo, desde abril del presente año, en el hemisferio norte, se comenzaron a publicar las primeras series de casos de una nueva entidad clínica en niños, el actualmente denominado Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 (MIS-C)¹. Los criterios diagnósticos para dicho síndrome se encuentran aún en discusión, siendo los más utilizados los del Royal College of Pediatrics and Child Health, Centers for Disease Control (CDC) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁻⁴. Los tres incluyen la presencia de fiebre, con importante inflamación sistémica reflejada en parámetros de laboratorio severamente alterados y la afcción de uno o más órganos.

Esta enfermedad se presenta característicamente 4-6 semanas después del contacto con el virus, y su fisiopatología es aún poco clara, entremezclándose

elementos clínicos de la enfermedad de Kawasaki que orientan hacia un origen vasculítico hiperinflamatorio y probablemente autoinmune⁵.

Esta entidad presenta compromiso hematológico, de coagulación y alteración de las proteínas de fase aguda⁶.

El objetivo de este estudio es analizar los parámetros de laboratorio de una serie de pacientes con diagnóstico de MIS-C que requirieron hospitalización, con el fin de describir los hallazgos encontrados en esta enfermedad e identificar aquellos marcadores de laboratorio potenciales predictores de evolución grave que permitan orientar el manejo y tratamiento.

Pacientes y Método

Estudio de cohorte retrospectivo de 32 pacientes ingresados en el Hospital Roberto del Río, entre el 11 de mayo al 2 de agosto del 2020, con diagnóstico de MIS-C según la CDC³, y se consideró exposición al vi-

rus: RT-PCR COVID-19 (+), IgM (+) o IgG (+) para SARS-CoV-2 y/o el antecedente de contacto con paciente COVID-19 (+), tras la firma de consentimiento informado por los padres.

Los datos fueron obtenidos de las fichas clínicas electrónicas, incluyendo: edad, género, síntomas y signos al ingreso, duración de la fiebre, ingreso a unidad de cuidado intensivo pediátrico y días de hospitalización.

Se analizaron los exámenes de laboratorio al momento del ingreso, al deterioro clínico (si lo hubo) y previo al alta, estudiándose: hemograma completo, proteína C reactiva, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), fibrinógeno, dímero-D, ferritina, albúmina, creatinina y natremia.

Los pacientes se categorizaron en crítico y no crítico, según la clasificación de severidad de Yale School of Medicine⁷: el primer grupo denominado crítico se conformó por pacientes que presentaron *shock* con apoyo de drogas vasoactivas, o soporte ventilatorio, o que cursaron con falla de órganos, disfunción ventricular izquierda o compromiso coronario. Los pacientes restantes conformaron el segundo grupo, denominado no crítico.

En ambos grupos se analizaron las formas de presentación clínica. El compromiso cardiovascular incluyó: *shock*, enfermedad de Kawasaki o Kawasaki-like, injuria miocárdica, miocarditis, pericarditis y valvuli-

tis. Dentro de las formas clínicas no cardiovasculares se consideraron: manifestaciones mucocutáneas, digestivas, respiratorias y neurológicas.

Se analizaron las características clínicas y de laboratorio entre ambos grupos y se compararon los resultados. Se estudió además el tipo de terapia utilizada como también la respuesta al tratamiento.

Análisis estadístico: para cada variable continua, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para determinar si se distribuye de forma paramétrica o no-paramétrica. Luego, estas variables fueron descritas utilizando frecuencias absolutas, porcentajes y dependiendo si se distribuyen de forma paramétrica o no se utilizó media y SD o mediana y IQR, respectivamente. Para comparar variables paramétricas se utilizó la T test para grupos independientes y para las variables no paramétricas se usó la prueba U de Mann-Whitney (prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney).

Las variables categóricas fueron descritas como frecuencia absoluta y porcentajes. Para comparar estas variables se utilizó la prueba de Chi Cuadrado (χ^2).

En todas las pruebas estadísticas se utilizó una cola ("one tailed") dado que nuestra hipótesis de trabajo es que un grupo es mayor que otro. Nivel de significación estadística $P \leq 0,05$. Todo el análisis estadístico se hizo con el software SPSS.

Este estudio presenta autorización por la Dirección del Hospital, y aprobación por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Tabla 1. Hechos clínicos y demográficos del total de pacientes con diagnóstico de MIS-C, grupo total, crítico y no crítico

	Total	Crítico	No crítico
Total de casos	32		
Frecuencia	32	15	17
Porcentaje		46,9	53,1
Masculinos			
Frecuencia	18	12	6
Porcentaje	56,3	80	35,29
Femenino			
Frecuencia	14	3	11
Porcentaje	43,8	20	64,71
Días hospitalización*	9	10	6
UCI	24	14	10
Días En UCI*	5	5	3
Días con fiebre*	6	6,5	6
<i>Shock</i>	12	12	0
Porcentaje	37,50	100	0
Kawasaki	19	11	8
Porcentaje	59,38	73,33	47,06

*Datos se expresan en mediana. UCI: Unidad Cuidado Intensivo.

Resultados

De un total de 32 pacientes ingresados en el Servicio de Pediatría en el hospital Roberto del Río con diagnóstico de MIS-C, la mediana de edad fue de 6,8 años (IQR 2,73-11,07), 18 hombres (56,3 %). 15/32 pacientes fueron clasificados como críticos cuya mediana de edad fue de 8,9 años (IQR 4-13,5), 12 hombres (80%). El grupo de pacientes no críticos¹⁷ tenían una mediana de edad de 5,4 años (IQR 2,3-10,5), hombres 6 (35%) (tabla 1).

La fiebre fue el primer síntoma en el 84% de los pacientes, sobre 39°C y con una mediana de 6 días de duración. Las manifestaciones clínicas fueron: digestivas en 27 pacientes (84%) siendo diarrea, vómitos y dolor abdominal los síntomas más frecuentes; dos pacientes cursaron con pancolitis y uno con hepatitis. Compromiso mucocutáneo en 19 pacientes (59%). Síntomas respiratorios en 10 pacientes (31%), cuatro cursaron con neumonía. La cefalea constituyó el síntoma neurológico más frecuente (28%). Del punto de vista cardiovascular presentaron Kawasaki y/o Kawasaki like 19 (59%), cuatro con compromiso coronario, *shock* en

12 (37,5 %), injuria miocárdica en 14 (43%), derrame pericárdico en 13 (40%), miocarditis en 8 (25%) y trastornos del ritmo cardiaco en 7 (22%).

Las manifestaciones clínicas cardiovasculares en el grupo crítico fueron *shock* en 12 (80%), 11 (73%) Kawasaki y de ellos 4 con compromiso coronario, 10 (66%) con injuria miocárdica, 8 (53%) con miocarditis, 9 (60%) con derrame pericárdico y 6 (40%) con arritmia (tabla 1).

Las manifestaciones clínicas para el grupo no crítico fueron: 8 (47%) con Kawasaki, 5 (29%) con injuria miocárdica, 4 (23%) con derrame pericárdico.

La edad fue mayor en el grupo crítico como también los días de hospitalización ($p = 0,006$) y los hombres presentaron un comportamiento más grave ($p = 0,005$).

No hubo fallecidos ni pacientes con requerimientos de circulación extracorpórea en esta serie.

Del estudio de los parámetros de laboratorio al ingreso el grupo global presentó proteína C reactiva, dímero-D, leucocitos, neutrófilos, ferritina y fibrinógeno elevados. La albúmina y la natremia en cambio se encontraban disminuidas y el TP y el TTPA prolongados.

Si se compara el grupo crítico al ingreso se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a: disminución de la albúmina ($p = 0,001$), menor recuento total de plaquetas ($p = 0,038$), prolongación del TP ($p = 0,028$) y del TTPA ($p = 0,049$) y elevación de la ferritina ($p = 0,002$) (figura 1). El valor del sodio en sangre también fue menor en este grupo ($p = 0,003$). Siete pacientes cursaron con creatinina

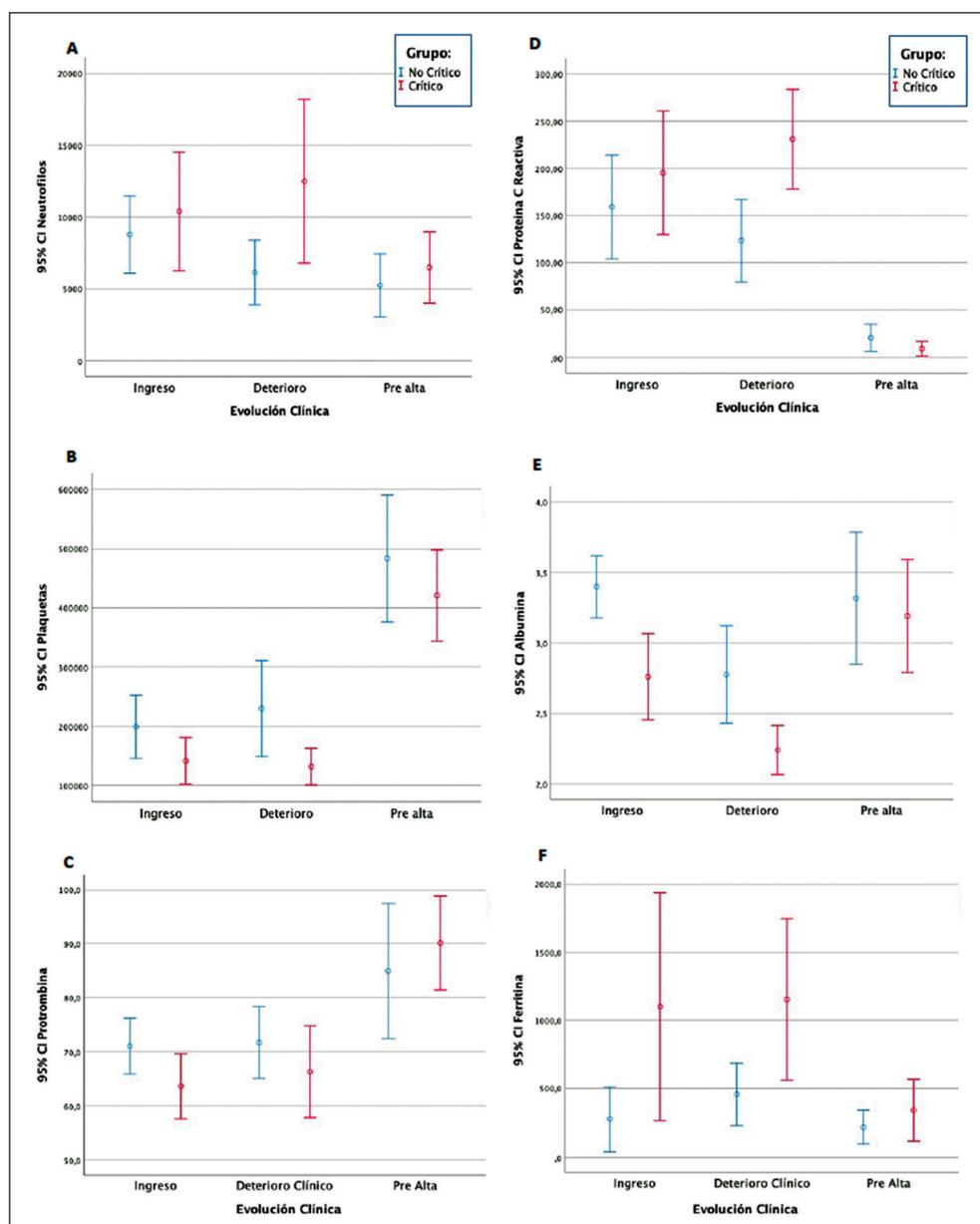


Figura 1. Variación en parámetros hematológicos (A y B), protrombina (C) y proteínas de fase aguda (D, E y F), según momento de la evolución clínica en cada grupo estudiado, crítico (línea roja) y no crítico (línea azul).

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio del grupo de pacientes críticos y no críticos al ingreso y al deterioro clínico

Variable	Crítico	Crítico (DS o IQR)	No Crítico	No Crítico (DS o IQR)	P Valor: Crítico vs No Crítico
Eosinófilos ingreso x mm ³	231	223	54,10	188,50	0,023
Eosinófilos deterioro x mm ³	123	174	94,60	389,50	0,370
Neutrófilos ingreso x mm ³	9.020	7.504	7.953,50	8.735,50	0,492
Neutrófilos deterioro x mm ³	9.603	9.493	4.978	7.452,50	0,012
Leucocitos ingreso x mm ³	11.600	7.800	10.800	11 455	0,500
Leucocitos deterioro x mm ³	11.200	14.300	8.310	9.702,50	0,169
Linfocitos Ingreso x mm ³	1.076	1.782	1.431	2.016,25	0,293
Linfocitos deterioro x mm ³	1.307	1.284	2.069,50	2.105,50	0,128
Plaquetas ingreso mm ³	141.267	71.316	199.063	99.922	0,038
Plaquetas deterioro mm ³	131.600	56.021	229.750	152.202	0,013
PCR ingreso mg/L	195,26	118,69	159,04	107,11	0,186
PCR deterioro mg/L	231,03	91,47	123,29	82,11	0,001
DímeroD ingreso ng/ml	1.705	1.330	1.627	2.883	0,415
DímeroD deterioro ng/ml	2.193	1.405	2.189	1.768	0,498
Ferritina ingreso ng/ml	673,75	1.215,50	266	228	0,002
Ferritina deterioro ng/ml	812	1.612,50	383	558,25	0,013
Protrombina ingreso (%)	63,67	10,93	71,08	9,30	0,028
Protrombina deterioro (%)	66,35	14,72	71,75	11,59	0,146
Natremia ingreso mmol/L	131,47	4,37	135,47	2,98	0,003
Natremia deterioro mmol/L	135	7,50	135,50	4.50	0,170
Albumina ingreso g/dL	2,76	0,56	3,40	0,41	0,001
Albumina deterioro g/dL	2,24	0,32	2,78	0,57	0,004
TTPA ingreso Seg	30	4,10	27,60	6,20	0,049
TTPA deterioro Seg	30,20	9,20	28	6,55	0,117

*Valores de referencia: eosinófilos 50-500 x mm³; neutrófilos 1.500-10.000 x mm³; leucocitos 6.000-17.000 x mm³; linfocitos 1.000-8.500 x mm³; plaquetas 150.000-450.000 x mm³; proteína C reactiva (PCR) 0,3-5 mg/L; dímero-D entre 0-250 ng/mL; ferritina 6-67 ng/ml; protrombina 75-113%; natremia 135-145 mmol/L; albúmina 3,8-5,4 g/dL; TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado) 25-36,5 segundos.

elevada con valor promedio de 1,23 mg/dl (rango de 0,79 a 2,33) lo que es estadísticamente significativo en relación al grupo no crítico ($p = 0,019$).

Del análisis de los exámenes al deterioro clínico en el grupo crítico hubo disminución del recuento de plaquetas ($p = 0,013$), elevación de la proteína C reactiva ($p = 0,001$) y de los neutrófilos ($p = 0,012$) (tabla 2).

La terapia utilizada en el grupo total fue: inmunoglobulina endovenosa en 24 (75 %), de los cuales tres recibieron dos dosis. Metilprednisolona en 21 (65,6%), ácido acetilsalicílico en 23 pacientes (72%) y enoxaparina en 24 (75%) indicada con valor de dímero-D promedio de 2.445 ng/ml (rango 980-5.000) para valor normal < de 250 ng/ml. En dos pacientes se utilizó además tocilizumab y en uno infliximab.

Discusión

Esta nueva enfermedad MIS-C, si bien infrecuente, se caracteriza por una elevada morbilidad ya que se acompaña de *shock* secundario a compromiso miocárdico o vasoplégico por hiperinflamación sistémica, llegando a requerir de soporte intensivo circulatorio y ventilatorio. Los niños además presentan manifestaciones clínicas que simulan a la enfermedad de Kawasaki con compromiso coronario y miocárdico, como también la presencia de arritmias e incluso muerte⁸⁻¹¹.

Son niños en edad escolar con mayor incidencia en el género masculino, con polimorfismo clínico, frecuentemente acompañado de manifestaciones gastrointestinales. Son estas últimas las que pueden dar

una señal de alarma en un niño febril y que deben alertar al clínico a mantener una alta sospecha diagnóstica de MIS-C en el contexto epidemiológico actual, asociado a la presencia de exámenes de laboratorio de hiperinflamación, lo que también observamos en nuestra serie con un compromiso gastrointestinal en el 84% de los niños.

Los marcadores de inflamación elevados evidencian un estado de hiperinflamación atribuible hasta el momento a la tormenta de citoquinas que ocurre como respuesta individual y patológica a la interacción con el virus¹²⁻¹³. Los biomarcadores que más se comprometieron en nuestra serie fueron albúmina, proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y dímero-D. La proteína C reactiva en nuestro grupo se elevó en forma significativa al ingreso y más aún al deterioro en los pacientes críticos; este constituye un biomarcador sensible de inflamación y daño tisular, siendo inducida por la IL-6 en el hígado, su elevación es rápida y proporcional a la severidad de la inflamación¹⁴.

Dentro del análisis de los biomarcadores destacó en el grupo de los pacientes críticos, al momento del deterioro, una mayor elevación de la proteína C reactiva y de la ferritina con caída de la albúmina, todos ellos son respuestas al estado de hipercitoquinemia de estos pacientes y nos parece que este hallazgo puede ayudar en las decisiones terapéuticas.

La Ferritina es una proteína que regula el depósito de hierro, pero también aumenta por efecto del interferón gama e IL-18, presente en esta tormenta de citoquinas, revelando una hiperactividad de los macrófagos que lleva a eritrofagocitosis y anemia secundaria, mecanismos involucrados en el síndrome hemofagocítico¹⁵. En nuestra serie ningún paciente evolucionó a dicho síndrome.

La hipoalbuminemia es un marcador precoz, presente en el grupo de pacientes críticamente enfermos, hecho estadísticamente significativo en nuestra serie. Esta proteína es un reactante de fase aguda y su descenso se debe a un aumento de la permeabilidad vascular secundario a endotelitis y a la liberación de citoquinas¹⁶.

Dentro del compromiso hematológico en MIS-C se describe trombocitopenia, linfopenia y neutrofilia. En nuestra serie la trombocitopenia al ingreso fue un hallazgo distintivo para el grupo de pacientes críticamente enfermos de manera estadísticamente significativa, descendiendo aún más ante el deterioro clínico. La trombocitopenia es frecuente de observar en infecciones virales y en el caso del virus SARS-CoV-2 existen distintas teorías sobre su causa: destrucción plaquetaria por aparición de autoanticuerpos del tipo IgG contra receptores plaquetarios formando complejos inmunes, los cuales son secuestrados por el sistema reticuloendotelial, como también depresión de la me-

gacariopoyesis por acción directa del virus o de las interleuquinas que inhiben los factores de crecimiento a nivel de la médula ósea. En adultos existe un consumo aumentado producto de la formación de trombos¹⁷⁻¹⁸.

La linfopenia también se ha planteado que es causada por varios mecanismos entre ellos lisis directa del virus por expresar receptores ACE-2 y a la acción de las interleuquinas y del FNT- α que suprimen la proliferación del linfocito. En nuestra serie la linfopenia resultó ser un hallazgo infrecuente y no se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes críticos y no críticos, hallazgo que en otras publicaciones se muestra como relevante¹⁹.

El número de neutrófilos se elevó en los pacientes críticos a su deterioro, lo que es reflejo de la acción de las interleuquinas; principalmente la IL-1 y la IL-6 que junto al factor estimulante de colonias de granulocitos actúan a nivel de la médula ósea produciendo una granulopoyesis aumentada. El FNT- α actúa además reclutando los neutrófilos en el estado de *shock* inicial²⁰.

La coagulopatía en el MIS-C simula una coagulación intravascular diseminada, pero difiere de ella por tener un fibrinógeno elevado, mayor aumento del dímero-D y trombocitopenia leve, dejando preguntas por contestar, sobre si se trata de una entidad propia de esta enfermedad, al combinar elementos de diferentes tipos de coagulopatías. En nuestra serie no tuvimos fenómenos trombóticos ni hemorrágicos, dejando a discusión si esto fue producto de un manejo de anticoagulación adecuado y precoz, o quizás la elevación del dímero-D vista en nuestros pacientes pudiese ser consecuencia de una actividad macrofágica aumentada de la fibrina generada por un estado hiperinflamatorio, más que como un marcador de generación de trombin y fibrinólisis con consecuente riesgo de trombosis²¹.

La terapia se basó en la utilizada para la enfermedad de Kawasaki, incluyendo gamaglobulina endovenosa y ácido acetilsalicílico. Frente a la no respuesta o respuesta parcial se agregó terapia córticoesteroidal. Se necesitan series con mayor número de pacientes para poder definir cuál es el mejor esquema terapéutico para estos pacientes.

En cuanto a la prevención de enfermedad tromboembólica, la enoxaparina fue la terapia más utilizada, indicándose con un aumento del dímero-D mayor de 4 veces el valor normal, pero igualmente se necesita mayor conocimiento y tiempo de observación de esta enfermedad para definir su rol.

En conclusión, el diagnóstico oportuno basado en el conocimiento clínico de esta patología junto con la evaluación seriada de los parámetros de laboratorio, permite detectar de manera precoz los pacientes con MIS-C y diferenciar quienes podrían evolucionar a un cuadro de mayor gravedad. El hemograma, la proteína C reactiva, la albuminemia, son exámenes de fácil acceso y resul-

taron ser de alto valor en la identificación de pacientes con riesgo de agravamiento clínico, lo que ayudaría al médico tratante a tomar la mejor decisión terapéutica para estos niños, incluyendo su derivación oportuna a centros hospitalarios de mayor complejidad.

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

- 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;e2010369.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Publicado el 14 de mayo, 2020. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Publicado el 15 de mayo, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020; e101232.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4.
- Yale New Haven Children's Hospital. Guideline: Management Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://app.lucidchart.com/documents/embeddedchart/e2fb545a-ac76-40b1-a11e-09bb6de8ec5b>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-8.
- Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10:537-40.
- Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E. SARS-CoV-2 –induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711.
- 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. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020;4(9):669-77.
- Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8.
- Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;16:e102506.
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
- Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
- Henry BM, Santos de Oliveira M, Benoit S, Lippi G, Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
- Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-8.
- Panyang Xu, Qi Zhou, Jiancheng Xu. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology*. 2020;99:1205-8.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47.
- Fan BE, Lian Chong VC, Wei Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):e131-4.
- Frazer JS, Tyrnys Everden AJ. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. Publicado el 9 de julio 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2020.07.004>.

Trombosis de senos venosos en pediatría. Serie de casos de un hospital terciario

Venous sinus thrombosis in pediatrics. case series of a tertiary hospital

Yolanda Rubio Atienza^a, Laura Torrejón Rodríguez^a, Ana Marco Hernández^a, Miguel Tomás Vila^a

^aHospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Recibido: 30 de septiembre de 2020; Aceptado: 12 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La trombosis de senos venosos es una entidad infrecuente en pediatría, la forma de presentación es variada y por ello, muchas veces infradiagnosticada. Es potencialmente grave con riesgo de secuelas neurológicas, las cuales disminuyen con un diagnóstico y tratamiento precoz.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio sugiere la realización de más estudios que corroboren hipótesis como, la posibilidad de acortar la duración del tratamiento anticoagulante realizando neuroimagen de control más precoz, o como la posibilidad de tratamiento sintomático de la hipertensión intracraneal con acetazolamida.

Resumen

La trombosis de senos venosos (TSV) es una entidad poco frecuente en pediatría, probablemente subdiagnosticada y potencialmente grave, descrita como causa de ictus en la infancia. **Objetivo:** Describir la presentación clínica, factores de riesgo, tratamiento y evolución de pacientes pediátricos con TSV. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes ingresados en un hospital de referencia, con diagnóstico de TSV, con edad comprendida entre un mes y diecisiete años, desde enero de 2011 hasta diciembre de 2019. Se revisaron los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, signos y síntomas de presentación, mecanismos predisponentes, estudio de trombofilias, tratamiento y duración de este, protocolo de seguimiento, secuelas a largo plazo y mortalidad. Se dividió la muestra en dos grupos de edad por sus diferencias en cuanto a la presentación clínica: niños pequeños entre 1 mes y 5 años, y niños mayores y adolescentes entre 6 y 17 años. **Resultados:** 17 pacientes fueron diagnosticados de TSV, 45% mujeres, con mediana de edad de 4,5 años. Los síntomas más frecuentes en niños mayores (6-17 años) fueron cefalea (80%) y diplopía (60%). En menores de 5 años la presentación clínica más frecuente fue ataxia cerebelosa (42%), asintomáticos (34%) y cefalea (25%). En un 23,5% del total la TSV fue un hallazgo casual en la neuroimagen. 13 pacientes presentaron un antecedente destacable: 53% una otitis media complicada con mastoiditis, un 6% un traumatismo craneoencefálico grave, un 6% resección de una lesión ocupante de espacio cerebral. En el 23% idiopáticos. En un

Palabras clave:
Trombosis
Senos Venosos;
Antitrombótico;
Otitis Media;
Hipertensión
Intracraneal

Correspondencia:
Yolanda Rubio Atienza
yolanda.rubio.atienza@gmail.com

23% existían factores protrombóticos. El tratamiento de elección en todos los pacientes fue heparina de bajo peso molecular. Durante el seguimiento a corto plazo el 11,8% presentaron déficits neurológicos autolimitados. Un paciente presentó paresia del sexto par craneal a largo plazo. No hubo fallecimientos ni recurrencias del episodio en nuestra serie. **Conclusiones:** La TSV es una entidad infrecuente y se suele manifestar con signos y síntomas de hipertensión intracraneal. Se trata de una enfermedad potencialmente grave y un diagnóstico y tratamiento precoz puede contribuir a minimizar las secuelas a largo plazo.

Abstract

Venous sinus thrombosis (VST) is a rare entity in pediatrics, probably under-diagnosed and potentially serious, described as a cause of stroke in childhood. **Objective:** To describe the clinical presentation, risk factors, treatment, and evolution of pediatric patients with VST. **Patients and Method:** Retrospective study of patients admitted to a referral hospital, diagnosed with VST, aged between one month and seventeen years, from January 2011 to December 2019. The following data were reviewed: age at diagnosis, sex, signs and symptoms of presentation, predisposing mechanisms, study of thrombophilias, treatment and duration of treatment, follow-up protocol, long-term sequelae, and mortality. Due to their differences in clinical presentation, the sample was divided into two age groups: young children between 1 month and 5 years and older children and adolescents between 6 and 17 years. **Results:** 17 patients were diagnosed with VST, 45% were women, with a median age of 4.5 years. The most frequent symptoms in older children (6-17 years old) were headache (80%) and diplopia (60%). In children under 5 years old, the most frequent clinical presentation was cerebellar ataxia (42%), asymptomatic (34%), and headache (25%). In 23.5% of the total, VST was a casual finding in neuroimaging. 13 patients presented relevant histories such as complicated otitis media with mastoiditis (53%), severe traumatic head injury (6%), and resection of a space-occupying lesion of the brain (6%). 23% of the cases were idiopathic and in 23% there were prothrombotic factors. The treatment of choice in all patients was low-molecular-weight heparin. During the short-term follow-up, 11.8% presented self-limited neurological symptoms. One patient presented long-term paresis of the sixth paired cranial nerve. There were no deaths or recurrences of the episode in our series. **Conclusions:** VST is a rare entity and it usually appears with signs and symptoms of intracranial hypertension. It is a potentially serious condition and early diagnosis and treatment can help minimize long-term sequelae.

Keywords:

Venous Sinus
Thrombosis;
Antithrombotic;
Otitis Media;
Intracranial
Hypertension

Introducción

La trombosis de senos venosos (TSV) es una entidad poco conocida en pediatría, posiblemente infradiagnosticada. Es una enfermedad potencialmente grave, siendo una de las causas de ictus en la infancia¹⁻³.

Los factores de riesgo más frecuentes en niños son las infecciones del área otorrinolaringológica, que producen tromboflebitis por continuidad, y los trastornos hematológicos. Otros factores asociados menos frecuentes son el traumatismo craneoencefálico (TCE), el uso de algunos fármacos o el estado de hipercoagulabilidad en el contexto de neoplasias¹⁻³.

A nivel clínico, puede cursar con síntomas y signos de hipertensión intracraneal (HTIC) (cefalea, vómitos, papiledema, paresia del sexto par craneal o alteraciones visuales), síntomas neurológicos (monoparesia, hemiparesia o crisis epilépticas) y síntomas de encefalopatía (alteración de la consciencia o coma)^{4,5}.

La resonancia magnética (RM) es la prueba diag-

nóstica de elección por su mayor sensibilidad; pero, si no existe posibilidad de forma urgente, la tomografía computarizada (TC) sin contraste suele ser la exploración inicial permitiendo descartar complicaciones intracraneales que se encuentran presentes hasta en el 70% de los casos¹⁻³.

Existe poca evidencia respecto al tratamiento en niños, pero se recomiendan las mismas pautas que en adultos. Varios estudios muestran que la anticoagulación es efectiva reduciendo el riesgo de muerte, secuelas y de recurrencias en niños^{4,5}. Un estudio que analizó pacientes inscritos en el registro "International Pediatric Stroke Study" (IPSS)⁶, demostró mejores resultados al alta en los niños que estaban anticoagulados respecto a los que no recibieron anticoagulación, y estos resultados persistieron a más largo plazo.

El tratamiento de elección consiste en anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina sódica no fraccionada (HNF). Existe evidencia que sugiere que la HBPM es más efectiva que la

HNF y al menos igual de segura, por lo que se prefiere la primera; salvo inestabilidad hemodinámica, planificación de intervenciones invasivas o contraindicación. Se deben instaurar medidas de control en caso de elevación de la presión intracraneal^{4,5}.

Un gran estudio multicéntrico internacional⁷ encontró un estado clínico anormal a corto plazo en el 43% de los pacientes. En cuanto a la evolución a largo plazo, hay mayor discrepancia, unos estudios encuentran que la mayoría de los pacientes se recuperan sin síntomas residuales mientras que otros encuentran mayores alteraciones, como epilepsia residual⁸. La causa aguda más frecuente de muerte es la herniación cerebral^{4,5}.

El objetivo de este estudio es analizar la presentación clínica, los factores de riesgo, el tratamiento y la evolución a corto y largo plazo de esta entidad.

Pacientes y Método

Diseño: Estudio retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en un hospital de referencia, con diagnóstico de TSV, con edad comprendida entre un mes y diecisiete años, desde enero de 2011 hasta diciembre de 2019.

Para ello se revisaron los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, signos y síntomas de presentación, mecanismos predisponentes, estudio de trombofilias, tratamiento y duración de este, protocolo de seguimiento, secuelas a largo plazo y mortalidad.

Estadística

Los datos fueron analizados con el programa SPSS. Se realizó un análisis descriptivo de los datos expresando las variables cuantitativas mediante mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas en número y porcentaje.

Se dividió la muestra en dos grupos de edad por sus diferencias en cuanto a la presentación clínica: niños pequeños entre 1 mes y 5 años, y niños mayores y adolescentes entre 6 y 17 años.

El presente estudio se encuentra aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Resultados

Se incluyeron 17 pacientes con diagnóstico de TSV. La mediana de edad fue 4 años (rango intercuartílico 2-6) y un 45% de la muestra eran mujeres.

En el grupo de niños mayores (5 pacientes), 4 (80%) presentaron cefalea y 3 (60%) presentaron diplopía por paresia del sexto par craneal. El otro paciente debutó con un estatus convulsivo.

En el grupo de niños pequeños (12 pacientes), existe mayor variabilidad en la sintomatología: ataxia cerebelosa en 5 (42%), cefalea en 3 (25%), paresia del sexto par craneal en 2 (17%), vómitos en 2 (17%) y una crisis epiléptica en otro paciente. 4 niños (34%) fueron asintomáticos y el diagnóstico de TVS fue un hallazgo casual en la neuroimagen.

El factor de riesgo asociado más frecuente fue la otitis media aguda complicada (OMA) con mastoiditis en 9 de los casos (53%). Otros factores de riesgo relacionados se muestran en la figura 1. Los casos secundarios a OMA ocurrieron en pacientes de menor edad, con una mediana de 3,4 años, siendo de 7 años el paciente de más edad. En el 23,5% de los pacientes no se encontró un factor de riesgo habitual asociado. De éstos, un 50% presentaban colitis ulcerosa, por lo que se sospecha que pueda contribuir un estado protrombótico secundario a esta enfermedad.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de factores de riesgo protrombótico, mostrando alteraciones en 4 de los pacientes (23,5%): 1 mutación de la protrombina en heterocigosis y 3 elevación de lipoproteína A. Estos 4 pacientes, presentaban otros factores de riesgo antes mencionados (3 mastoiditis y un caso de colitis ulcerosa).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con HBPM (enoxaparina subcutánea), incluyendo el caso secundario a traumatismo craneoencefálico que presentaba una pequeña hemorragia epidural.

El tratamiento se inició a dosis de 1mg/kg/12 horas y se ajustó dosis según niveles de anti-Xa. La pauta se mantuvo hasta confirmar resolución en la neuroimagen de control que se realizó a los 2-3 meses desde el inicio del tratamiento. En dos casos la prueba de control se solicitó entre 15 días y un mes como parte del control evolutivo de la mastoiditis complicada, en ambos se evidenció resolución de la trombosis.

Tras objetivar resolución en la neuroimagen, se redujo el tratamiento con enoxaparina a dosis profilá-

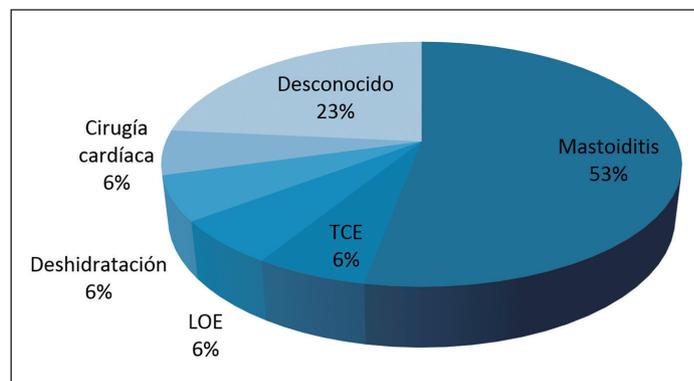


Figura 1. Factores predisponentes de trombosis venosa cerebral en 17 pacientes. LOE: lesión ocupante de espacio a nivel cerebral. TCE: traumatismo craneoencefálico.

ticas de 1 mg/kg/24 horas. La media de duración total del tratamiento fue de 4 meses (rango entre 3 y 7). En 2 pacientes la anticoagulación se mantuvo hasta 48 meses, en este caso con acenocumarol, dada la sospecha de riesgo protrombótico elevado (pacientes con colitis ulcerosa)^{9,10}. Los pacientes con trombofilia confirmada (mutación de la protrombina en heterocigosis o elevación de la lipoproteína A) no requirieron prolongar anticoagulación únicamente por este motivo.

En dos pacientes que debutaron con clínica de HTIC, la sospecha inicial fue de hipertensión craneal benigna por presentar un TC normal y un aumento de la presión de apertura en la punción lumbar, con citoquímica del líquido cefalorraquídeo normal. Recibieron tratamiento con acetazolamida, con mejoría clínica. En la RM de control se objetivó una TSV.

El seguimiento al alta se realizó en la consulta de neuropediatria para ver evolución a largo plazo de los posibles déficits neurológicos y de las lesiones observadas en la neuroimagen. También se realizó seguimiento en la consulta de hematología infantil, donde se controló el tratamiento anticoagulante y se solicitó la prueba de imagen cerebral de control, que en nuestro centro se realiza entre los 2 y 3 meses tras el evento.

En el 88,2% de los casos se objetivó una resolución completa de la trombosis aguda en la RM de control a los 2-3 meses (figura 2). En 5 pacientes (29,4%) persistían cambios crónicos secundarios a la trombosis (fibrosis de la pared del seno, infarto isquémico-hemorrágico), sin relevancia clínica.

Durante el seguimiento, 2 pacientes (11,8%) presentaron déficits neurológicos a corto plazo. Uno de ellos presentó crisis epilépticas de repetición y de difícil control, de características tónico-clónicas generalizadas, precisando perfusión continua de midazolam, evi-

denciándose en la RM de control realizada a los cuatro días un infarto venoso con transformación hemorrágica en el área frontal derecha. El otro paciente presentó una clínica de hemiparesia izquierda y convulsiones de difícil manejo. Ambos presentaron una recuperación rápida tras la instauración del tratamiento con desaparición completa de los síntomas en pocas semanas. Un paciente (5,8%) presentó de paresia del sexto par craneal de forma crónica.

No hubo fallecimientos o complicaciones graves por la trombosis ni por el tratamiento, así como tampoco recurrencias durante el periodo de seguimiento (entre 1 y 9 años).

Discusión

La TSV es una entidad infrecuente, que se suele manifestar con signos y síntomas de HTIC, cursando con una gran variedad de manifestaciones clínicas que dificulta el diagnóstico¹⁻³.

Entre los factores de riesgo en niños, la OMA complicada ha sido la causa más frecuente en nuestra serie, coincidiendo con la literatura.

Los trastornos hematológicos de mayor impacto asociados a la TSV son la presencia del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y el síndrome antifosfolípido^{4,5,11,12}. En nuestra serie se identificaron cuatro pacientes con trombofilia: mutación de la protrombina en heterocigosis, en un caso; y en tres, elevación de lipoproteína A. Sin embargo, dada la presencia de otros factores protrombóticos concomitantes, es difícil afirmar que la presencia de las alteraciones en la coagulación es suficiente para el desarrollo de TSV.

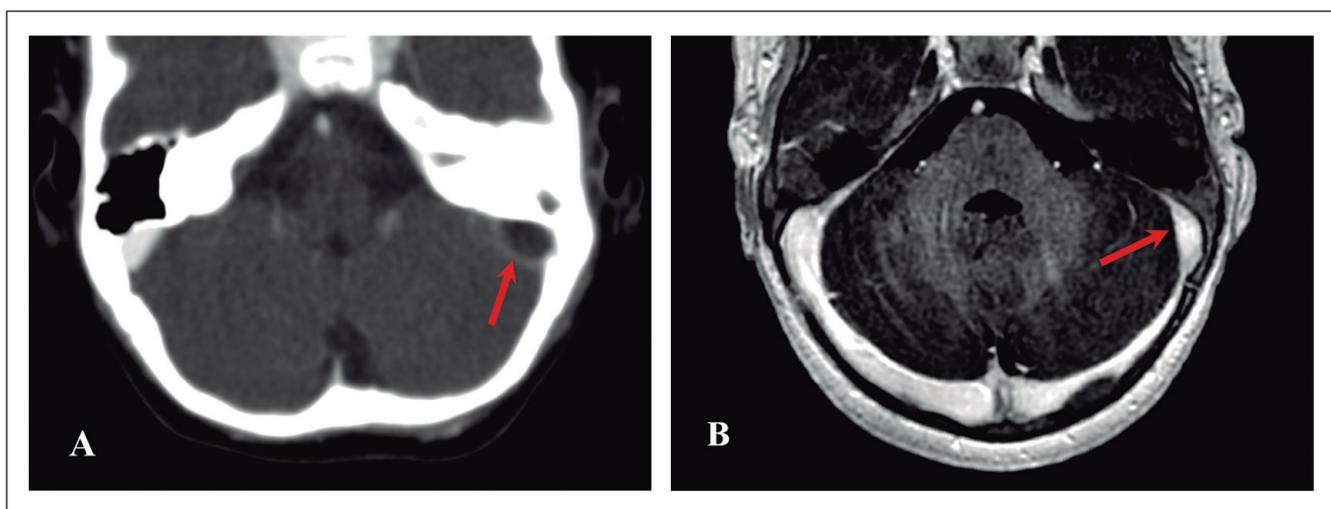


Figura 2. Mujer de 2 años con OMA izquierda y trombosis de seno sigmoide que se extiende al golfo de la yugular. En TC tras administrar contraste (A) se observa ocupación otomastoidea y ectasia con defecto de repleción del seno sigmoideo izquierdo. El control a los 3 meses con RM con contraste (B) muestra repermeabilización del seno sigmoideo.

Dos pacientes de nuestra serie presentaban colitis ulcerosa. La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad multisistémica que condiciona un estado proinflamatorio que puede estar directamente relacionada con un estado de procoagulabilidad, y activar la cascada de la coagulación con la consiguiente trombosis. Es necesario realizar más estudios en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria para conocer el riesgo de trombosis al que están expuestos^{9,10}.

Un diagnóstico y tratamiento precoz minimizan el riesgo de isquemia cerebral y secuelas a largo plazo^{1,6,12,15}. En nuestra serie todos los pacientes recibieron tratamiento con HBPM. En la literatura existe poca evidencia en lo referente al tratamiento anticoagulante en niños, recomendándose por tanto el mismo tratamiento que en adultos con HBPM. Los estudios publicados aconsejan, una vez pasada la fase aguda, mantener la HBPM o continuar con antagonistas de la vitamina K durante al menos 3 meses^{12,14,15}. En nuestra serie la media de duración del tratamiento fue de 4 meses, concordante con lo descrito en la literatura. Si la recanalización de los senos venosos es incompleta o persisten los síntomas a los 3 meses, se sugiere prolongar el tratamiento. La presencia de infarto venoso hemorrágico, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea aislada no son contraindicaciones para el tratamiento con anticoagulantes en la TVC^{14,15}. Son necesarios estudios prospectivos y de casos y controles para aclarar mejor el papel del tratamiento anticoagulante.

Cabe destacar que dos casos fueron diagnosticados inicialmente como hipertensión intracraneal benigna ya que presentaban síntomas de HTIC con diplopía por paresia del sexto par craneal y cefalea persistente, TC craneal normal y presión de apertura de líquido cefalorraquídeo elevada, por lo que se inició tratamiento con acetazolamida. En la RM de control se objetivó la trombosis de senos venosos por lo que, a posteriori, se catalogó de HTIC secundaria. En ambos pacientes, la clínica mejoró tras la punción lumbar y el inicio de tratamiento médico con acetazolamida. Estos datos sugieren que, además del tratamiento etiológico con HBPM, los pacientes con síntomas de HTIC podrían ser tratados sintomáticamente con acetazolamida.

Durante el seguimiento, se recomienda realizar una neuroimagen de control para valorar la recanalización de los senos venosos. No existe consenso en la literatura sobre cuándo realizarla^{12,13}. En nuestra serie la mayoría de los pacientes se sometieron al control entre los 2 y 3 meses desde el inicio del tratamiento anticoagulante, observándose una adecuada repermeabilización en un 88,2%. En 2 casos la RMN cerebral se realizó durante el primer mes de tratamiento y se objetivó una resolución completa de la trombosis. Esto nos plantea que quizás sería posible realizar un control precoz tras

un mes de tratamiento, lo que podría acortar el tiempo de anticoagulación de los pacientes. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer cuál es el plazo óptimo para realizar el control de neuroimagen.

El presente estudio presenta porcentajes similares a otros estudios en la literatura en cuanto a formas de presentación y factores de riesgo. También nuestro trabajo coincide con otros en cuanto a que los pacientes presentaron alteraciones neurológicas a corto plazo, como crisis convulsivas o déficits neurológicos⁷.

Por otra parte, existe discrepancia en cuanto a la evolución a largo plazo, pues nuestra serie presentó normalidad clínica en su mayoría, salvo un paciente con paresia del sexto par craneal, además no se encontró ninguna secuela grave ni fallecimiento.

Sin embargo, otros estudios encuentran mayor porcentaje de secuelas a largo plazo, como el estudio de Mineyko A. et al⁸, en el que se objetivó que un 25% de los pacientes con TSV presentó epilepsia un año después. Ésta aparecía en pacientes sin relación a haber presentado crisis en el momento agudo, ni lesiones en la neuroimagen.

El diagnóstico y tratamiento precoz podrían ser claves para reducir las secuelas a largo plazo.

El estudio se encuentra limitado por el tamaño de la muestra dado que es una entidad infrecuente y de gran variabilidad de edad, siendo la etiología y por tanto el comportamiento de la enfermedad, diferente en niños pequeños y mayores.

Según nuestra experiencia, el tratamiento sintomático con acetazolamida en los pacientes con síntomas de HTIC ha resultado efectivo sin efectos adversos.

La realización del control con neuroimagen al mes del episodio podría contribuir a valorar la resolución temprana de la trombosis de senos, consiguiendo acortar la duración del tratamiento anticoagulante.

Además, se sugiere que la coexistencia de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal aumenta el riesgo de trombosis de los senos venosos y podría suponer un factor a tener en cuenta para aumentar la sospecha diagnóstica en estos pacientes y establecer la duración del tratamiento.

Con la evidencia actual, no es posible establecer unas recomendaciones firmes respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, a los plazos de realización de los controles radiológicos, o al beneficio de un tratamiento sintomático con acetazolamida en los pacientes con síntomas de HTIC, por lo que sugerimos la realización de más estudios al respecto.

En conclusión, la TVC es una entidad infrecuente en niños con riesgo de secuelas graves, se suele manifestar con signos y síntomas de HTIC aunque las manifestaciones clínicas son variadas. La OMA complicada es el factor predisponente más frecuente en nuestra serie. El diagnóstico y tratamiento precoz con HBPM

podrían minimizar el riesgo de isquemia cerebral y secuelas a largo plazo.

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

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

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Vargas Díaz J, Garófalo Gómez N, Barroso González E, Rojas Massip E, Novoa López LM. Las trombosis senovenosas en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Pediatr.* [online] 2008;80(1) [citado el 2020-12-09].
- Ferro JM, Canhão, P. Cerebral venous thrombosis: Etiology, clinical features, and diagnosis. *Uptodate* 2018.
- Javed I, Sultan T, Ur Rehman Z, Rizwan Yasenn M. Clinical Spectrum and Outcome of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children. *Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(5):390-3.
- Baddouh N, Elbakri S, Draiss G, et al. Cerebral venous thrombosis in children: about a series of 12 cases. *Pan Afr Med J.* 2019;15;32:22.
- Rao HY, Liu P, Wang HL, Liu YF. Clinical analysis of cerebral venous sinus thrombosis in six children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019;57(4):277-80.
- Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Göttl U. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child.* 2015;100(2):174-9.
- Felling RJ, Hassanein S, Jennifer Armstrong J, et al. Treatment and outcome of childhood cerebral sinovenous thrombosis. *Neurol Clin Pract.* 2020;10(3):232-44.
- Mineyko A, Kirton A, Billingham L, et al. Seizures and Outcome One Year After Neonatal and Childhood Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Pediatr Neurol.* 2020;105:21-6.
- Deskur A, Zawada I, Błogowski W, Starzynska T. Cerebral venous sinus thrombosis in a young patient with ulcerative colitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(41):e17428.
- Abdalla AO, Alluri D, Hassaballa M, Calvo L, OTaki F. A Case of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Presenting During Relapse of Ulcerative Colitis. *Am J Casa Rep.* 2019;20:419-22.
- Ozcan A, Canpolat M, Doganay S, et al. Cerebral Sinus Venous Thrombosis and Prothrombotic Risk Factors in Children: A Single-Center Experience From Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(6):e369-e72.
- Ferro JM, Canhão, P. Cerebral venous thrombosis: Treatment and prognosis. *Uptodate* 2018.
- López-Espejo M, Hernández-Chávez M, Huete I. Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis in a children cohort. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):621-9.
- Lebas A, Chabrier S, Fluss J, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(3):219-28.
- Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1):399-404.

Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico

Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit

Felipe Yagnam R.^{a,b}, Giannina Izquierdo C.^{b,c}, Rodolfo Villena M.^{b,c},
Claudio González M.^d, Michele Drago T.^{a,b}

^aUnidad de Paciente Crítico, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^bDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Sur. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cUnidad de Infectología, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^dUnidad de Farmacia Clínica, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

Recibido: 21 de septiembre de 2020; Aceptado: 16 de marzo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Corresponde a un nuevo síndrome inflamatorio, temporalmente asociado al COVID-19, cuya fisiopatología está en investigación y que puede evolucionar con riesgo vital. Su diagnóstico diferencial debe plantearse precozmente frente a pacientes pediátricos críticamente enfermos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Entrega una detallada descripción clínica y de laboratorio de la evolución grave de pacientes con este síndrome, logrando establecer una temporalidad de signos y síntomas que permitan sospecharlo precozmente, así como la respuesta favorable a un tratamiento inmunomodulador estandarizado.

Resumen

En abril de 2020 se describe por primera vez el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al COVID-19 (SIM-C), el que puede evolucionar gravemente, con necesidad de soporte intensivo. **Objetivo:** Describir las características clínicas, de laboratorio y manejo de niños hospitalizados que cumplen con criterios de SIM-C de presentación grave en una unidad de paciente crítico pediátrico. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo descriptivo de niños con SIM-C grave manejados por fases de tratamiento con inmunoglobulina y metilprednisolona, según su respuesta clínica. Se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio e imágenes. Se clasificaron fenotipos de presentación en Kawasaki y no Kawasaki, comparando sus hallazgos. **Resultados:** Se analizaron 20 pacientes, mediana de 6 años, 60% sexo femenino, 40% refirió comorbilidad. Se identificó SARS-CoV-2 en el 90%. Presentaron fiebre como primer síntoma, seguido por

Palabras clave:
Síndrome Inflamatorio Multisistémico;
SIM-C;
COVID-19;
SARS-CoV-2;
Coronavirus;
Pediatría

Correspondencia:
Felipe Yagnam R.
felipeyagnam@gmail.com

Como citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):395-405. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.3333

clínica gastrointestinal (70%) breve y precoz. 75% presentó fenotipo Kawasaki. Evolucionaron con linfopenia, hipoalbuminemia, alteraciones de coagulación y elevación de parámetros inflamatorios sistémicos y cardíacos. El 80% presentó alteraciones ecocardiográficas y el 90% presentó shock que requirió soporte intensivo, todos con evolución breve y favorable. Todos los pacientes respondieron a la terapia instaurada, pero un 40% requirieron una segunda fase de tratamiento. No hubo diferencias al comparar entre fenotipos. Ninguno falleció. **Conclusión:** El SIM-C es una nueva enfermedad infantil cuya presentación podría comprometer la vida de los pacientes. Requiere sospecha precoz, manejo inmunomodulador, soporte intensivo y un enfrentamiento multidisciplinario para obtener los mejores resultados y optimizar su pronóstico.

Abstract

In April 2020, the pediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with COVID-19 (MIS-C) was described for the first time. MIS-C could have a severe course and may require critical care support. **Objective:** To describe the clinical, laboratory, and management characteristics of hospitalized children who meet MIS-C criteria with severe presentation in a pediatric critical patient unit. **Patients and Method:** Descriptive prospective study of children with severe MIS-C managed by treatment phases with immunoglobulin and methylprednisolone, according to their clinical response. Epidemiological, clinical, laboratory and imaging data were obtained. Phenotypes were classified into Kawasaki and not Kawasaki, comparing their findings. **Results:** 20 patients were analyzed, the median age was 6 years, 60% were female, and 40% presented comorbidity. SARS-CoV-2 was detected in 90% of the patients. They presented fever as the first symptom, followed by brief and early gastrointestinal symptoms (70%). 75% presented the Kawasaki phenotype. They evolved with lymphopenia, hypoalbuminemia, coagulation alterations, and elevated systemic and cardiac inflammatory parameters. 80% of the cases presented echocardiographic alterations and 90% shock that required critical care support. All the patients had a short and favorable evolution. All patients responded to the established therapy, but 40% required a second phase of treatment. There were no differences when comparing phenotypes. No deaths were reported. **Conclusion:** MIS-C is a new childhood disease whose presentation could be life-threatening. It requires early suspicion, immunomodulatory management, critical care support, and a multidisciplinary approach to obtain the best results and optimize its prognosis.

Keywords:

Multisystem
Inflammatory
Syndrome;
MIS-C;
COVID-19;
SARS-CoV-2;
Coronavirus;
Pediatrics

Introducción

La carga de enfermedad producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha centrado en los adultos^{1,2}. En los niños esta infección se manifiesta habitualmente como una enfermedad respiratoria aguda leve a moderada e incluso asintomática, con baja hospitalización y mortalidad³⁻⁵. Reportes de Italia y Reino Unido en abril del 2020 describieron un cuadro inflamatorio multisistémico que se presentó entre 2 a 6 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica. La enfermedad se denominó síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19 (SIM-C), bajo criterios diagnósticos de diversas instituciones internacionales incluyendo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁻⁸. Esta entidad comparte características clínicas comunes con otros síndromes ya conocidos, como la enfermedad de Kawasaki (EK) y el síndrome del *shock* tóxico (SST)^{9,10}. Se caracteriza por la aparición de fiebre, síntomas gastrointestinales, criterios de EK, hipercoagulabilidad y

parámetros de laboratorio en rango inflamatorio severo, asociados o no a *shock*.

En Chile el primer caso de COVID-19 se confirmó el 3 de marzo de 2020, con punto máximo de casos en la semana epidemiológica (SE) 25¹¹, y al igual que las series internacionales, los niños se vieron afectados en un grado menor, tanto en severidad como en frecuencia, representando aproximadamente el 5% de los casos⁵. Los primeros casos de SIM-C en Chile se reportaron a partir de la SE 23⁴, desarrollándose posteriormente guías de diagnóstico y manejo de la Sociedad Chilena de Infectología y del Ministerio de Salud¹². La enfermedad es de descripción reciente y se desconoce en forma clara su fisiopatología, pero esta descrito que puede evolucionar en forma severa, simulando otras enfermedades de presentación grave y compromiso vital, lo que presenta un desafío diagnóstico y de manejo para los equipos de cuidados críticos. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y el manejo de los pacientes con SIM-C de presentación grave, que requirieron hospitalización en una Unidad de Paciente Crítico (UPC).

Pacientes y Método

Diseño del estudio y pacientes

Se diseñó un estudio descriptivo prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes ingresados al Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC) –hospital pediátrico de referencia del área Sur de Santiago– con diagnóstico de SIM-C de presentación grave, entre el 07 de junio y el 01 de Agosto de 2020, correspondientes a las SE 24 y 31. La definición de caso se realizó según los criterios de la OMS⁸. La gravedad se definió por la necesidad de ingreso a UPC debido a compromiso hemodinámico y/o requerir monitoreo avanzado. Aquellos pacientes con SIM-C cuya estabilidad hemodinámica no requirió ingreso a UPC fueron excluidos del análisis de este estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del HEGC y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. El consentimiento informado de los padres/tutores de los pacientes enrolados fue obtenido mediante contacto telefónico, seguido de vía digital. La información fue recopilada desde los registros clínicos electrónicos del HEGC. Se creó una base de datos para el registro de la información (Microsoft Excel), codificada, resguardando la confidencialidad del paciente.

Los primeros 6 pacientes reclutados para este estudio fueron parte de una comunicación breve de estos autores para la Sociedad Chilena de Pediatría¹³ y de un estudio colaborativo pediátrico chileno⁴.

Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos

Se obtuvieron variables demográficas como edad, sexo y comorbilidades. Se realizó estudio etiológico de SARS-CoV-2 mediante reacción de la polimerasa en cadena (RPC) desde hisopado nasofaríngeo (RPC-Tiempo Real SARS-CoV-2, Cobas 6800 Roche) y serología IgM e IgG mediante inmunocromatografía (Standard Q COVID-19 IgM/IgG Duo/ SD Biosensor). Se determinó nexos epidemiológicos cuando presentaban antecedentes de COVID-19 y/o contacto con familiar diagnosticado como caso confirmado o probable de COVID-19.

Las variables clínicas analizadas fueron fiebre, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos y diarrea), clínica de EK (exantema, cambios de mucosa, conjuntivitis no exudativa, edema de extremidades y adenopatías), síntomas neurológicos (cefalea, irritabilidad y crisis epilépticas) y síntomas respiratorios (tos, coriza, odinofagia, dificultad respiratoria). Los pacientes fueron clasificados según el espectro clínico de presentación en fenotipo Kawasaki si tenían elementos clínicos para EK, clásico o incompleto, acorde a los criterios de la American Heart Association (AHA) o fenotipo no Kawasaki si no los cumplían¹⁴.

El estudio, diagnóstico y manejo se aplicó de manera estandarizada a todos los pacientes del estudio, acorde a una guía local multidisciplinaria desarrollada por pediatras infectólogos, hematólogos, cardiólogos, inmunólogos e intensivistas, basado en las recomendaciones de la OMS y otros protocolos internacionales disponibles al momento de su desarrollo¹⁵ (figura 1).

Para el análisis de los exámenes de laboratorio se utilizó el peor valor obtenido durante las primeras 48 h de hospitalización. El compromiso cardíaco se cuantificó mediante creatina kinasa y su fracción MB (Ck-CkMB), troponina T, pro-péptido natriurético cerebral (proBNP), electrocardiograma y/o registro de monitoreo continuo electrocardiográfico, además de ecocardiografía realizada por cardiólogo dentro de las 24 h del ingreso. Se definieron las siguientes alteraciones: disfunción ventricular, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, alteración valvular y alteración coronaria con refringencia, dilatación y/o aneurisma, estos últimos según z score definidos por la AHA¹⁴.

Se midieron variables inflamatorias con proteína C reactiva (PCR), velocidad de hemossedimentación (VHS), procalcitonina, ferritina, albúmina y cuantificación de interleuquina 6 (IL6) en sangre. Se obtuvieron variables hematológicas con hemograma y se definió linfopenia como conteo absoluto de linfocitos < 1.500 por μ L. Se midieron dímero D (DD), fibrinógeno, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina activado (TTPK) como variables de coagulación.

Se obtuvieron variables bioquímicas y de perfusión mediante la medición de ácido láctico, saturación venosa central de O₂ (SvcO₂), diferencia veno-arterial de CO₂ (DCO₂), función renal (creatinina y nitrógeno ureico) y función hepática con transaminasas. Para evaluar la presencia de algún otro foco infeccioso se realizaron hemocultivos, urocultivo, inmunofluorescencia directa y/o RPC para estudio de virus respiratorios y radiografía de tórax. Otras imágenes como ecografía abdominal y TC de abdomen se realizaron según la necesidad del paciente. Se midió el soporte de UPC determinando la presencia de *shock* por criterios de la guía sobreviviendo a la sepsis¹⁶, necesidad de ventilación mecánica (VM) y otras terapias de soporte como VM no invasiva, terapia de reemplazo renal (TRRC) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Se evaluó el manejo del *shock* según la necesidad de reanimación con volumen y/o drogas vasoactivas (DVA) y el índice inotrópico-vasoactivo¹⁷. Se determinó el PIM 2¹⁸ como score de mortalidad e índice PELOD¹⁹ para establecer la disfunción orgánica. Otras variables estudiadas fueron días de estadía en UPC y letalidad al egreso y a los 28 días.

El tratamiento se definió en 3 fases progresivas, según de la evolución clínica (figura 1). La fase 1 consistió en la administración de inmunoglobulina G intrave-

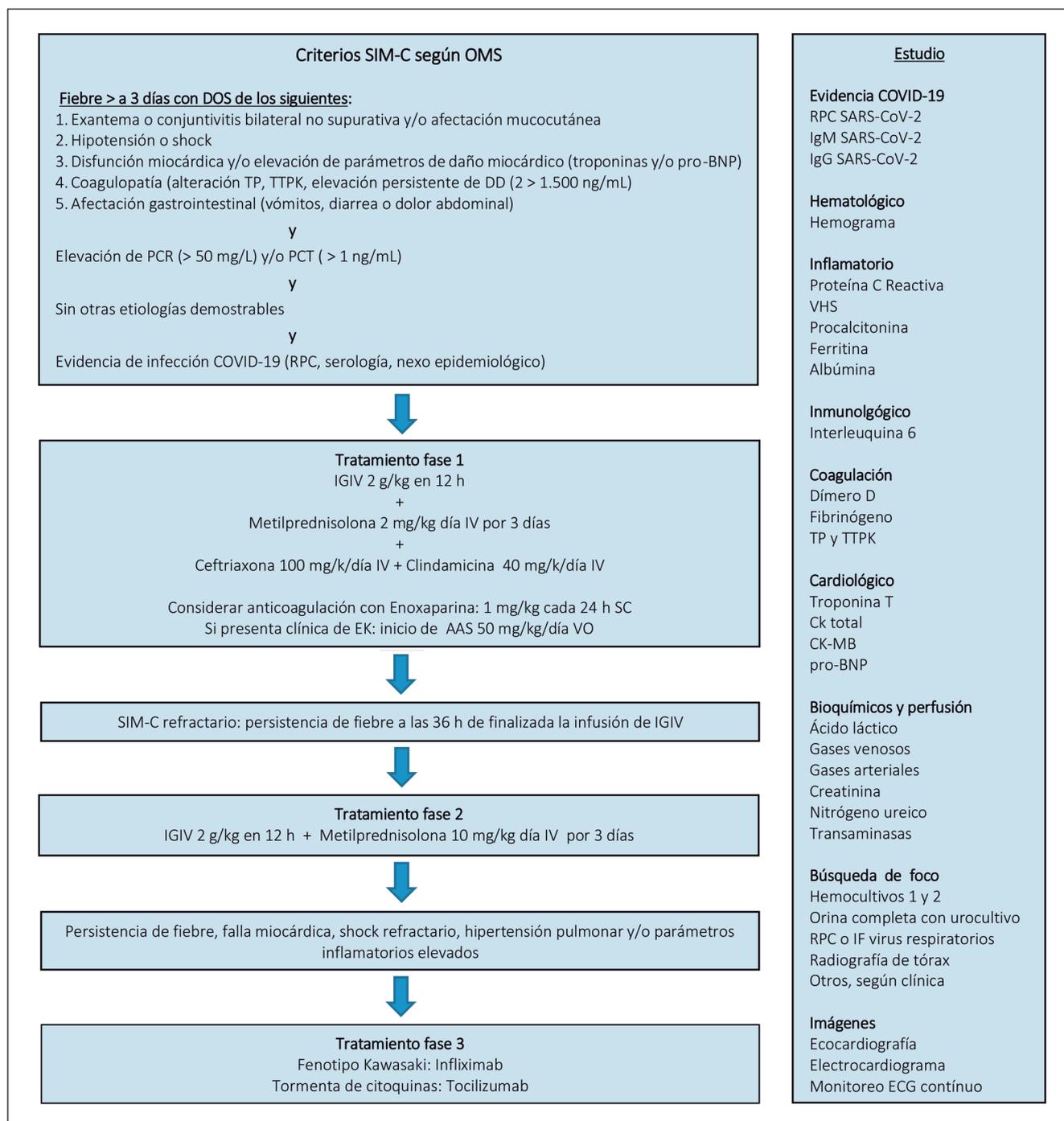


Figura 1. Flujograma de manejo de pacientes con SIM-C. *grave.

nosa (IGIV), corticoides y tratamiento antibiótico empírico asociado (ceftriaxona y clindamicina). Se agregó al manejo heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profiláctica si presentaban dímero D (DD) sobre 1.500 ng/ml. Aspirina (AAS) se reservó para los pacientes que se presentaron con fenotipo Kawasaki. Se consideró refractario a fase 1 si el paciente persistía febril a las 36 h de finalizada la infusión de IGIV. En

estos casos, se dio se inicio a la fase 2 de tratamiento, que consistió en una segunda dosis de IGIV y un aumento de más de 4 veces en la dosis de corticoides. El criterio de refractariedad a la fase 2 fue el mismo que usó para la fase 1. De mantenerse febril, se planteó una fase 3 que consistía en el uso de terapia biológica con infliximab o tocilizumab. Los corticoides se descendieron en forma progresiva con prednisona a dosis de 2,

1 y 0,5 mg/kg/día por 3 días cada una. Los antibióticos se suspendieron al descartar infección bacteriana por clínica y estudio de apoyo. La AAS se indicó hasta 48 hrs. del cese de la fiebre para continuar con dosis de mantención de 3 mg/kg/día. La HBPM se suspendió al séptimo día, si es que no se presentaron eventos trombóticos.

Análisis estadístico

Debido al diseño descriptivo del estudio y de ser una patología de reciente aparición, no se realizó cálculo de tamaño muestral. Las variables continuas fueron expresadas como promedio (desviación estándar, DE) o mediana (rango intercuartil, RIC), según distribución normal, y para evaluar su diferencia entre grupos se utilizó la prueba de t de Student para las variables con distribución normal y la prueba de la U de Mann-Whitney para las no normales. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencia (porcentaje) y se utilizó la prueba exacta de Fischer para determinar diferencias de grupos. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor p del contraste de hipótesis fue menor a 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13.

Resultados

Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos

Durante el período de estudio ingresaron al HEGC 553 pacientes, de los cuales 103 fueron por COVID-19, correspondiendo 27 de ellos a SIM-C. En el mismo período ingresaron a UPC 122 pacientes, de los cuales 30 fueron por COVID-19, y 20 de ellos lo hicieron con diagnóstico de SIM-C grave. El 74% de todos los SIM-C ingresados al HEGC requirieron manejo en UPC, correspondiendo al 16% (20/122) de los ingresos totales de UPC y al 67% (20/30) de los pacientes con COVID-19 de la unidad.

El porcentaje de positividad de RPC del área sur de Santiago fue disminuyendo de 49 a 7% en las semanas estudiadas, con una frecuencia máxima de positividad 2 semanas previas al inicio de este reporte (SE 22, 54% positividad) según datos obtenidos del laboratorio de biología molecular del Hospital Dr. Lucio Córdova, centro de referencia para estudio de RPC-Tiempo Real SARS-CoV-2 del área sur (datos no publicados). Los primeros casos de SIM-C en el área aparecieron en la SE 24, la frecuencia máxima ocurrió en la SE 28 con 8 casos, 6 de ellos de presentación grave.

La mediana de edad fue de 6 años, el 60% de sexo femenino. Un 40% presentó alguna comorbilidad (tabla 1). Las medianas de estadía hospitalaria y de UPC fueron de 9,5 días (RIC: 1 a 12,8) y 5 días (4-6), respectivamente. No hubo fallecidos en nuestro estudio.

Infección por SARS-CoV-2

Se identificó alguna asociación con COVID-19 en el 100% de los pacientes. Se evidenció la presencia del virus en el 90% de la serie, en 15% se identificó el SARS-CoV-2 sólo por RPC tiempo real, 45% exclusivamente por serología (IgG, IgM o ambas) y 30% presentó simultáneamente estudio molecular y serológico positivo. El 70% de los pacientes tuvieron IgG positiva, 6 de ellos además presentaron positiva la IgM. Los dos pacientes sin identificación viral tenían nexos epidemiológico.

El nexo epidemiológico se logró establecer en la mitad de los pacientes, la mayoría por ser contacto estrecho con familiar con SARS-CoV-2 y sólo 1 paciente por haber presentado síntomas de COVID-19 previo al SIM-C (tabla 1).

Hallazgos clínicos

La fiebre estuvo presente en todos los pacientes, destacándose como el primer síntoma, con aparición 3,5 días previos a la hospitalización y una duración promedio de 5,9 días (DE 2,2). Los signos de EK se iniciaron al día 3 del cuadro y tuvieron una duración promedio de 5,5 días (DE 2,8). Lo más frecuente fue la presencia de exantema, seguido por los cambios en la mucosa oral/lingual y conjuntivitis no exudativa. Identificamos síntomas gastrointestinales en la mayoría de los pacientes, siendo lo más frecuente el dolor abdominal. Estos síntomas fueron de aparición precoz, presentándose al menos uno de ellos 1,4 días desde el inicio de la fiebre, con una duración promedio de 4,4 días (DE 3,4). El fenotipo Kawasaki fue la presentación más frecuente, de ellos el 80% (12 pacientes) tuvieron criterios de EK incompleto (tabla 1). La figura 2 detalla la evolución y duración de los signos y síntomas en el tiempo, a partir del inicio del cuadro y su relación con el momento de hospitalización en UPC.

Hallazgos de laboratorio

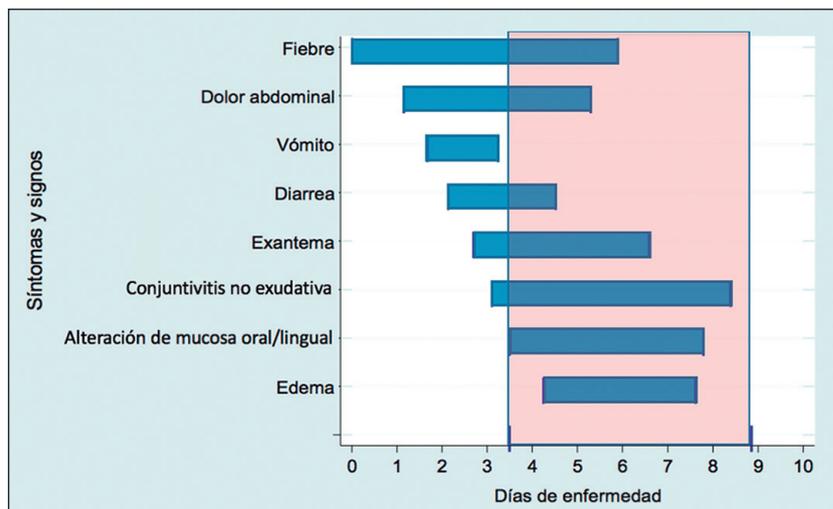
Los parámetros medidos fueron compatibles con inflamación aguda en la mayoría de los pacientes, destacando la elevación de PCR, procalcitonina y ferritina, independiente del fenotipo de presentación. La hipoalbuminemia fue uno de los hallazgos más frecuentes. En lo hematológico predominó la anemia y la linfopenia. Respecto a los parámetros de coagulación todos los pacientes estudiados tuvieron una elevación de DD y fibrinógeno. Sin embargo, la mayoría mantuvo TP y TTPK dentro de rangos normales. La IL6 se encontró elevada en el 85% (n = 17) de los pacientes, incluyendo 2 casos con valores > 2000 pg/mL. El 95% de los pacientes presentó inflamación cardíaca, medida por troponina T y el mismo porcentaje de pacientes presentó un pro-BNP elevado, compatible con insuficiencia cardíaca. En el laboratorio bioquímico y de perfusión

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de pacientes con SIM-C* grave

Característica	Total	Fenotipo Kawasaki	Fenotipo No Kawasaki
n	20	15	5
Edad en años. Mediana (RIC)	6 (1-7)	4 (1-6)	10 (6-11)
Sexo. n (%)			
Femenino	12 (60)	8	3
Comorbilidad. n (%)	8 [§] (40)	7	2
Evidencia de SARS-CoV-2. n (%)	18 (90)	14	4
RPC (+)	9 (45)	7	2
Serología (+) [¶]	15 (75)	12	3
Nexo epidemiológico. n (%)	10 (50)	7	3
COVID-19 ^b	1 (5)	1	---
Contacto estrecho con COVID-19	9 (45)	6	3
Hallazgos clínicos. n (%)			
Fiebre	20 (100)	15	5
Signos y Síntomas Kawasaki	15 (75)	15	---
Exantema	12 (60)	12	---
Cambios en mucosa oral/lingual	10 (50)	10	---
Conjuntivitis no exudativa	10 (50)	10	---
Edema extremidades	8 (40)	8	---
Adenopatía	---	---	---
Síntomas Gastrointestinales	18 (90)	13	5
Dolor abdominal	14 (70)	9	5
Diarrea	9 (45)	5	4
Vómitos	12 (60)	9	3
Síntomas respiratorios ¹	3 (15)	2	1
Síntomas neurológicos ²	5 (25)	5	0
Estadía UPC en días. Mediana (RIC)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (5-6)
Estadía hospitalaria en días. Mediana (RIC)	9 (7-12)	9 (7-13)	10 (8-11)
Letalidad al egreso o 28 días. Mediana (RIC)	---	---	---

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. [§]Correspondieron a 4 pacientes asmáticos, 3 obesos y 1 con rinitis alérgica. RPC: Reacción de polimerasa en cadena. [¶]Incluye IgM+ y/o IgG+. ^bSíntomas respiratorios las semanas previas al inicio del cuadro de SIM-C. ¹Incluye tos, odinofagia y/o dificultad respiratoria. ²Incluye cefalea, compromiso de conciencia y/o convulsiones.

Figura 2. Evolución y duración de síntomas y signos según días de enfermedad de pacientes con SIM-C* grave. *SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. El área de color rojo corresponde a la duración promedio de la estadía en UPC. El origen de cada barra representa de inicio del síntoma, considerando como día 0 el comienzo del cuadro clínico. Duración en días promedio (desviación estándar) de fiebre: 5,9 (2,2); dolor abdominal: 4,2 (3); vómitos: 1,6 (0,9); diarrea: 2,4 (3,9); exantema: 3,9 (1,9); conjuntivitis no exudativa 5,3 (3,5); cambios en la mucosa oral o lingual 4,3 (2,7); edema: 3,4 (1,8).



la mayoría de los pacientes no elevaron lactato, tampoco alteraron su saturación venosa y sólo 5 de ellos presentaron valores alterados de DCO₂. Al comparar los resultados entre los fenotipos Kawasaki y los no Kawasaki, hubo una tendencia a valores más alterados en este último grupo, no encontrándose significancia estadística, excepto para creatinina y transaminasas ($p < 0,05$). No se identificó otro agente o foco infeccioso en ningún paciente. Los hallazgos de laboratorio se detallan en la tabla 2.

Imagenología

Se estudió con imágenes abdominales a 6 pacientes (3 tomografías computadas y 3 ecografías) por clínica de abdomen agudo. Los hallazgos más frecuentes fueron adenitis mesentérica en 4 pacientes, ileocolitis en 3 pacientes, hepatomegalia en 3 pacientes y se observó esplenomegalia en un paciente. Estos resultados se presentaron independientemente del fenotipo clínico. Se describió radiografía de tórax alterada con infiltrado perihiliar en 5 pacientes.

Tabla 2. Características de laboratorio de pacientes con SIM-C* grave

Parámetro	Valor normal	Total Mediana (RIC)	Fenotipo Kawasaki Mediana (RIC)	Fenotipo No Kawasaki Mediana (RIC)
Hematológico				
Hemoglobina (g/dL)	(10,7-15,6)	8,8 (8,2-9,5)	8,7 (7,6-9,3)	9,5 (8,4-9,9)
Leucocitos (x 1.000/ μ L)	(4,5-13,5)	14,9 (6,9-20,1)	14,2 (6,1-20,1)	18,1 (14,3-20,2)
Neutrófilos (RAN) (x 1.000/ μ L)	(> 1,5)	8,1 (4,4-10,5)	6,6 (3,0-9,6)	10,9 (8,5-1,2)
Linfocitos (RAL) (x 1.000/ μ L)	(2-10)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,7)	0,8 (0,7-0,9)
Plaquetas (x 1.000/ μ L)	(140-450)	165 (113-246)	167 (112-247)	137 (114-246)
Inflamatorios				
Proteína C Reactiva (mg/dL)	(< = 5)	132 (100-344)	127 (47-356)	275 (132-315)
VHS (mm/h)	(1-20)	49 (28-62)	52 (38-63)	39 (20-54)
Procalcitonina (ng/mL)	(< 0,5)	3,5 (0,6-7,4)	3,1 (0,4-8,2)	5,6 (1,9-6,6)
Ferritina (ng/mL)	(22-322)	228 (162-495)	221 (160-402)	447 (227-542)
Albúmina (g/dL)	(3,8-5,4)	2,4 (2,1-2,9)	2,4 (2,1-3,0)	2,3 (2,1-2,5)
Inmunológico				
Interleuquina 6 (pg/mL)	(< 3,4)	108 (57-451)	93 (44-365)	153 (69-2.000)
Coagulación				
Dímero D (ng/mL)	(< = 500)	4.524 (3.112-6.069)	4.042 (2.409-5.912)	6.062 (4.520-6.075)
Fibrinógeno (mg/dL)	(135-358)	433 (345-597)	416 (314-660)	537 (493-560)
TP (%)	(70-120)	54 (47-65)	60 (46-70)	49 (48-51)
TTPK (seg.)	(25,3-37,9)	33 (30-41)	36 (30-42)	32 (29-32)
Cardiológico				
Troponina T (ng/dL)	(20-60)	17 (6-38)	16 (7-42)	23 (3-34)
CK (U/L)	(< = 149)	161,0 (88,5-340,5)	187,0 (89-377)	132,0 (52-250)
CK-MB (U/L)	(< = 25)	29,1 (25,8-34,4)	28,0 (24,8-34)	33,0 (30,6-38)
Pro-BNP (pg/mL)	(< 300)	3.790 (1.077-9.350)	3.540 (1.210-10.700)	4.740 (943-8.420)
Bioquímicos y Perfusión				
Ácido láctico (mg/L)	(4,5-19,8)	17,0 (12,3-22,3)	16,7 (11,7-22)	38,4 (12,5-55)
SvO ₂ (%)	(> 70%)	70 (62-79)	68 (60-82)	71 (68-75)
DCO ₂ (mmHg)	(< 6)	7 (5-9)	8 (5-9)	7 (6-7)
Creatinina (mg/dL) ¹	(0,32-0,87)	0,41 (0,31-0,54)	0,38 (0,3-0,49)	0,56 (0,42-0,75)
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	(5-25)	13 (10-17)	12 (9-16)	16 (14-18)
GOT (U/L) ¹	(5-32)	42 (28-67)	37 (27-53)	100 (76-181)
GPT (U/L) ¹	(5-31)	43 (19-57)	39 (17-53)	102 (46-126)
GGT (U/L) ¹	(5-40)	34 (15-70)	21 (13-45)	125 (59-175)

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. RAN: recuento absoluto de neutrófilos. RAL: recuento absoluto de linfocitos. VHS: velocidad de hemossedimentación. TP: tiempo de protrombina. TTPK: tiempo de tromboplastina activado. CK: Creatinquinasa. CKMB: fracción MB de creatinquinasa. Pro-BNP: Pro-péptido natriurético tipo B. SVO₂: saturación venosa central. DCO₂: diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono. GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica. GGT: gama glutamil transpeptidasa. ¹diferencia significativa entre fenotipos ($p < 0,05$).

Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos de pacientes con SIM-C* grave

Características	Total. n = 20	Fenotipo Kawasaki. n = 15	Fenotipo No Kawasaki. n = 5
Alteración ecocardiográfica	16 (80%)	13 (87%)	3 (60%)
Disfunción ventricular	6 (30%)	4 (27%)	2 (40%)
Derrame pericárdico	3 (15%)	3 (20%)	----
Hipertensión pulmonar	4 (20%)	3 (20%)	1 (20%)
Alteración valvular	1 (5%)	----	1 (20%)
Alteración coronaria	11 (55%)	9 (60%)	2 (40%)
Refringencia	7 (35%)	5 (33%)	2 (40%)
Dilatación	7 (35%)	6 (40%)	1 (20%)
Aneurisma	2 (10%)	2 (13%)	----

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. Los resultados se expresan como enteros y porcentajes.

Tabla 4. Características del soporte intensivo de pacientes con SIM-C* grave

Características	Total. n = 20	Fenotipo Kawasaki. n = 15	Fenotipo No Kawasaki. n = 5
PIM2	1,1 (RIC 0,8-1,3)	1,1 (RIC 0,8-1,2)	1,0 (RIC 0,8-1,4)
Shock	18 (90%)	14 (93%)	4 (80%)
Reanimado con Volumen	17 (85%)	13 (87%)	4 (80%)
Volumen en ml/kg	40 (RIC 20-40)	40 (RIC 20-40)	30,0 (RIC 20-55)
DVA	16 (80%)	12 (80%)	4 (80%)
Días de DVA	2,0 (RIC 2,0-3,5)	2,0 (RIC 2,0-3,5)	2,5 (RIC 2,0-3,5)
Índice inotrópico vasoactivo	20 (RIC 10-24,8)	15,5 (10-25)	20 (20-23)
Ventilación Mecánica			
Invasiva	15 (75%)	11 (73%)	4 (80%)
Días de Ventilación	2 (RIC 2-3)	3 (RIC 2-4)	2 (RIC 2-2)
PELODS	12 (RIC 11-12)	11 (RIC 11-12)	12 (RIC 11,5-12)

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. PIM2: Pediatric Index of Mortality-2. DVA: Drogas Vasoactivas. PELODS: pediatric logistic organ dysfunction score. ECG: electrocardiograma, incluye monitoreo continuo electrocardiográfico. Los resultados están expresados en mediana y RIC, en el caso de shock, reanimación con volumen, DVA y ventilación mecánica invasiva, los resultados se expresan en enteros y porcentajes.

Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos

El ECG y/o monitoreo continuo se presentó alterado en un paciente, con una taquicardia ventricular con pulso. El 80% de los enfermos exhibieron ecocardiograma anormal. La alteración coronaria fue lo más frecuente, presentándose en el 55% de los pacientes (11/20), identificándose aneurisma en sólo 2 de ellos (10%). Otras alteraciones ecocardiográficas incluyeron disfunción ventricular, hipertensión pulmonar, valvulopatía aguda y derrame pericárdico (tabla 3).

Soporte en UPC

La predicción de mortalidad al ingreso, calculada por PIM2 para este grupo de pacientes fue baja. La mayoría de los enfermos ingresaron con *shock*, requiriendo reanimación con cristaloides e inicio de DVA, cuya duración fue breve. Lo más frecuente fue el uso

de epinefrina, que ocurrió en 16 pacientes, 12 de los cuales requirieron asociación con norepinefrina. Respecto a la repercusión del *shock*, no se evidenciaron otras disfunciones, excepto la cardiovascular, lo que se fue compatible con un índice de PELOD bajo (tabla 4). Una de las terapias de soporte más utilizada fue la VMI, que se instauró debido a inestabilidad hemodinámica y su duración fue acotada a la resolución del *shock* (tabla 4). Ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal continua, ni ECMO.

Tratamiento

El 100% de los pacientes analizados recibieron la fase 1 de tratamiento, el cual comenzó con una mediana de 17 h desde el ingreso al hospital (RIC 11,5-18,8). En el 60% de los casos la fiebre remitió en esta fase. El 40% continuó febril, clasificándose como refractario, requi-

riendo pasar a fase 2, donde se logró remisión completa de la fiebre en todos los casos. Ningún paciente requirió tratamiento de fase 3 para uso de terapia biológica. No encontramos diferencias al comparar variables demográficas, clínicas ni de laboratorio según respuesta a fase de tratamiento, excepto persistencia de fiebre.

Discusión

El SIM-C es una entidad clínica recientemente descrita, que puede comprometer la vida de los pacientes pediátricos, representando un desafío diagnóstico y de manejo, dada la similitud con otros cuadros graves y de alta letalidad de la infancia¹⁶. Su aparición y aumento de casos ocurre desfasado de los puntos máximos de contagio comunitario o de las hospitalizaciones por COVID-19^{4,9,20}. En nuestro estudio los pacientes con SIM-C se presentaron 6 semanas después del máximo porcentaje de positividad de RPC observado en nuestra área de salud, requiriendo soporte y/o monitoreo avanzado en UPC en el 74% de los casos, similar a lo reportado en Francia y Estados Unidos donde requirieron manejo intensivo entre el 73 y el 80%^{20,21} y con una corta estadía en UPC. Por otro lado, el 67% de los pacientes ingresados a nuestra UPC por COVID-19 fueron SIM-C, lo que sugiere que esta sería la manifestación clínica más grave del SARS-CoV-2 en la edad pediátrica, la cual se presentaría más frecuentemente en escolares sanos, sin antecedentes clínicos de COVID-19, pero con algún contacto estrecho, lo que coincide con otras publicaciones^{9,21,22}. La presentación semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2, explicaría en esta serie el bajo porcentaje de diagnóstico molecular mediante hisopado nasofaríngeo (45%), contrastando con el 93% de positividad de la IgG.

En nuestros hallazgos clínicos destacaron por frecuencia y temporalidad la fiebre, los síntomas gastrointestinales y los signos y síntomas de EK incompleto, incluso de manera más frecuente que lo descrito en otros reportes²³⁻²⁵. Según los datos obtenidos, nuestros pacientes ingresaron a UPC cursando con fiebre, dolor abdominal y diarrea. Los pacientes con fenotipo Kawasaki, ingresaron además con exantema y conjuntivitis no exudativa, presentando el compromiso de mucosa oral/lingual y el edema durante la hospitalización. Esta temporalidad clínica es importante para el enfrentamiento de la enfermedad, entendiéndose que la fiebre y los síntomas gastrointestinales son precoces y pueden evolucionar en pocos días a clínica de EK con *shock*, requiriendo soporte intensivo, lo que ocurriría alrededor del día 3 de evolución.

El laboratorio se caracterizó por una inflamación sistémica, con anemia, linfopenia, PCR y procalcitonina en niveles descritos para infecciones bacteria-

nas^{26,27}, altos valores de ferritina e hipoalbuminemia, semejantes a lo reportado en otras series de pacientes con SIM-C, lo que implica que el diagnóstico diferencial de cuadros inflamatorios/infecciosos sistémicos severos debe considerar al SIM-C dentro de sus causas probables^{4,25,28,29}. El estado de hipercoagulabilidad, descrito en pacientes adultos y pediátricos con infección por SARS-CoV-2^{30,31} no es concordante con los valores bajos de fibrinógeno habitualmente observados en pacientes con coagulopatías secundarias a *shock séptico*³². En nuestra serie se expresó por un alto valor del DD, además de una elevación de fibrinógeno, pero no se correlacionó con evidencia de fenómenos trombóticos. Los hallazgos cardiológicos mostraron inflamación cardíaca a través de marcadores bioquímicos, como troponina T y pro-BNP. Sin embargo, no concuerdan con el 30% de disfunción ventricular encontrada por ecografía, lo cual difiere entre los distintos reportes^{21,33,34} y debería ser motivo de análisis en estudios posteriores. Nuestros pacientes presentaron alteración coronaria precoz, dentro de las 24 h del ingreso, independiente del fenotipo Kawasaki o no Kawasaki, además la proporción de pacientes con dilatación o aneurismas (35% y 10% respectivamente) fue mayor que lo reportado habitualmente en EK¹⁴. Esto plantea la posibilidad de una fisiopatología que podría ser distinta de lo que ocurre habitualmente en la EK o en la población adulta con compromiso cardíaco por COVID-19^{33,35,36}.

La gravedad de la presentación clínica de nuestros pacientes se evidenció mayoritariamente a través de un *shock* hipotensivo no respondedor a volumen, soporte con VMI y uso de DVA, incluso de manera más frecuente que en otras series clínicas³⁷. Sin embargo, su evolución rápidamente favorable difirió de otros cuadros de presentación semejante, como el *shock séptico* de origen bacteriano, con menos días de estadía en UPC, menor disfunción de órganos medido por PELOD, breve tiempo uso de terapias de soporte y ausencia de otras terapias de soporte avanzado, como TRRC o ECMO. La predicción de mortalidad medida por scores (PIM2, PELOD e índice inotrópico-vasoactivo) fue baja, concordante con la ausencia de pacientes fallecidos en nuestro estudio, similar a otros reportes ya publicados^{4,38,39} y contrario a reportes que describen alta mortalidad incluso superior al 18%⁴⁰.

Al inicio de este estudio no se contaba con recomendaciones nacionales para el manejo de estos pacientes, por lo que se determinó, basado en reportes internacionales, manejar todos los casos de SIM-C grave a terapia inmunomoduladora asociada de IGIV y corticoides. Un alto porcentaje de los pacientes del estudio continuó febril a pesar de haber usado terapia asociada, requiriendo nueva dosis de IGIV y un aumento de más de cuatro veces la dosis inicial de

corticoides para el cese de la fiebre. Esto nos invita a cuestionar la terapia escalonada que utilizamos y tal vez plantear la administración de metilprednisolona en dosis de 10mg/kg/día al ingreso de todos los pacientes con SIM-C grave, lo que podría eventualmente acortar la duración del cuadro clínico. La terapia biológica estaba descrita como alternativa terapéutica en protocolos internacionales¹⁵, pero nuestros resultados indican que los pacientes con SIM-C grave no la requieren para lograr baja de parámetros inflamatorios, suspensión de la terapia de soporte intensiva y cese de la fiebre.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran el bajo número de pacientes, que no permite establecer asociaciones entre las variables estudiadas, y la ausencia de sujetos entre 15 a 19 años, por lo que desconocemos la frecuencia y formas de presentación y/o evolución clínica en ese grupo. Sin embargo, la posibilidad de disponer de un protocolo multidisciplinario y colaborativo realizado de forma anticipada a la frecuencia máxima de ingresos por SIM-C nos permitió sistematizar el manejo de los casos, la obtención de exámenes y entregar un tratamiento estandarizado a todos los pacientes, de manera de poder comparar sus resultados, disminuyendo el sesgo asociado a las distintas terapias posibles de implementar. Creemos de alta relevancia seguir contando con estudios de SIM-C en pacientes críticos, idealmente multicéntricos, de manera de ofrecer terapias validadas por datos científicos que optimicen los resultados y seguridad en su implementación para nuestros pacientes.

Conclusión

El SIM-C es una manifestación clínica postinfecciosa del SARS-CoV-2 que puede poner en riesgo la vida de los pacientes pediátricos. La enfermedad en su expresión grave se presenta con síntomas gastrointestinales, evolucionando rápidamente con signos de EK, elevación severa de parámetros inflamatorios y com-

promiso hemodinámico con necesidad ventilación mecánica y drogas vasoactivas. Debe ser sospechado precozmente en los niños con *shock* que son ingresados a una UPC, con el objetivo de instaurar las medidas de soporte respectivas y la terapia inmunomoduladora, a la que responden rápidamente. El enfrentamiento multidisciplinario, colaborativo y coordinado es fundamental para su manejo, monitoreo y seguimiento a largo plazo, de modo que podamos mejorar el conocimiento de esta nueva entidad sindrómica de la pediatría.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al personal clínico y de laboratorio que trabaja en el hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés por su valiosa labor en el manejo de los niños con SIM-C.

Referencias

- World Health Organization. Timeline WHO's COVID-19 response. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline/>, última visita 18-02-2021.
- Shahid Z, Kalayanamitra R, Mc Clafferty B, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):926-9.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702.
- Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis.* 2020;100:75-81.
- Ministerio de Salud. Descripción epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19 en Chile. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/11/NIÑOS_COVID_01112020-AP_JA.pdf, última visita 18-02-2021.
- Centers of Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp/>, última visita 22-02-2021.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance->

- paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims/ última visita 22-02-2021.
8. World Health Organization. Scientific Brief. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> última visita 15-02-2021.
 9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-8.
 10. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
 11. Ministerio de Salud. Informe epidemiológico nº 82. Enfermedad por SARS-Cov-2 (COVID-19). <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/Informe-Epidemiológico-82.pdf> , última visita 25-02-2021.
 12. Ministerio de Salud. Subsecretaría de salud pública/ división de prevención y control de enfermedades/ programa nacional de salud de la infancia. Protocolo síndrome inflamatorio multisistémico en niños, niñas y adolescentes con SARS-Cov-2. 2020. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/Protocolo-S%C3%ADndrome-inflamatorio050720.pdf> , última visita 12-01-2021.
 13. Yagnam F, Drago M, Izquierdo G, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19. Reporte preliminar de 6 casos en una Unidad de Paciente Crítico. <https://www.sochipe.cl/subidos/links/SIMCHEGCRepbreve27Jun.pdf>, última visita 12-01-2021.
 14. 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-e999.
 15. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines: a Western New York Approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;101232.
 16. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani A, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):10-67.
 17. McIntosh AM, Tong S, Deakyn SJ, et al. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):750-7.
 18. Slater A, Shann F, Pearson G, et al. PIM 2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):278-85.
 19. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362(9379):192-7.
 20. 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.
 21. 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(3):259-69.
 22. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;40(1):e1-e6(6).
 23. Kaushik S, Aydin S, Derespina K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9.
 24. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711.
 25. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, et al. Discriminating MIS-C Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2021; 229:26-32.e2.
 26. Higdon M, Le T, O'Brien L, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged < 5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):S378-S386.
 27. Hoeboer S, Van der Geest PJ, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):474-81.
 28. Kernan K, Carcillo J. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-9.
 29. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in Critically Ill Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(11):1048-52.
 30. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-e288.
 31. Connors J, Levy J. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1559-61.
 32. Simmons J, Pittet JF. The Coagulopathy of Acute Sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-36.
 33. Belhadjer Z, Meot 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;142:429-36.
 34. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
 35. 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 Pediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-401.
 36. McCrindle BW, Manlhiot C. SARS-CoV-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children: Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? *JAMA*. 2020;324(3):246-8.
 37. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. (Rio J) 2020;96(5):582-92.
 38. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020;324(3):294-6.
 39. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged < 21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1324-9.
 40. de Farias EC, Piva JP, de Mello ML, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Coronavirus Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e374-e376.

Diagnóstico y manejo del Timo Ectópico Intratiroideo

Diagnosis and management of Intrathyroid Ectopic Thymus

Gazek N.^a, Dujovne N.^a, Ayarzábal V.^b, Teplisky D.^c, Herzovich V.^a, Felipe L.^d

^aServicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

^bServicio de Cirugía. Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

^cServicio de Intervencionismo. Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

^dServicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

Recibido: 16 de octubre de 2020; Aceptado: 21 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El timo ectópico intratiroideo es una condición benigna, infrecuente, causada por la migración aberrante del timo durante la embriogénesis. Es asintomático y en la mayoría de los casos es diagnosticado incidentalmente como un nódulo tiroideo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Transmite la importancia de que pediatras y especialistas en diagnósticos por imágenes reconozcan esta entidad, para poder diferenciarla de otras lesiones intratiroideas evitando estudios diagnósticos invasivos y/o cirugías innecesarias en estos pacientes.

Resumen

El timo ectópico intratiroideo (TEI) es una condición benigna poco frecuente, causada por la migración aberrante del timo durante la embriogénesis. Por lo general, se diagnostica incidentalmente como un nódulo tiroideo. **Objetivo:** Reportar la localización intratiroidea del tejido tímico ectópico y describir los hallazgos ecográficos en niños. **Pacientes y Método:** Revisamos retrospectivamente los datos clínicos y ecografías de tiroides realizadas en niños con nódulo tiroideo desde enero de 2010 a agosto de 2017 en un hospital nacional pediátrico de tercer nivel. Fueron considerados timos intratiroideos las lesiones intratiroideas hipocogénicas sólidas con múltiples tractos lineales o puntiformes hiperecogénicos que no modificaron sus características en el seguimiento. El seguimiento ecográfico fue realizado cada 4 - 6 meses. Se analizaron las características ecográficas de las lesiones (localización, lateralidad, tamaño y forma), la indicación de la ecografía y el tiempo de seguimiento. **Resultados:** De un total de 147 pacientes con nódulos tiroideos, identificamos 12 niños con lesiones sugestivas de TEI (8,1%). Edad media al diagnóstico: 3,9 años (rango 0-8). En todos los casos fue un hallazgo incidental. Las imágenes fueron unilaterales en ocho y bilaterales en cuatro pacientes. Todas las lesiones se ubicaron en la porción media y/o posterior de la glándula. Se adoptó una conducta expectante con seguimiento ecográfico (media 2,2 años; rango 0,83-4), excepto en un niño de 7 años

Palabras clave:

Timo Intratiroideo;
Ectópico;
Nódulo Tiroideo;
Ecografía;
Tiroides

con hallazgos inciertos, que fue operado, confirmándose TEI en el estudio anatomopatológico. **Conclusiones:** Las inclusiones tímicas intratiroideas son un hallazgo raro pero cada vez más frecuente, posiblemente relacionado con el mayor uso de la ultrasonografía. Los pediatras y especialistas en imágenes deben conocer esta entidad para diferenciarla de otras lesiones tiroideas, evitando estudios diagnósticos y/o tratamientos innecesarios en estos pacientes.

Abstract

Intrathyroidal ectopic thymus (IET) is a rare benign condition caused by the aberrant thymic migration during embryogenesis. It is usually incidentally diagnosed as a thyroid nodule. **Objective:** To report the intrathyroidal location of ectopic thymic tissue and to describe the ultrasound findings in children. **Patients and Method:** Retrospective descriptive review of the medical charts and thyroid ultrasound studies of children with nodular images in the thyroid gland, in a third level national pediatric hospital, from January 2010 to August 2017. Solid hypoechogenic intrathyroid lesions with multiple linear tracts or hyperechogenic points that did not change their characteristics during follow-up were considered intrathyroidal thymomas. The ultrasound follow-up was performed every 4-6 months. The ultrasound characteristics of the lesions (location, laterality, size and shape), the indication of the ultrasound scan and the follow-up time were analyzed. **Results:** Of 147 patients with thyroid nodules, we identified 12 children with lesions suggestive of an IET (8.1%). The mean age at diagnosis was 3.9 years (range 0-8). It was an incidental finding in all cases. Imaging findings were unilateral in eight patients and bilateral in four patients. All lesions were located in the mid and/or posterior portion of the gland. We adopted a watch-and-wait approach with ultrasound follow-up (mean 2.2 years; range 0.83-4) in all patients except in a 7-year-old boy who presented uncertain findings and underwent surgery, confirming IET in the pathological study. **Conclusions:** Thymic inclusions in the thyroid gland are a rare but increasingly frequent finding, possibly related to the increased use of ultrasound studies. Pediatricians and radiologists should be aware of this entity to differentiate it from other thyroid lesions, avoiding unnecessary studies and/or treatments in these patients.

Keywords:

Intrathyroid Thymus;
Ectopic;
Thyroid Nodule;
Ultrasound;
Thyroid

Introducción

El timo es el órgano linfóide central de la infancia y es responsable de la formación de linfocitos T maduros. El primordio tiroideo surge como un engrosamiento epitelial en el suelo faríngeo luego de la segunda semana de gestación. Este se desplaza caudalmente hasta la cuarta bolsa faríngea, adquiriendo su localización definitiva en la séptima semana de gestación. Simultáneamente el timo y las glándulas paratiroides se originan del tercer y cuarto par de bolsas faríngeas. En la séptima semana de gestación ambos conductos timofaríngeos migran caudalmente y entre la octava a novena semana se fusionan en la línea media alcanzando su localización definitiva en el mediastino anterior. Debido a la proximidad del divertículo tiroideo con las bolsas branquiales, los descendos de las glándulas paratiroides, glándula tiroides y timo están íntimamente relacionados explicando la localización ectópica de una dentro de otra¹.

El timo ectópico intratiroideo (TEI) es una condición benigna, infrecuente, causada por la migración aberrante del timo durante la embriogénesis. Su detección se ha incrementado debido a la utilización, cada vez más frecuente, de la ultrasonografía. Es asintomático y

en la mayoría de los casos es diagnosticado incidentalmente como un nódulo tiroideo². Si bien está definido en la literatura por hallazgos ecográficos característicos^{3,4}, en ocasiones conducen a estudios diagnósticos innecesarios por sospecha de patología nodular maligna. Los remanentes tímicos intratiroideos pueden explicarse por la relación cercana que existe durante el desarrollo embrionario entre la glándula tiroides y el timo.

El objetivo del manuscrito es reportar la localización intratiroidea del tejido tímico ectópico y describir los hallazgos ecográficos en niños para alertar a los médicos sobre la naturaleza benigna de esta entidad evitando estudios diagnósticos invasivos y/o cirugías innecesarias.

Pacientes y Método

Revisamos retrospectivamente los datos clínicos y ecografías de tiroides realizadas en pacientes menores de 18 años que concurrieron al servicio de endocrinología por presentar diagnóstico de nódulo tiroideo desde enero de 2010 a agosto de 2017 en un centro pediátrico de tercer nivel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

A su ingreso se realizó en cada caso, anamnesis con examen físico completo de región cervical y características de la glándula tiroidea.

Las ultrasonografías fueron realizadas por el pediatra especialista en diagnóstico por imágenes utilizando transductor lineal de 7,5 MHz.

Fueron considerados timos intratiroideos a las lesiones intratiroideas hipoecogénicas sólidas con múltiples tractos lineales o puntiformes hiperecogénicos que no modificaron sus características en el seguimiento. El seguimiento ecográfico fue realizado cada 4-6 meses.

Las características ecográficas de las lesiones (localización, lateralidad, tamaño y forma), la indicación de la ecografía y el tiempo de seguimiento fueron descritos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y se garantizó la protección integral de datos de los pacientes.

Resultados

Un total de 147 pacientes concurren a la consulta por haberles detectado nódulos tiroideos, que se presentaron ya sea, como nódulo único, bocio multinodular, quistes, nódulo con adenopatía o masa cervical. 12 (8 varones) evidenciaron lesiones sugestivas de timo intratiroideo (8,1%) (tabla 1). La edad media al diagnóstico de los pacientes fue de 3,9 años con un rango de 0 a 8 años.

Todos los casos fueron incidentalomas y en uno de ellos el diagnóstico fue prenatal.

Ecográficamente las lesiones fueron: unilaterales en ocho y bilaterales en cuatro pacientes. Todas fueron localizadas en el tercio medio y/o posterior de la glándula tiroidea. El rango de diámetro mayor de las lesiones fue variable entre 3-25 mm (media 6,4 mm). En cuanto a la forma, siete fueron redondeadas y cinco fusiformes. Todas, excepto tres tuvieron bordes definidos. 11 pacientes se presentaron ecográficamente con lesiones sólidas, hipoecogénicas con imágenes lineales o puntiformes en su interior hiperecogénicas y sin vascularización significativa (figura 1).

Un paciente de 7 años (caso 1) presentó una imagen en lóbulo tiroideo izquierdo dudosa: hipoecogénica y con bordes no definidos por lo cual se decidió la resección quirúrgica, luego de 1 año de seguimiento ecográfico (figura 2). El informe anatomopatológico confirmó un TEI. En los 11 pacientes restantes se tomó una conducta expectante, con una media de seguimiento ecográfico de 2,2 años (rango 10 meses a 3 años).

En los controles ecográficos se observó que las lesiones se mantuvieron estables excepto en dos pacien-

Tabla 1. Características de los pacientes

Caso	Sexo	Edad (años)	Indicación de ecografía
1	Masculino	7	Control tiroideo
2	Masculino	5	Control tiroideo. Xantogranulomatosis juvenil
3	Femenino	3	Control tiroideo
4	Masculino	2	Adenopatías cervicales
5	Masculino	3	Hallazgo en TAC en paciente con neuroblastoma
6	Masculino	5	Control tiroideo. Hipotiroidismo
7	Masculino	RN	Diagnóstico prenatal de quistes coloideos
8	Femenino	4	Adenopatías cervicales. Encefalopatía epiléptica
9	Masculino	2	Control tiroideo
10	Femenino	2	Control tiroideo. Enfermedad celíaca
11	Femenino	8	Control tiroideo
12	Masculino	6	Control tiroideo

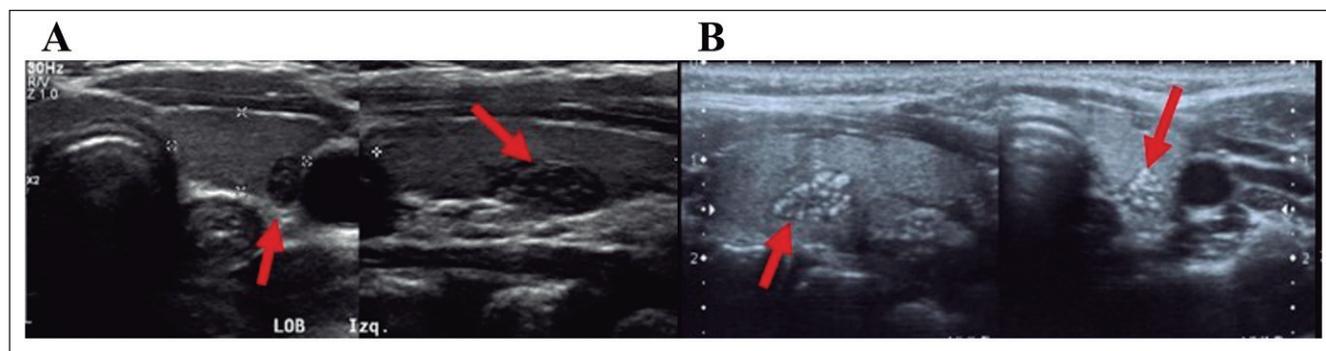


Figura 1. Imágenes de timos intratiroideos. **1A:** Glándula tiroidea con ecoestructura homogénea, y presencia de formación nodular sólida, heterogénea predominantemente hipoecoica, ubicada en tercio medio de lóbulo izquierdo, de aprox 2.8 x 9 (mm), sin vascularización significativa. **1B:** Glándula tiroidea con ecoestructura homogénea y formación nodular en tercio medio del lóbulo izquierdo, sólida, heterogénea, de contorno definido e imágenes hiperecogénicas internas, de aprox 6 x 10 (mm) sin vascularización significativa.



Figura 2. Imagen del caso 1. Glándula tiroides con ecoestructura homogénea y presencia de formación nodular redondeada, en tercio medio y posterior de lóbulo tiroideo, de 4 x 6 (mm), hipocogénica con bordes no definidos.

tes que se presentaron con lesiones bilaterales que involucraron unilateralmente luego de 5 y 4 meses de seguimiento (caso 4 y 9 respectivamente).

Discusión

La prevalencia de TEI fue de 8,1 % en nuestra población. En estudios previos se reportan distintas prevalencias, 2,17 % (15/690)⁵, 3,9 % (7/108)⁴, 0,99 % (375/37816)⁶, 0,4 % (12/3195)⁷ en los cuales la realización de la ultrasonografía fue por diferentes motivos. Mientras que Bang et al.⁵ incluyó a pacientes referidos por masas cervicales, bocio o tortícolis; Fukushima⁶ incluyó el estudio de 37816 niños expuestos al accidente de la planta nuclear. Siendo éste el único trabajo reportado de la prevalencia en la población general.

Todas las lesiones fueron incidentalomas localizadas en el tercio medio y/o posterior de la glándula tiroides similar a lo descrito en reportes previos^{5,7,8}. La media de edad al diagnóstico fue de 3,9 años mientras que en los reportes previos fue variable, entre 13 meses⁵ y 7,5 años⁸ si bien los rangos fueron desde los 0-18 años. Se presentaron como lesiones bilaterales y unilaterales sin predominancia de lateralidad. El rango de diámetro mayor de las lesiones fue variable entre 3-25 mm, coincidiendo con lo previamente reportado^{3,5}.

En el seguimiento, dos pacientes presentaron involución unilateral de las lesiones inicialmente bilaterales al diagnóstico. Segni y col reportaron, en el seguimiento de 9 niños con timos intratiroideos, la reducción del tamaño y ecogenicidad de las mismas en dos pacientes adolescentes (13 y 17 años), concordante con la involución del timo normal observada a esa edad⁴. Yildiz y col, describen la reducción del tamaño en 1 de los 9 pacientes que hicieron seguimiento⁸. Mientras que Bang y col, reportaron estabilidad de las mismas en 3 pacientes y reducción del tamaño en 1 dentro de lo que tuvieron seguimiento ecográfico. En el estudio de Fukushima y col, los autores reportaron que la inci-

dencia del TEI fue inversamente correlacionado con la edad⁶. Sin embargo, existe un caso de TEI reportado en una mujer de 29 años⁹.

En nuestra cohorte el caso 1 fue el primer paciente evaluado que se presentó con una lesión en región posterior de lóbulo izquierdo con características ecográficas sospechosas (sólido hipocogénico de bordes poco definidos) inaccesible a la punción aspiración con aguja fina por lo cual se decidió la conducta quirúrgica, confirmándose por estudio anatomopatológico la presencia de tejido tímico intratiroideo. Fue llamativo el diagnóstico final de TEI ya que no se presentó ecográficamente como el característico nódulo con bordes definidos y tractos lineales hiperecogénicos en su interior. Esto posiblemente se deba a la limitación de traductor ecográfico para definir los bordes del nódulo, no aportando herramientas para una certeza diagnóstica. Por otro lado, al ser inaccesible a la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y frente a la persistencia de dichos hallazgos sospechosos de malignidad luego de 1 año se tomó una conducta terapéutica más agresiva. Cabe destacar que este fue el primer paciente con diagnóstico de TEI, lo cual generó una mayor alerta en el equipo tratante acerca de la existencia de dicha entidad.

Si bien la incidencia de nódulos tiroideos es menor en la edad pediátrica en relación con los adultos, ya sea detectado por examen físico (1,5 % vs. 3-6%) o ultrasonografía (18 % vs. 50 %), ante un nódulo sólido solitario el riesgo de malignidad es mayor en niños que en adultos (22-26 % vs. 5-10 %)¹⁰. Por lo cual, diagnosticar erróneamente un nódulo tiroideo con microcalcificaciones como un TEI puede llevar a resultados desafortunados. Para evitarlo es necesario reconocer ecográficamente el TEI para poder diferenciarlo de patología maligna y evitar PAAF innecesarias o incluso hemitiroidectomías. Es importante remarcar la utilidad para el ecografista que tiene el comparar el nódulo tiroideo con el tejido tímico del propio paciente.

El diagnóstico diferencial de esta entidad incluye como hallazgos más frecuentes a: la tiroiditis de Hashimoto con nódulo, el adenoma tiroideo y el carcinoma

de tiroides. Pudiendo identificar características típicas de cada entidad, como ser la presencia de microcalcificaciones en el carcinoma de tiroides y el nódulo tiroideo inmerso en una glándula de ecoestructura heterogénea en la tiroiditis, a diferencia del TEI que está rodeado de parénquima tiroideo circundante sano y no presenta calcificaciones. Otras entidades menos frecuentes para considerar en el diagnóstico diferencial de TEI son: adenoma en paratiroides ectópica, leucemia y linfoma. También se han reportado casos raros de timomas¹¹, carcinoma tímico y linfomas en el tejido tímico ectópico¹². Más excepcionalmente, en niños y adolescentes existen tumores malignos intratiroideos (llamados tumores epiteliales del huso con diferenciación símil timo) que se piensa se originaría del tejido tímico ectópico o de remanentes de las bolsas branquiales¹³.

Si bien no existe una norma universal para el manejo de los TEI, nosotros consideramos que una ultrasonografía anualmente debería realizarse a los pacientes hasta la regresión de las lesiones. La típica lesión se localiza en el tercio medio y/o inferior de la glándula tiroides; es hipocóica, con ecos lineales o puntiformes hiperecogénicos en su interior, de forma fusiforme y bien definida, pero con bordes ligeramente irregulares y sin vascularización significativa. Es importante destacar en el seguimiento, que frente a un nódulo tiroideo que aumenta de tamaño (superando los 0,8-1 cm) o modifica sus características ecográficas se impone la realización de una PAAF.

Como limitaciones de nuestro trabajo debemos mencionar el diseño retrospectivo del mismo y que en sólo uno de los 12 pacientes se confirmó diagnóstico histopatológico.

Conclusiones

Debido al mayor uso de la ultrasonografía la detección de lesiones compatibles con TEI se ha incrementado en los últimos años, por lo cual con esta pequeña cohorte de pacientes pediátricos seguidos en un hospital de tercer nivel, intentamos transmitir la importancia de que pediatras y especialistas en diagnósticos por imágenes reconozcan esta entidad, para poder diferenciarla de otras lesiones intratiroideas evitando estudios diagnósticos invasivos y/o cirugías innecesarias en estos 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.

Referencias

- Kabaalioglu A, Oztek MA, Kesimal U, et al. Inthathyroidal ectopic thymus in children: a sonographic survey. *Med Ultrason*. 2017;19(2):179-84.
- Avula S, Daneman A, Navarro et al. Incidental thyroid abnormalities identified on neck US for non-thyroid disorders. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1774-80.
- Kim HG, Kim MJ, Lee MJ. Sonographic appearance of intrathyroid ectopic thymus in children. *J Clin Ultrasound* 2012;40:266-71.
- Segni M, di Nardo R, Pucarelli I, et al. Ectopic inthathyroid thymus in children: a long term follow-up study. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:258-63.
- Bang M, Shin J, Lee W, et al. Intrathyroidal ectopic thymus in children. A benign lesion. *Medicine* 2018;97:14.
- Fukushima T, Suzuki H, Ohira T et al. Prevalence of ectopic intrathyroidal thymus in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid* 2015;25:534-7.
- Kim H, Kim M and Lee M. Sonographic appearance of intrathyroid ectopic thymus in children. *Journal of Clinical Ultrasound* 2012;40:266-71.
- Yildiz A, Ceyhan K, Siklar Z et al. intrathyroidal ectopic thymus in children. Retrospective analysis of grayscale and Doppler sonographic features. *J Ultrasound Med*. 2015;34:1651-6.
- Kim A, Kang SH, Bae YK. Ectopic intrathyroidal thymus accompanied by intrathyroidal parathyroid as a cause of a solitary thyroid nodule in adult. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:6375-8.
- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis, and management of thyroid nodules in children *Endocr relat Cancer* 2006;13:427-53.
- Dhall G, Ginsburg HB, Bodestein L, et al. Thymoma in children: Report of two cases and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:681-5.
- Büyükyavuz I, Otcu S, Karnak I, et al. Ectopic thymus tissue as a rare and confusing entity. *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12:327-9.
- Folpe AL, Lloyd RV, Bacchi CE, et al. Spindle epithelial tumors with thymus-like differentiation: a morphologic, immuno histochemical and molecular genetic study of 11 cases. *Am JSurg Pathol*. 2009;33:1179-86.

Inicio tardío de programas de atención temprana en niños y niñas con síndrome de Down

Late start of early intervention in children with Down syndrome

Danys Fredes^a, Patricio Astudillo^a, Macarena Lizama^{a,b}

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

^bCentro UC Síndrome de Down. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 21 de octubre de 2020; Aceptado: 8 de abril de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En niños y niñas con síndrome de Down, la intervención terapéutica precoz, a través de programas de atención temprana, logra mejoras en el desarrollo del lenguaje y en las habilidades motoras y socioafectivas, utilizando el periodo de plasticidad cerebral de los primeros años de vida.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El 51% de niños y niñas con síndrome de Down en Chile inicia tardíamente la atención temprana. Aquellos que nacen en el sistema público de salud tienen 11 veces más riesgo de iniciar tardíamente las terapias. Hospitalizaciones y bajo nivel educacional de los padres también retrasan el inicio de la atención temprana.

Resumen

La atención temprana (AT) es una intervención clave en la vida de niños y niñas con síndrome de Down (NNcSD). Iniciarla antes de los 60 días de vida (ddv) tiene mejores resultados en el desarrollo futuro. **Objetivo:** Evaluar los factores que retrasan el inicio de la AT en NNcSD. **Sujetos y Método:** Participaron padres/madres de NNcSD que asistieron a programas de AT durante su primer año de vida. Se registraron factores sociales, familiares y de salud relacionados al momento de inicio de la AT y se compararon de acuerdo al periodo de inicio de la AT, antes vs después de 60ddv. Para el análisis de variables categóricas se usó test exacto de Fisher y para la asociación entre variables numéricas test de t student para muestras independientes. **Resultados:** Se analizaron 125 cuestionarios. El 51,2% inició AT después de los 60ddv, de ellos, el 25% después de 6 meses. El inicio tardío de AT se asoció a hospitalización antes de los 3 meses de edad (OR = 2,5), estadías hospitalarias largas (OR 2,4), menor nivel educativo del padre (OR = 4,7) y de la madre (OR 3,4), nacimiento en sistema público (OR = 11,8) y acceso a centros gratuitos de AT (OR = 2,4). El nivel socioeconómico alto fue el único factor protector (OR = 0,4) para inicio precoz. **Conclusiones:** Más del 50% de los NNcSD inicia tardíamente programas de AT, principalmente por factores de salud y socioeconómicos. Esto se asoció a hospitalización precoz, prolongadas estadías intrahospitalarias y nivel socioeconómico. Es urgente destinar recursos y generar políticas públicas que permitan un acceso garantizado a programas de AT.

Palabras clave:

Síndrome de Down;
Intervención temprana;
Servicios de Salud
Infantil;
Discapacidades

Correspondencia:
Macarena Lizama Calvo
mlizamca@uc.cl

Abstract

Early intervention (EI) is key in the lives of children with Down syndrome (CHwDS). Starting it before 60 days of life (DOL) has better results in future development. **Objective:** To assess the factors that delay the beginning of EI in CHwDS. **Subjects and Method:** Parents of CHwDS who attended EI programs during their first year of life participated. Social, family, and health factors that could influence the time of initiation of EI were evaluated and compared according to the start of EI (before vs after 60DOL). For the analysis of categorical variables, Fisher's exact test was used and for the association between the numerical ones, the Student T-test for independent samples. **Results:** 125 questionnaires were analyzed. 51.2% started EI after 60DOL, and of them, 25% started after 6 months of age. Late initiation of EI was associated with hospitalization before 3 months of age (OR = 2.5), long hospital stays (OR = 2.4), lower educational level of the father (OR = 4.7) and of the mother (OR = 3.4), birth in the public health system (OR = 11.8), and access to free EI centers (OR = 2.4). The high socioeconomic level was the only protective factor (OR = 0.4) for early initiation. **Conclusions:** More than 50% of CHwDS begin EI programs late. This was associated with early hospitalization, prolonged hospital stays, and socioeconomic status. It is urgent to allocate resources and generate public policies that allow guaranteed access to EI programs.

Keywords:

Down Syndrome;
Early Intervention;
Child Health Services;
Disabilities

Introducción

El síndrome de Down (SD) es una condición genética determinada por la presencia de tres cromosomas 21 en vez de dos. Se presenta en uno de cada 600 a 700 nacimientos y afecta a hombres y mujeres por igual. En Chile nacen más niños y niñas con SD (NNcSD) que lo reportado en la literatura internacional, con una prevalencia al nacimiento de 2,4 por mil nacidos vivos^{1,2}. El desarrollo psicomotor y cognitivo en esta población se caracteriza por mostrar fortalezas y debilidades en forma heterogénea respecto a las distintas áreas del desarrollo³⁻⁵.

La atención temprana (AT), se conoce como el conjunto de acciones terapéuticas y de apoyo global y sistemático, dirigidas tanto a NNcSD como a sus familias, y que se aplica en los primeros años de vida, con un enfoque orientado a la prevención e intervención del desarrollo de niños y niñas que presentan trastornos en su desarrollo o tienen riesgo de presentarlo, procurando que reciban todo aquello que pueda potenciar su capacidad de desarrollo y de bienestar, posibilitando de la forma más completa posible, su inclusión en el medio familiar, escolar y social, así como la promoción de su autonomía personal^{6,7}.

En los NNcSD, la AT se ha establecido como una de las principales estrategias que buscan potenciar su desarrollo, y así reducir problemas psicomotores específicos inherentes a su condición⁷⁻⁹. Durante los primeros años de vida existe un periodo de mayor plasticidad cerebral, en donde un ambiente enriquecido en estímulos adecuados, junto con una terapia específica que promueva el desarrollo, puede incidir en una mayor eficacia de las intervenciones terapéuticas^{5,7}. A través de estudios de seguimiento, se ha demostrado que el

implementar estas estrategias beneficia a NNcSD, logrando mejora en aquellas áreas más desventajadas, particularmente las áreas del lenguaje¹⁰, motora^{5,11} y socioafectiva^{9,12}. No sólo es relevante el que exista o no una intervención específica, si no que el sólo hecho de iniciar estrategias de estimulación de forma precoz, es decir, en promedio, antes de los dos meses de vida^{11,13,14}, permitirían un mayor beneficio en estas áreas del desarrollo^{15,16} y su efecto podría mantenerse, por lo menos, los primeros 6 años de vida¹⁷⁻²¹.

Actualmente, existen guías clínicas basadas en la evidencia que apoyan la importancia de estas estrategias en NNcSD⁷, pero existen escasos reportes²²⁻²⁵ respecto a aquellos factores que interfieren con el inicio oportuno de la AT.

El presente estudio tiene por objetivo detectar factores asociados al momento de inicio de la AT en NNcSD en Chile.

Sujetos y Método

El presente corresponde a un estudio de carácter descriptivo, a través del cual se busca caracterizar los tiempos de inicio de la AT por parte de NNcSD en Chile. Por medio de un cuestionario se buscó identificar y describir las variables que influyen –o no– en el inicio precoz o tardío de la AT, para su posterior análisis estadístico.

La recolección de datos se realizó por medio de un cuestionario aplicado a madres y padres de NNcSD, que se mantuvieran en control en la Red de Salud UC CHRISTUS o que participaran de organizaciones o agrupaciones vinculadas al SD. Los participantes fueron convocados a través de invitación publicada en redes sociales del Centro UC SD (@centroucdown).

Se incluyeron a padres y madres, cuyos hijos e hijas con SD fuesen mayores de 3 meses y menores de 3 años de edad, y que recibieron AT en Chile, durante su primer año de vida.

Para el análisis, se excluyeron aquellos cuestionarios respondidos por otro miembro de la familia, que no cumpliera con al menos el 80% de las respuestas o que no aportaran datos esenciales para el análisis, y marcados como “obligatorios” en el cuestionario.

Las variables a registrar se definieron de la siguiente forma:

- NNcSD: diagnóstico clínico según fenotipo, por medio de reconocimiento de características físicas clásicas y/o diagnóstico de certeza con cariógrama con trisomía 21, para cualquiera de sus tres genotipos (trisomía 21 libre, por translocación o mosaico).
- Inicio precoz de programas de AT: asistencia a sesiones de estimulación con algún profesional de kinesiología, fonoaudiología, terapia ocupacional y/o educación diferencial, de algún programa de AT, dentro de los primeros 60 días de vida (ddv). La asistencia pudo haber sido a un centro de estimulación del desarrollo, fundaciones, consulta particular, programas en clínicas u hospitales o centros de rehabilitación como Teletón o Instituto de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda, entre otros.
- Inicio tardío de programas de AT: asistencia a sesiones de estimulación con algún profesional de kinesiología, fonoaudiología, terapia ocupacional y/o educación diferencial, de algún programa de AT, posterior a los primeros 60 ddv.
- Inicio muy precoz de programas de AT: asistencia a sesiones de estimulación con algún profesional de kinesiología, fonoaudiología, terapia ocupacional y/o educación diferencial, de algún programa de AT, dentro de los primeros 30 ddv.
- Nivel socioeconómico (NSE) familiar fue definido según parámetros de encuesta Casen 2017.
- Equipo estándar de estimulación: conformado por Fonoaudiólogo(a), Terapeuta ocupacional, Kinesiólogo(a), Educador(a) diferencial y Psicólogo(a).

Se registró el momento del diagnóstico de SD, considerándose como postnatal cuando el diagnóstico se realizó en el momento del parto o posterior. Fue considerado como diagnóstico prenatal cuando éste se realizó durante el embarazo, tanto en casos confirmados, como en aquellos en que se planteó la sospecha por elementos ecográficos sugerentes, pero sin confirmación en la etapa prenatal.

La distancia generacional entre hermanos fue considerada lejana cuando hubo 10 años o más de dife-

rencia entre el NNcSD y su hermano o hermana más próximo/a.

En cuanto a información sobre SD, se le consultó a los encuestados si previo al nacimiento de su hijo o hija con SD tenían algún conocimiento sobre la condición de SD, o si posterior al diagnóstico participaron de algún grupo de padres de NNcSD.

Se consultó sobre hospitalización en los primeros 3 meses de vida, y si así fue, se solicitó consignar el tiempo de estadía, lugar de estadía, causa de hospitalización, uso de oxígeno o ventilación mecánica, entre otros.

Para la evaluación de los factores asociados a inicio tardío de AT, las variables a estudiar se categorizaron en 1) demográficas; 2) antecedentes médicos del NNcSD; 3) datos socio-económicos de los padres; 4) características del sistema de salud al que pertenece (público o privado) y 5) características de los centros de estimulación al que asiste o al que asistió. Además, se incorporó una sección en que los padres y madres, de forma abierta, describieron las razones que a su parecer pudieran haber explicado el inicio precoz vs tardío de la AT en sus hijos o hijas.

Las variables incluidas en el cuestionario fueron elegidas basadas en la literatura internacional en relación a factores relacionados a la AT en NNcSD^{20,22-24,26}. Aquellas variables, que a juicio de los autores, pudieran influir en el momento de inicio de programas de AT en NNcSD y que no estuvieran descritas en la literatura, también se incluyeron en el cuestionario.

Se creó un cuestionario en Google Forms, que fue contestado por los participantes. El cuestionario fue contestado vía *online*, previa firma electrónica de consentimiento informado. Las respuestas del cuestionario quedaron registradas en un formulario ad-hoc en forma anónima y los encuestados recibieron en forma automática una copia de respaldo al correo electrónico indicado por el participante.

Durante el período del estudio, se realizaron 3 invitaciones a participar, por medio de las redes sociales del Centro UC SD.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó metodología cuantitativa. La descripción de las variables categóricas se expresaron en porcentaje y frecuencias, y las variables continuas se reportaron como media (\pm DE). La población estudiada se clasificó en aquellos que reportaron “inicio precoz de AT” (\leq 60 ddv) y en un segundo grupo que reportó “inicio tardío de AT” (después de los 60 ddv), para posteriormente identificar factores que pudiesen influir en el inicio tardío de la AT. Para la asociación entre variables, se realizó análisis univariado de variables categóricas el test exacto de Fisher. Para la asociación entre variables numéricas se utilizó test de t student para muestras independientes. Cuando fue posible, se analizó si la pro-

babilidad de ocurrencia de un factor difirió o no en los grupos de inicio precoz o tardío, para lo que se calculó Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%. Para esta investigación se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el Software estadístico "SPSS Statistics® versión 25".

El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. ID del proyecto 170316012.

Resultados

Entre marzo y agosto 2018 se recibieron 137 cuestionarios, de los cuales 12 (8,7%) cumplieron criterios de exclusión (figura 1). Se analizaron 125 cuestionarios, cuyas características demográficas de los participantes se resumen en la tabla 1. El 48,8% ($n = 61$) refirió haber iniciado AT antes de los 60 ddv, 51,2% ($n = 64$) refirió recibir AT luego de los 60 ddv y de éstos, el 25% la iniciaron posterior a los 6 meses de edad ($n = 16/64$).

El 22,4% ($n = 28$) inició muy precoz el programa de AT (dentro de los primeros 30 ddv) y el 77,6% ($n = 97$) inició asistencia a programas de AT después del mes de vida.

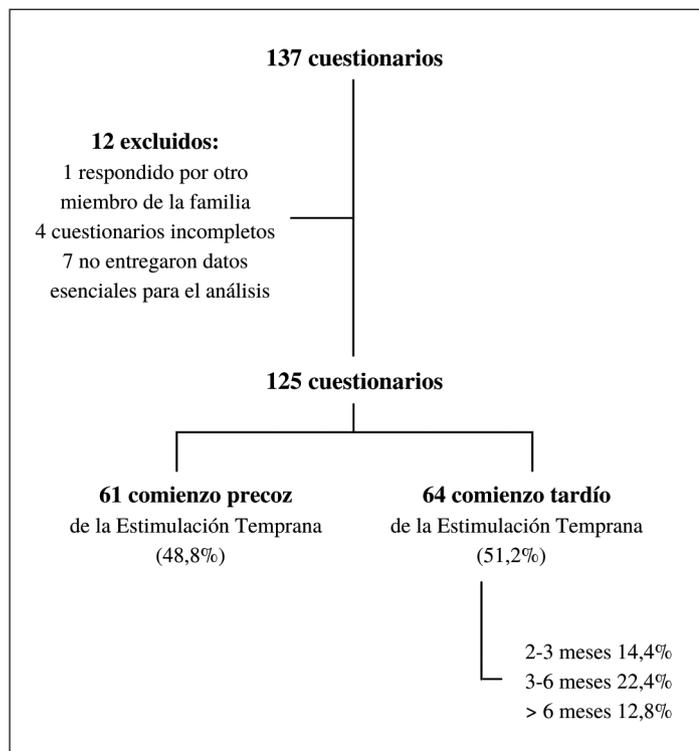


Figura 1. Flujo de participantes.

Los análisis de factores determinantes para inicio precoz versus tardío de AT se resumen en la tabla 2. La descripción de los equipos profesionales de los centros de estimulación, los tiempos de traslado y gastos asociados a terapias se describen en la tabla 3.

Se evaluaron variables protectoras, destacando como único factor significativo el nivel socioeconómico familiar alto como factor protector para iniciar terapia precoz OR = 0,4 [IC95% 0,2-0,9] $p < 0,03$.

Adicionalmente se realizó análisis univariado para el grupo de AT muy precoz (< 30 ddv, corte basado

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Característica	Participantes (%)
<i>Encuestados (%)</i>	$n = 125$ (100)
Madre	115 (92)
Padre	10 (8)
<i>Madre</i>	
Edad -media (\pm DE)-, en años	37,5 (\pm 6,07)
Nivel educacional (%)	
Escolar	18 (14,4)
Técnico	25 (20)
Universitario	80 (64)
<i>Padre</i>	
Edad -media (\pm DE)-, en años	39,5 (\pm 7,1)
Nivel educacional (%)	
Escolar	16 (14,4)
Técnico	19 (15,2)
Universitario	86 (68,8)
<i>Viven juntos padres (%)</i>	
Sí	115 (92)
No	10 (8)
<i>Nivel socioeconómico familiar (%)</i>	
Bajo	17 (3,6)
Medio	32 (25,6)
Alto	76 (60,8)
<i>Domicilio (%)</i>	
RM	78 (62,4)
Región distinta a RM	47 (37,6)
<i>Momento del diagnóstico de SD (%)</i>	
Prenatal, sospecha	16 (12,8)
Prenatal, confirmado	18 (14,4)
Postnatal	91 (72,8)
<i>Lugar de nacimiento de NNcSD (%)</i>	
Clínica privada	92 (73,6)
Hospital de Servicio Salud Público	33 (26,4)
<i>Hijo o hija con SD</i>	
Edad -media (DE)-, meses	19,9 (\pm 10,6)
Género (%)	
Mujer	50 (40,8)
Hombre	75 (59,2)

RM: Región metropolitana; SD síndrome de Down; NNcSD: niños y niñas con síndrome de Down, DE: Desviación Estándar.

Tabla 2. Comparación entre los grupos que iniciaron los programas de atención temprana en forma precoz vs tardía

Categorías Total	Inicio de AT precoz n = 61	Inicio de AT tardía n = 64	Valor p	OR [IC 95%]
<i>Demográficos</i>				
Edad madre - media (± DE) - en años	37,4 (±5,9)	37,2 (±6,2)	0,82	
Edad padre - media (± DE) - en años	40,5 (±7)	38,4 (±6,9)	0,09	
Padres que viven separados (%)	2 (1,6)	8 (6,4)	0,11	0,23 [0,04-1,16]
Depresión de uno de los padres (%)	19 (15,2)	22 (17,6)	0,44	0,86 [0,4-1,8]
Género niño o niña con SD (%)				
Mujer	28 (22,4)	23 (18,4)	0,25	1
Hombre	33 (26,4)	41 (32,8)	0,51	1,5 [0,73-3,09]
Edad actual hijo/a con SD-media (± DE) - en meses	20,5 (±11)	19,4 (±9,9)	0,56	
Procedente de región no RM (%)	19 (15,2)	28 (22,4)	0,14	0,58 [0,28-1,2]
Tiempo de traslado a centro de AT > 1 h (%)	14 (11,2)	13 (10,4)	0,72	1,16 [0,4-2,74]
Cambio de composición familiar (%)	12 (9,6)	9 (7,2)	0,35	1,5 [0,6-3,8]
Número de hermanos - media (± DE)-	1,4 (±1,2)	1,4 (±1,2)	0,98	
Distancia > 10 años con hermano/a más próximo (%)	39 (31,2)	38 (30,4)	0,87	1,2 [0,59-2,5]
<i>Información sobre la condición de SD (%)</i>				
Desconocimiento previo sobre la condición de SD	46 (36,8)	47 (37,6)	0,81	1,1 [0,5-2,5]
Diagnóstico postnatal	46 (36,8)	45 (36)	0,81	1,3 [0,59-2,9]
Sin Participación en grupo de padres de NNcSD	31 (24,8)	24 (19,2)	0,30	1,7 [0,84-3,5]
<i>Antecedentes médicos del NNcSD (%)</i>				
Hospitalización antes de los 3 meses de edad	34 (27,2)	49 (39,2)	0,01*	2,5 [1,2-5,5]
Nº hospitalizaciones -mediana (rango)-	0,75 (0-4)	1,2 (0-10)	0,03*	
Causa principal de hospitalización				
Cardiopatía	10 (8)	24 (19,2)	0,008*	3,0 [1,3-7,1]
Cirugía de cardiopatía	6 (4,8)	13 (10,4)	0,10	0,42 [0,15-1,2]
Otras cirugías	5 (4)	12 (9,6)	0,07	0,4 [0,12-1,1]
Problemas respiratorios	16 (12,8)	12 (9,6)	0,31	1,5 [0,7-3,6]
Trastornos metabólicos ^b	10 (8)	23 (18,4)	0,01*	2,8 [1,2-6,6]
Alteración de termorregulación	1 (0,8)	8 (6,4)	0,03*	8,5 [1,03-70]
Trastorno de succión-deglución	6 (4,8)	16 (12,8)	0,02*	3,0 [1,1-8,4]
Prematurez	11 (8,8)	14 (11,2)	0,59	0,8 [0,32-1,9]
Otras patologías	4 (3,2)	10 (8)	0,10	0,38 [0,11-1,3]
Complejidad de hospitalización				
Requerimiento de oxígeno	23 (18,4)	28 (22,4)	0,49	0,7 [0,38-1,6]
Requerimiento de VMI	10 (8)	23 (18,4)	0,01*	2,8 [1,1-6,5]
Requerimiento de VMNI	13 (10,4)	25 (20)	0,03*	2,3 [1,07-5,2]
Requerimiento de VMI > 7 d	2	0		
Requerimiento de VMNI > 7 d	3 (2,4)	9 (7,2)	0,08	0,31 [0,08-1,2]
Estadía en UCI/UTI	29 (23,2)	37 (29,6)	0,25	0,66 [0,32-1,3]
Estadía en UCI/UTI > 10 d	9 (7,2)	24 (19,2)	0,004*	3,4 [1,4-8,2]
Estadía de Hospitalización > 10 d	20 (16)	35 (28)	0,01*	2,4 [1,1-5,1]
Estimulación durante Hospitalización ^c	20 (16)	19 (15,2)	0,70	1,15 [0,5-2,4]
Estimulación durante estadía en UCI/UTI ^c	15 (12)	14 (11,2)	0,71	1,2 [0,5-2,7]
Presencia de morbilidad crónica	35 (28)	42 (33,6)	0,34	0,7 [0,3-1,4]
Presencia de morbilidad crónica múltiple	3 (2,4)	5 (4)	0,50	0,61 [0,14-2,7]
<i>Socioeconómicos (%)</i>				
Bajo nivel educacional madre	5 (4)	15 (12)	0,02*	3,4 [1,16-10,1]
Bajo nivel educacional padre	4 (3,2)	16 (12,8)	0,004*	4,7 [1,48-15,1]
Ingreso per cápita				
Bajo	11 (8,8)	6 (4,8)	0,11	2,1 [0,7-6,1]
Medio	20 (16)	12 (9,6)	0,13	2,1 [0,9-4,8]
Alto ^c	43 (34,4)	33 (26,4)	0,03*	0,4 [0,2-0,9]
Nacimiento en Servicio Público	4 (3,2)	29 (23,2)	<0,0001*	11,8 [3,8-36,4]
Gasto mensual del programa AT				
Sin costo	10 (8)	21 (16,8)	0,03*	2,4 [1,05-5,85]
> 100.000	34 (27,2)	26 (20,8)	0,09	0,4 [0,17-0,97]

SD= síndrome de Down, RM= región metropolitana, VMI= ventilación mecánica invasiva, VNI= ventilación mecánica no invasiva, UCI= unidad de cuidados intensivos, UTI= unidad de cuidados intermedios. ^aValor p calculado por Chi² para variables dicotómicas, Test Fisher para valores obtenidos con muestra pequeña, t Student para variables continuas. ^bSe incluye en conjunto: Hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, entre otros. ^cEvaluados como factores protectores. *Significativo p < 0,05.

Tabla 3. Características de los centros de estimulación según momento de inicio de atención temprana

Características	Estimulación precoz n = 61	Estimulación tardía n = 64	Valor p	OR [IC 95%]
<i>Equipo de estimulación^a</i>				
Estándar	19 (65,5)	10 (34,5) ^b	0,04*	1 ^b
3-4 profesionales	30 (46,9)	34 (53,1)	0,65	0,5 [0,18-1,1]
< 3 profesionales	12 (37,5)	20 (62,5)	0,13	0,31 [0,1-0,9]
<i>Tiempo de traslado al Centro de AT</i>				
< 1 h	47 (48)	51 (52)	0,72	1 ^b
> 1 h	14 (51,9)	13 (48,1)		0,9 [0,4-2]
<i>Gasto mensual (CLP \$)</i>				
Sin costo	10 (16,4)	21 (32,8)	0,034*	1 ^b
< \$50.000	10 (16,4)	6 (9,4)	0,24	3,5 [0,99-12,4]
\$50.000-\$100.000	7 (11,4)	11 (17,2)	0,36	1,3 [0,4-4,5]
\$100.000-\$200.000	17 (27,9)	15 (23,4)	0,57	2,4 [0,85-6,6]
>\$200.000	17 (27,9)	11 (17,2)	0,15	3,2 [1,11-9,4]
<i>Número de sesiones por semana (media, DE)</i>	2,75 (±1,2)	2,1 (±1,1)	0,07	

AT: Atención Temprana, CLP: pesos chilenos, DE: Desviación estándar. ^aEquipo estándar conformado por Fonoaudiólogo, Terapeuta ocupacional, Kinesiólogo, Educador diferencial y psicóloga. ^bRiesgo referencial para calcular riesgo de las otras categorías de la variable. Valor p calculado por Chi² para variables dicotómicas, t Student para variables continuas. *p significativa < 0,05.

en meta ideal establecida en la literatura), sin agregarse nuevas variables de significancia estadística.

Cuando se les consultó a participantes, sobre la razón por la que ellos consideraban que habían iniciado tardíamente la AT de su hijo o hija, más de ¼ de los entrevistados refirió como razón el desconocimiento, la hospitalización de su hijo o hija y problemas de coordinación o cupo en el centro de estimulación. Las respuestas de texto libre se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Variables referidas por los padres y madres como causa para iniciar o retrasar el inicio de terapias de atención temprana

Características	Encuestados (%) n = 125
<i>Causas de inicio de estimulación temprana precoz^a</i> n = 61 (%)	
Impresión personal	23 (37,7)
Equipo de salud lo recomendó	20 (32,7)
Búsqueda personal de información	15 (24,5)
Familiar-Amigo lo recomendó	4 (6,5)
Grupo de padres lo recomendó	2 (3,2)
<i>Causas de inicio de estimulación temprana tardía^a</i> n = 64 (%)	
Hospitalización-Cirugía del hijo o hija	23 (35,9)
Desconocimiento de la necesidad de AT	23 (35,9)
Problemas con el centro de AT	17 (26,5)
Dificultades económicas	9 (14)
Múltiples enfermedades del hijo o hija	9 (14)
Trabajo de los padres	7 (10,9)

^aReferidas por los padres y madres como causa para iniciar o retrasar inicio de atención temprana.

Discusión

En nuestro estudio, el 51% de los encuestados refirieron que su hijo o hija iniciaron tardíamente la asistencia a un programa de AT, es decir, posterior a los dos meses de vida, lo que es un resultado inquietante en términos de perder oportunidades de intervención oportuna y útil en este grupo de niños y niñas vulnerables. Esta alta frecuencia de inicio tardío de AT pudiera incluso ser mayor y estar subestimada por sesgo de selección de la población que respondió el cuestionario, que fueron en su mayoría de la Región Metropolitana y de NSE alto y sesgado probablemente a familias con acceso a internet por la metodología de invitación a participar. Por otro lado, se debe considerar que utilizamos como definición de AT precoz un rango más laxo en comparación a algunas referencias extranjeras (menor a 1 mes de vida)^{11,13} lo que aumentaría aún más la frecuencia de AT tardía llegando al 77,6%.

Los factores que influyeron significativamente en el inicio tardío de AT, fueron hospitalización antes de los 3 meses de vida que tuvo un riesgo 2,5 veces mayor que aquellos con experiencia de inicio precoz de AT, el bajo nivel educacional del padre y la madre (OR = 4,7 [IC95% 1,48-15,1] y OR = 3,4 [IC95% 1,16-10,1] respectivamente y el nacimiento en sistema público de salud con un riesgo de 11,8 veces mayor. Este último resultado es preocupante desde el punto de vista de salud pública, considerando que cerca del 78% de la población chilena, se atiende en este sistema de salud²⁹.

Razones que pudieran explicar estos resultados se-

rían la priorización de abordar la morbilidad asociada por sobre la necesidad de estimulación durante la estadía hospitalaria de los pacientes con SD; el nivel educacional de los padres que determinaría una falta de acceso a información actualizada o a creencias equivocadas de lo relevante que puede ser esta intervención; y finalmente el NSE bajo, la dificultad en el acceso a AT, junto con falta de disponibilidad de programas gubernamentales destinados a NNcSD pertenecientes al sistema público de salud.

Los factores médicos y socioeconómicos que influyeron significativamente en AT tardía fueron similares a las referidas por los padres y madres en el texto libre, donde destaca el desconocimiento, problemas médicos del hijo o hija y dificultades con la disponibilidad de cupos en los centros que ofrecen programas de AT. Esto último probablemente estuvo determinado por falta de cupos en los centros gratuitos, en donde habitualmente los niños y niñas quedan en lista de espera y se posterga el inicio de AT.

La importancia de intervenir en variables socioeconómicas como las descritas en este estudio, ya se han determinado para otras patologías, donde la oportunidad de acceso y reducción de costos se ve reflejada en mejores resultados en salud³⁰.

Respecto a los factores protectores, el NSE alto tuvo seis veces más oportunidad de iniciar terapia precoz respecto al grupo AT tardía, lo que probablemente está determinado por el mayor y mejor acceso a prestaciones terapéuticas pagadas tanto en centros de salud como en fundaciones o instituciones especializadas.

Respecto a los costos en los que las familias deben incurrir para terapias de AT de sus hijos e hijas, destaca que, independiente del nivel educacional o socioeconómico descrito e independiente del momento de inicio de la AT, cerca de la mitad de las familias mantiene un gasto mensual en terapias sobre CLP\$100.000, lo que es elevado considerando que el sueldo mínimo en Chile es de CLP\$326.500³¹, pasando a ser este gasto un tercio del salario mínimo mensual de nuestra población.

Destaca que aquellos NNcSD que iniciaron terapia en forma oportuna (antes de los 60 ddv) también participaban en programas conformados por un equipo de estimulación considerado como “estándar”^{27,28}, tanto en variedad de profesionales como en número de sesiones por semana. Lo anterior probablemente se debe a que el grupo que inició precozmente la AT en su mayoría, su parto había sido atendido en un centro con programas de atención de personas con SD, y probablemente la entrega oportuna y adecuada de información, la consejería y continuidad en la atención ambulatoria, pudieron haber influido en el inicio precoz de AT y derivación expedita a instituciones especializadas y de experiencia que cuentan

con equipos adecuados para terapias de estimulación en esta población.

Aunque pudiéramos considerar que la memoria de los padres respecto a la experiencia del primer año de su hijo o hija con SD se mantiene íntegro a través de los años, una limitación del estudio es el posible sesgo de memoria asociado, lo que se intentó reducir al excluir a padres de niños y niñas mayores de 3 años y cuestionarios con menos del 80% de los datos respondidos. Por otro lado, al utilizar un cuestionario online, se requiere de accesibilidad tecnológica de parte de los participantes, factor que podría generar sesgo de selección.

Finalmente, la mayoría de los participantes tenía un alto nivel educacional, alto ingreso mensual y se atendió en el sistema de salud privado, por lo que la muestra no es representativa de la población chilena, sin embargo, se estima que, si aumentaran los participantes de nivel educacional menor, de menor ingreso mensual, del territorio fuera de la región metropolitana o del sistema salud público, los resultados reflejarían aún más la falencia en el acceso oportuno a programas de AT de NNcSD, situación aún más preocupante.

Conclusiones

Hay variables no modificables como hospitalización, patologías complejas, largas estadías hospitalarias, que retardan el inicio de asistencia a programas de AT de NNcSD, sin embargo, hay factores modificables, a los que debemos poner énfasis, recursos y gestión de políticas públicas, lo que pudiese plantearse al optimizar la capacidad ya instalada en los Centros de Atención Primaria del País, optimizando las salas de estimulación allí disponibles y potenciando el trabajo intersectorial que facilita el Sistema Chile Crece Contigo y en complemento, garantizar el acceso a Programas de AT, entregar educación tanto a los profesionales que aconsejan a las familias, como a la población respecto a esta condición y sus necesidades, así como dar énfasis en lo importante del momento de inicio de AT, intervención relevante para el futuro desarrollo de este grupo de niños y niñas.

Sería pertinente establecer y mejorar protocolos de acompañamiento de NNcSD, especialmente al entregar información al momento del alta de la maternidad para derivación oportuna a centros de AT, o iniciarla durante la hospitalización en aquellos casos en que se prolonga la estadía hospitalaria neonatal.

Es urgente la generación de políticas públicas que garanticen acceso a AT a todos los NNcSD, independiente de su NSE, región de domicilio, sistema de salud al que pertenecen, nivel educativo de sus padres o condición de salud asociada.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Jaime Cerda por su contribución en la estructuración inicial de esta investigación. También a las instituciones relacionadas al síndrome de Down en Chile, que a través de sus redes sociales facilitaron el contacto con padres y madres para la realización de este estudio.

Referencias

- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361(9365):1281-9.
- Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev. Chil. Pediatr.* 2011; 82(2):105-12.
- Martin GE, Klusek J, Estigarribia B, Roberts JE. Language Characteristics of Individuals with Down Syndrome. *Top Lang Disord*. 2009;29(2):112-32.
- Roberts JE, Price J, Malkin C. Language and communication development in Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(1): 26-35.
- Kim HI, Kim SW, Kim J, Jeon HR, Jung DW. Motor and Cognitive Developmental Profiles in Children with Down Syndrome. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(1):97-103.
- Deborah J. Fidler. The Emerging Down Syndrome Behavioral Phenotype in Early Childhood: Implications for Practice. *Infant Young Child*. 2005;18(2):86-103.
- Grupo de Atención Temprana, Federación estatal de asociaciones de profesionales de atención temprana. En: Libro blanco de la atención temprana. Madrid, España: Editorial Real Patronato sobre Discapacidad, Tercera edición, 2005;12-15, 47-49.
- Bonnier C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. *Acta Paediatr*. 2008;97(7):853-8.
- Fay Evans-Martin F. Down Syndrome and the Brain. In: *Gene & Disease: Down Syndrome*. New York, USA: Chelsea House publishers, 2009;83-95.
- Fey ME, Warren SF, Brady N, et al. Early effects of responsivity education/prelinguistic milieu teaching for children with developmental delays and their parents. *J Speech Lang Hear Res*. 2006;49(3):526-47.
- Wentz EE. Importance of Initiating a "Tummy Time" Intervention Early in Infants with Down Syndrome. *Pediatr Phys Ther*. 2017;29(1):68-75.
- Mahoney G, Perales F, Wiggers B, Herman B. Responsive teaching: early intervention for children with Down syndrome and other disabilities. *Downs Syndr Res Pract*. 2006;11(1):18-28.
- Kumin, L. In: *Early Communication Skills for Children with Down Syndrome: A Guide for Parents and Professionals*. Bethesda, USA: Woodbine House, 3rd Edition 2012;41-69,331-337. ISBN 978-1606130667.
- Purpura G, Tinelli F, Bargagna S, Bozza M, Bastiani L, Cioni G. Effect of early multisensory massage intervention on visual functions in infants with Down syndrome. *Early Hum Dev*. 2014;90(12):809-13.
- Connolly B, Russell F. Interdisciplinary early intervention program. *Phys Ther*. 1976;56(2):155-8.
- Sanz MT, Menéndez J. Early Language Stimulation of Down's Syndrome Babies: A study on the optimum age to begin. *Early Child Dev. Care*. 2002;172(6):651-6.
- Ludlow JR, Allen LM. The effect of early intervention and pre-school stimulus on the development of the Down's syndrome child. *J Ment Defic Res*. 1979;23(1):29-44.
- Connolly BH, Morgan S, Russell FF. Evaluation of children with Down syndrome who participated in an early intervention program. Second follow-up study. *Phys Ther*. 1984;64(10):1515-9.
- Connolly BH, Morgan SB, Russell FF, Fulliton WL. A longitudinal study of children with Down syndrome who experienced early intervention programming. *Phys Ther*. 1993;73(3):170-181.
- Nilholm C. Early intervention with children with Down syndrome. Past and future issues. *Downs Syndr Res Pract*. 1996;4(2):51-8.
- Gibson D, Harris A. Aggregated early intervention effects for Down's syndrome persons: patterning and longevity of benefits. *J Ment Defic Res*. 1988;32(1):1-17.
- Pretis, Manfred. Early Intervention in Children with Down's Syndrome: From Evaluation to Methodology. *Infant Young Child*. 2000;12(3):23-31.
- Visoosak J, Hess B, Bakeman R, Adamson LB. Effect of congenital heart defects on language development in toddlers with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(9):887-92.
- Mohammed Nawi A, Ismail A, Abdullah S. The Impact on Family among Down syndrome Children with Early Intervention. *Iran J Public Health*. 2013;42(9):996-1006.
- Federación estatal de asociaciones de profesionales de atención temprana. En: Libro blanco de la atención temprana. Madrid, España: Tercera edición, 2007;12-15, 57-59.
- Alsaied T, Marino BS, Esbensen AJ, Anixt JS, Epstein JN, Cnota JF. Does Congenital Heart Disease Affect Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome? *Congenit Heart Dis*. 2016;11(1):26-33.
- Yoder P, Woynaroski T, Fey M, Warren S. Effects of dose frequency of early communication intervention in young children with and without Down syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2014;119(1):17-32.
- Yoder PJ, Woynaroski T, Fey ME, Warren SF, Gardner E. Why Dose

- Frequency Affects Spoken Vocabulary in Preschoolers with Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2015;120(4):302-14.
29. Ministerio de desarrollo social, gobierno de Chile. Casen 2017. Disponible en: www.minsal.cl [Consultado el 29 de marzo de 2019].
30. Qin VM, Hone T, Millett C, et al. The impact of user charges on health outcomes in low-income and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health.* 2019;3(Suppl 3):e001087.
31. Ministerio del trabajo y previsión social, Gobierno de Chile. Diario oficial de la república. Ley N° 21.283. Disponible en: <http://www.diariooficial.interior.gob.cl> [Consultado el 29 de noviembre de 2020].

Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos

Lupus nephritis in children

Ana Moral Larraz^a, Sandra Cuenca Carcelén^a, Cristina Aparicio López^b, Daniel Clemente Garulo^c,
Juan Carlos López Robledillo^c, Carmen de Lucas Collantes^b

^aResidente. Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

^bSección de Nefrología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

^cSección de Reumatología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

Recibido: 27 de julio de 2020; Aceptado: 2 de febrero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Aunque es más frecuente el diagnóstico de LES en la edad adulta, el 20% ocurre en pacientes menores de 18 años. La presentación en la infancia difiere de la de los adultos, con mayor proporción de varones y mayor severidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Muestra la variabilidad clínica del debut de LES en pediatría, el compromiso renal frecuente e importante, incluso con escasas manifestaciones analíticas y por ello la importancia de la biopsia renal. Los nuevos tratamientos han mejorado la supervivencia de estos pacientes.

Resumen

La nefropatía lúpica es una manifestación precoz en el desarrollo del lupus eritematoso sistémico que empeora la morbimortalidad de estos pacientes. **Objetivo:** Estudiar la forma de presentación de los pacientes con nefropatía lúpica, las características clínicas, inmunológicas y su relación con la histopatología renal. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en menores de 18 años, con nefropatía lúpica, seguidos en un hospital infantil de tercer nivel en Madrid entre enero 2012 y mayo 2020. Se registraron datos demográficos, clínicos, de laboratorio (hemograma, función renal, función hepática, proteínas, ionograma, glucemia, ácido úrico, lactato deshidrogenasa, coagulación y sistemático de orina), inmunológicos (inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, complemento y anticoagulante lúpico), y su clasificación histológica. Se realizó análisis descriptivo y de asociaciones entre variables, con un p significativo $< 0,05$. **Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes (11 mujeres), mediana de edad de presentación de $10,6 \pm 2,3$ años (5,7-15,3). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el compromiso renal fue 6,3 meses $\pm 10,5$ (rango 0-33,6). El 37,5% de los pacientes tuvo compromiso renal como manifestación inicial. El 50% presentó artralgias o artritis previo al diagnóstico, y el 25% fiebre y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y/o pérdida de peso). La forma más frecuente de compromiso renal fue microhematuria asociada a proteinuria en rango no nefrótico. En el estudio anatómo-patológico renal predominaron, según la clasificación ISN/RPS

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico;
Nefropatía Lúpica;
Pediatría;
Proteinuria;
Hematuria;
Biopsia

Correspondencia:
Ana Moral Larraz
ana.moral1992@gmail.com

2003, los grados III (46,6%) y IV (33,3%). **Conclusiones:** Seis pacientes presentaron compromiso renal al inicio siendo más frecuente el compromiso musculoesquelético. La mayoría (86,6%) presentaron nefritis lúpica avanzada en el estudio histológico al diagnóstico. El compromiso inmunológico fue el único marcador que se correlacionó con el compromiso sistémico.

Abstract

Lupus nephritis is an early manifestation in the development of systemic lupus erythematosus that worsens the morbidity and mortality of these patients. **Objective:** To study the form of presentation in patients with lupus nephritis, the clinical and immunological characteristics, and their relationship with renal histology. **Patients and Method:** Retrospective study in children under 18 years of age, with lupus nephritis, in follow-up in a third level children's hospital in Madrid, between January 2012 and May 2020. We recorded demographic, clinical, and laboratory data (blood count, renal function, liver function, protein, ionogram, blood glucose, uric acid, lactate dehydrogenase, coagulation, and urine analysis), as well as immunological data (immunoglobulins, antinuclear antibodies, complement, and lupus anticoagulant), and histological classification data. Descriptive analysis and analysis of associations between variables was performed, with a significant $p < 0.05$. **Results:** 16 patients (11 women) were included, the median age at presentation was 10.6 ± 2.3 years (5.7-15.3). The median time between symptoms onset and renal involvement was 6.3 months \pm 10.5 (range 0 - 33.6). Renal involvement was the initial manifestation in 37.5% of patients. 50% had arthralgias or arthritis prior to diagnosis, and 25% had fever and constitutional symptoms (asthenia, anorexia, and/or weight loss). The most frequent form of renal involvement was microhematuria associated with proteinuria in non-nephrotic range. In the renal anatomo-pathological study, according to the ISN/RPS 2003 classification, grades III (46.6%) and IV (33.3%) predominated. **Conclusions:** Six patients presented renal involvement at baseline with musculoskeletal involvement being more frequent. Most patients (86.6%) presented advanced lupus nephritis in the histological study at diagnosis. Immunologic involvement was the only marker that correlated with systemic involvement.

Keywords:

Systemic Lupus Erythematosus; Lupus Nephritis; Pediatrics; Proteinuria; Hematuria; Biopsy

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que cursa de forma crónica con reagudizaciones, pudiendo comprometer cualquier órgano o sistema.

Aunque el diagnóstico es más frecuente en la edad adulta, hasta el 20% ocurre en pacientes menores de 18 años¹, con una incidencia de 0,3 a 0,9 por 100.000 niños-año a nivel mundial². El 60% de los casos pediátricos se presenta en mayores de 10 años, siendo menos del 5% en menores de 5 años³. En la población adulta predomina en mujeres (proporción 9:1), sin embargo, en la infancia la relación mujer/hombre es 4:3 en la primera década de la vida, aumentando esta diferencia a 4:1 en la segunda década⁴. La nefropatía lúpica (NL) es uno de los principales factores de morbimortalidad de la enfermedad lúpica y empeora el pronóstico⁵. Es más frecuente el compromiso renal en niños que en adultos⁴. El 50-75% de los niños con LES tendrán compromiso renal, en comparación con el 34-48% de los adultos⁴ y más del 90% lo desarrollarán en los dos primeros años del diagnóstico⁶. El compromiso renal es más frecuente en asiáticos, afroamericanos e hispanos^{1,7-9}.

Los síntomas de NL incluyen: hematuria macroscópica o microscópica, proteinuria, hipertensión arterial o insuficiencia renal. Podemos encontrar desde formas asintomáticas con hallazgos urinarios leves (microhematuria) hasta cuadros de glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal severa en fase aguda. Es imprescindible realizar un diagnóstico precoz del compromiso renal, ya que el tratamiento adecuado mejora el pronóstico y disminuye la morbimortalidad¹⁰.

El estudio anatomo-patológico mediante biopsia renal define el grado de compromiso renal y la estrategia terapéutica a seguir, dado que la clínica o los datos analíticos no reflejan de forma cierta la gravedad de la enfermedad renal. En la actualidad, la clasificación histológica se realiza en base a los criterios de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS 2003)¹¹ no existiendo diferencias entre el compromiso histológico en adultos y niños¹².

Las nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la supervivencia renal en un 77-93% a los 5 años, sin embargo, el tratamiento es complejo, con efectos adversos y de difícil cumplimiento. La tasa de mortalidad

en pacientes que requieren terapia renal-sustitutiva es del 22%².

El objetivo de este estudio es analizar la forma de presentación de pacientes con NL con el fin de mejorar el índice de sospecha clínica e iniciar un tratamiento precoz.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo, observacional, de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de NL seguidos en los Servicios de Nefrología y Reumatología entre enero del 2012 y mayo del 2020 en un hospital infantil de tercer nivel en Madrid.

Se revisaron las historias clínicas y se recogieron los datos demográficos (edad, sexo, raza), clínicos (presentación clínica, compromiso renal, síntomas extrarrenales al inicio y durante el seguimiento), analíticos (hemograma, función renal, función hepática, proteínas, ionograma, glucemia, ácido úrico, lactato deshidrogenasa, coagulación y sistemático de orina) e inmunológicos (inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, factores de complemento y anticoagulante lúpico), además de la clasificación histológica.

El diagnóstico de LES y el daño de los órganos se realizó utilizando los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)¹³.

El compromiso dermatológico se definió por la presencia de lupus cutáneo agudo y/o crónico, alopecia no cicatricial o presencia de úlceras orales y/o nasofaríngeas. El compromiso musculoesquelético se definió por la presencia de sinovitis, artritis o artralgiás con afectación de dos o más articulaciones. Las manifestaciones neuropsiquiátricas se clasificaron según la nomenclatura del American College of Rheumatology de 1999¹⁴. El compromiso hematológico se definió por la presencia de uno de los siguientes criterios: anemia hemolítica, trombocitopenia (plaquetas < 100.000 mm³), leucopenia o linfopenia (leucocitos < 4.000 / mm³ o linfocitos < 1.000 / mm³). Las manifestaciones renales incluyeron hematuria micro o macroscópica, proteinuria en rango patológico, insuficiencia renal (según clasificación KDIGO)¹⁵ o hipertensión arterial (HTA). A todos los pacientes con alteraciones analíticas compatibles con compromiso renal se les realizó biopsia renal percutánea con aguja gruesa guiada por ecografía. El material de la biopsia renal se estudió con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Para la clasificación anatomopatológica se aplicaron los criterios ISN/RPS 2003¹¹.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables cuantitativas se expresaron

como media o mediana asociadas a la desviación típica dependiendo de si la variable seguía una distribución normal o no respectivamente. Las variables cualitativas se describen como frecuencias y porcentajes. Se estudiaron las asociaciones estadísticas mediante el test de Chi² o el test exacto de Fischer y el test de Mann Whitney. El análisis estadístico se realizó con el programa de IBM SPSS 22.0 para Windows. En todas las pruebas se ha considerado como límite mínimo de significación estadística una $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

De conformidad con la ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal, se mantuvo la confidencialidad de los archivos. No se solicitó consentimiento informado por escrito a los pacientes incluidos puesto que los datos médicos fueron codificados para preservar el anonimato. La validez ética de este estudio se otorga por el valor social que puede aportar, dado lo poco frecuente de la enfermedad que se reporta.

Resultados

Se incluyeron 16 pacientes, 11 mujeres. La mediana de edad al inicio de los síntomas fue 10,9 años \pm 2,3 (rango 5,7-15,3) y al diagnóstico de la NL fue 12 años \pm 2,3 (rango 7,2-15,4). Seis pacientes (37,5%) eran menores de 10 años. La mayoría eran caucásicos (62,5%), seguidos de hispanos (18,8 %), asiáticos (12,5%) y árabes (6,3%).

1. Manifestaciones iniciales

Con respecto a los primeros síntomas de la enfermedad, 8 pacientes (50%) presentaron manifestaciones musculoesqueléticas, 6 (37,5%) compromiso renal, 5 (31,2%) dermatológico y 4 (25%) hematológico. Cuatro pacientes (25%) presentaron fiebre y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y/o pérdida de peso).

Musculoesqueléticas

Ocho pacientes (50%) consultaron inicialmente por artralgiás y/o artritis. Un paciente fue inicialmente diagnosticado de artritis juvenil según los criterios del ACR¹⁶. Los pacientes con compromiso musculoesquelético al inicio eran de mayor edad (mediana 11,9 años vs 10,1 años) respecto a los que se manifestaron con otros síntomas, sin significación estadística.

Renales

De los 6 pacientes con afectación renal en el debut de la enfermedad, dos (12,5%) presentaron proteinuria aislada y dos (12,5%) insuficiencia renal. Un paciente consultó con macrohematuria recidivante y

proteinuria persistente, con diagnóstico inicial de Nefropatía IgA. Un paciente presentó microhematuria aislada. Cinco de estos pacientes (83%) asociaban en ese momento síntomas extrarrenales.

Dermatológicas

Cinco pacientes (31,25%) presentaron lesiones cutáneas como primera manifestación. En dos de ellos, fue la única sintomatología inicial en forma de lupus discoide y urticaria vasculítica. Un paciente presentó lesiones purpúricas y artralgias, diagnosticándose inicialmente de púrpura de Schonlein-Henöch. Dos pacientes presentaron rash malar asociado a artralgias y poliartritis.

Hematológicas

La trombocitopenia autoinmune fue la manifestación inicial en dos pacientes, con un año de evolución previo al diagnóstico de LES. Dos pacientes presentaron cuadros de microangiopatía trombótica aguda; una Púrpura Trombótica Trombocitopénica y un Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Un paciente presentó pancitopenia leve-moderada en analítica realizada como estudio de primer nivel por cuadro de acúfenos.

2. Evolución

Nefrológica

La forma más frecuente de compromiso renal fue la presencia de microhematuria asociada a proteinuria en rango no nefrótico, presente en 10 pacientes (62,5%). Dos de estos pacientes asociaban insuficiencia renal y un paciente HTA.

Cuatro pacientes presentaron proteinuria en rango

nefrótico, dos de ellos en el contexto de microangiopatía trombótica, otro en relación con un síndrome nefrótico y otro con microhematuria asociada. Una paciente mostró brotes recidivantes de hematuria macroscópica con proteinuria. Otra paciente presentó crisis hipertensiva con injuria renal.

La NL fue un hallazgo precoz. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas del LES y el compromiso renal fue 6,3 meses \pm 10,5 (rango 0-33,6).

Todos los pacientes fueron biopsiados al inicio de los síntomas renales excepto la paciente con crisis hipertensiva e insuficiencia renal por decisión paterna. La mediana de edad en el momento de la biopsia renal fue de 11,9 años \pm 2,1 (rango 8,3-15,4) y la mediana de tiempo entre los primeros síntomas y la realización de la biopsia fue de 7,5 meses \pm 10,4 (rango 1,4-35) (figura 1).

Empleando la clasificación de la INS/RPS del 2003¹¹ predominaron los grados III (46,6%) y IV (33,3%) (figura 2). Una paciente fue sometida a una segunda biopsia renal por mala evolución, pasando de un grado histológico I-II a un grado IIIa-V.

No se objetivó una relación significativamente estadística entre el hallazgo histológico y el compromiso renal o sistémico.

Inmunológica

Todos los pacientes presentaron al diagnóstico anticuerpos antinucleares positivos. La mediana de los títulos fue de 1/640 (rango 1/80-1/2560). Los niveles de C3 y C4 estaban disminuidos al diagnóstico en 14 pacientes (87,5%). La mediana del factor del complemento C3 fue 43,9 \pm 25,9 mg/dl (rango 12,8-101) y del factor del complemento C4 6,5 \pm 6,2 mg/dl (rango 2-24,4). En 8 pacientes (50%) el anticogulante lúpico fue positivo (tabla 1).

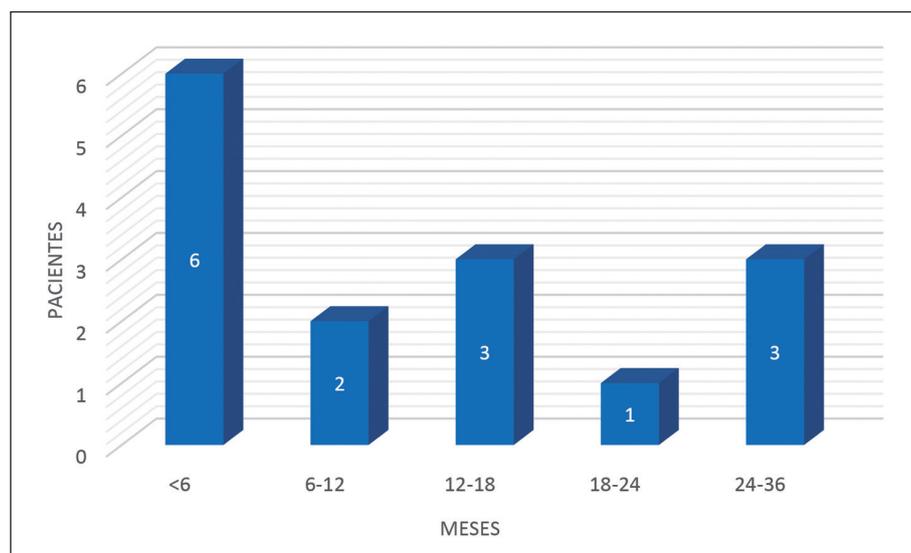


Figura 1. Tiempo (meses) entre los primeros síntomas de LES y la realización de la biopsia renal. LES: Lupus Eritematosos Sistémico.

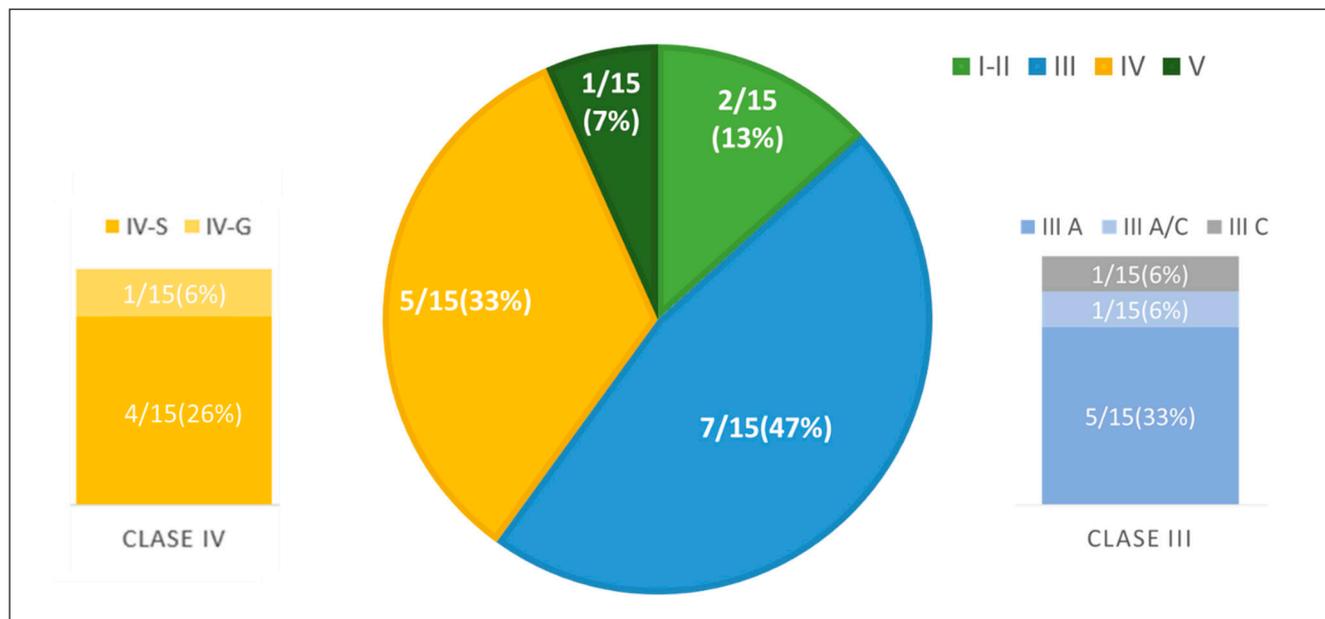


Figura 2. Compromiso histológico en la biopsia renal. Clasificación abreviada de la nefritis lúpica (ISN/RPS 2003): I (mesangial mínima), II (proliferativa mesangial), III A (focal con lesiones activas), III A/C (focal con lesiones activas y crónicas), III C (focal con lesiones crónicas), IV-S (difusa segmentaria), IV-G (difusa global) y V (membranosa).

No se objetivó correlación entre las alteraciones inmunológicas y el grado de compromiso renal o histológico.

Otros sistemas

El tiempo medio de seguimiento fue de 4,6 años ± 3,3 (rango 0,13-12,4). Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva ni falleció. Durante la evolución todos los pacientes presentaron compromiso de otros órganos o sistemas además del renal (tabla 2). El sistema musculoesquelético (81%) y dermatológico (68,7%) fueron los más frecuentes.

Once pacientes (68,7%) presentaron síntomas constitucionales. Se objetivaron alteraciones hematológicas en el 68,7% de los pacientes. La mitad de los pacientes presentaron síntomas neuropsiquiátricos. Cinco pacientes (31,2%) mostraron manifestaciones digestivas y cuatro (31,2%) alteraciones oftalmológicas u otorrinolaringológicas. El compromiso cardiológico fue excepcional. Once pacientes (69%) presentaron compromiso de ≥ 3 sistemas, además del renal, durante la evolución de la enfermedad. En el análisis estadístico, se objetivó una relación estadísticamente significativa (p < 0,05) entre el número de sistemas afectados y el descenso de C3 y C4, así como con el aumento de anticuerpos anti-ADN doble cadena (anti-dsDNA) al diagnóstico. No se objetivó ninguna relación entre el número de sistemas afectos y el grado de compromiso renal o histológico.

Tabla 1. Alteraciones inmunológicas

Marcador Inmunológico	n (%)
Anticuerpos Antinucleares positivos	16 (100%)
- Anticuerpos Anti-dsDNA positivos	14 (87,5%)
- Anticuerpos Anti ENA	
• Anti Ro	6 (38 %)
• Anti La	3 (19 %)
• Anti Sm	4 (25 %)
• Anti RNP	4 (25 %)
• Anti SCL-70	1 (6 %)
• Anti Jo-1	1 (6 %)
C3 bajo	14 (88%)
C4 bajo	14 (88%)
Anticoagulante lúpico positivo	8 (50%)

Discusión

La presentación inicial de la NL es variable, errática e insidiosa. La mediana de edad de presentación de nuestros pacientes fue de 10,9 años, con una edad mínima de 5,7 años. Estos datos concuerdan con la literatura, siendo el diagnóstico en menores de 5 años muy infrecuente y la edad media de presentación de 11-12 años^{3,17-19}.

Tabla 2. Compromiso de órganos y sistemas durante la evolución de la enfermedad

Nº de paciente	Síntomas generales	Músculo esquelético	Nefrológico	Dermatológico	Neuro-psiquiátrico	HEM	Cardiológico	Digestivo	ORL-OFT
1		Artritis	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Rash malar	Psicosis	Leucopenia Anemia	Pericarditis	Elevación enzimas hepáticas	Hipoacusia
2	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre int.	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica IRA	Urticaria Edema palpebral y labial Aftas orales	Ánimo depresivo	Anemia			
3		Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica		Cefalea Ánimo depresivo				
4	Astenia	Artralgias Artritis	Microhematuria Proteinuria nefrótica	Rash malar Aftas orales					
5		Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica HTA	Edema Exantema purpúrico					
6	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre int.	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Rash malar Aftas genitales	Cefalea	Leucopenia Anemia			
7	Fiebre int.	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Rash malar		Leucopenia			
8	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre prolongada	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Aftas orales Rash malar					
9	Fiebre prolongada	Artralgias Mialgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica IRA	Lupus discoide					
10	Astenia Anorexia Fiebre int.	Artralgias	Crisis hipertensiva	Hematomas	Hemicorea	Plaquetopenia			
11	Astenia Anorexia Febrícula	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica			Leucopenia Plaquetopenia Anemia			Vasculitis retiniana
12			Microhematuria Proteinuria nefrótica HTA			MAT		Vómitos	
13	Astenia Anorexia Fiebre int.		Microhematuria Proteinuria nefrótica HTA IRA		Crisis convulsiva	Leucopenia MAT			
14	Astenia Anorexia Pérdida de peso Febrícula	Artralgias Mialgias	Microhematuria Proteinuria nefrótica HTA IRA	Rash malar Caída de cabello Edemas Aftas orales	Crisis convulsiva Psicosis	Anemia		Vómitos Elevación enzimas hepáticas	Fotopsias
15	Astenia	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica IRA			Leucopenia Plaquetopenia			
16			Macrohematuria Proteinuria no nefrótica		Temblor	Anemia			Acúfenos

HEM (hematológico), ORL (otorrinolaringológico), OFT (oftalmológico), HTA (hipertensión arterial), IRA (injuria renal aguda), MAT (microangiopatía trombótica), Int. (intermitente).

Respecto al género, la relación mujer:varón de 2,2:1, similar a lo descrito en series pediátricas de NL; como la serie de *Caggiani M.* con una relación de 2,3:1²⁰ o la de *George J.* con una relación 3,5:1²¹.

En estudios previos se ha observado una mayor incidencia de NL en pacientes no caucásicos, con mayor prevalencia en población negra, asiática e hispánica^{1,7,8} así como una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes afroamericanos⁴. En nuestro estudio, donde más de la mitad de los pacientes eran caucásicos, no se objetivó una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes no caucásicos.

El motivo de consulta fue muy variable e inespecífico, predominando las manifestaciones musculoesqueléticas y síntomas constitucionales, que no siempre habían sido objeto de estudio, similar a lo descrito en la cohorte chilena de 31 pacientes de *González et. al*²². Cuatro pacientes tuvieron lesiones cutáneas intermitentes. Tres pacientes consultaron por síntomas más concretos que simulaban otras enfermedades, siendo inicialmente diagnosticados dos de ellos de trombocitopenia autoinmune y una de nefropatía IgA.

La NL suele ser una manifestación precoz del LES. En nuestros pacientes el compromiso renal se observó al inicio en poco más de un tercio de los pacientes, porcentaje algo menor que lo descrito en la serie de pacientes de la India publicada por *Samanta M.*¹⁸ que llegó a ser del 82,6%. Sólo el 23% de los pacientes de nuestro estudio presentaron compromiso renal dos años desde el diagnóstico, lo que coincide con otros autores^{23,24}. Comparado con series de adultos, también en éstos la presentación es temprana, diagnosticándose la mayoría durante el primer año del diagnóstico, observándose sólo un 10,5 % de NL entre el 1º y 5º años y menos del 5% después del 5º año del diagnóstico^{8,9}.

En nuestro estudio, la forma más frecuente de presentación de la NL fue la microhematuria con o sin proteinuria asociada. En la mayor serie española con 79 pacientes con NL¹⁷ las alteraciones iniciales de la nefropatía fueron: hematuria (82%), habitualmente asociada con proteinuria (75%) y en menor medida con síndrome nefrótico (49%). El 28% de los niños de dicho estudio estaban hipertensos y la misma proporción tenía insuficiencia renal.

Según lo descrito en la literatura las formas de nefritis tipo III y IV son las más frecuentes, constituyendo el 50-80% de todas las biopsias¹ tanto en series infantiles españolas^{17,25} como americanas^{26,27}. Coincidiendo con la literatura, en nuestra serie el 80% de las biopsias renales mostraron grado III y IV.

En pacientes adultos con NL, los valores de la creatinina sérica al momento del diagnóstico tienen una correlación positiva con el tipo histológico hallado en la biopsia renal²⁸. En nuestro estudio, no se objetivó una relación significativamente estadística entre el gra-

do de insuficiencia renal y el compromiso histológico.

Todos los pacientes presentaron compromiso de varios órganos o sistemas, además del renal, durante la evolución de la enfermedad. Algunos presentaron cuadros graves en forma de microangiopatía trombótica, compromiso del sistema nervioso central (hemicorea, leucoencefalopatía, crisis convulsivas, psicosis), vasculitis retiniana, o pericarditis. En la cohorte estudiada por *Groot et al*²⁹, de 111 pacientes con LES pediátrico y un tiempo de evolución de 20 años de media, se observó que la mayoría de los pacientes tenían daño de varios órganos durante la evolución de la enfermedad (62%), sobre todo musculoesquelético, neuropsiquiátrico y renal. El tiempo de evolución de la enfermedad fue la principal variable asociada con el grado de daño orgánico, seguida de la presencia de anticuerpos antifosfolípido y la hipertensión arterial. En nuestro estudio el descenso de C3 y C4 así como el aumento de anticuerpos anti-dsDNA al diagnóstico fueron las únicas variables asociadas a un mayor compromiso sistémico.

Los anticuerpos anti-dsDNA son muy sensibles en el LES y su titulación se utiliza como marcador serológico de severidad de la NL. En el grupo de pacientes adultos con NL publicado por *Ali et al*²⁸, todos los pacientes con clases tipo III y IV tenían anticuerpos anti-dsDNA positivos y la mayoría con títulos mayores de 50 UI/ml. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con anti-dsDNA positivo fue del 80%, cifra similar a otras series (60-82,1%)^{18,20}. Sin embargo, ni los niveles de anti-dsDNA ni ninguna de las otras alteraciones inmunológicas analizadas en nuestros pacientes se correlacionó con un mayor grado de compromiso renal ni histológico.

Conclusión

La nefropatía lúpica es una manifestación precoz en los pacientes con LES pediátrico. En nuestro estudio sólo seis pacientes presentaban compromiso renal en el momento inicial, siendo más frecuente el inicio de síntomas inespecíficos como compromiso musculoesquelético, dermatológico o síntomas constitucionales.

En el momento del diagnóstico histológico la mayoría de nuestros pacientes tenían una NL avanzada (grado III o IV) sin que esto se correlacionara con mayor compromiso renal o sistémico.

El compromiso inmunológico fue el único marcador que se correlacionó de forma significativa con un mayor daño sistémico.

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 informa-

do: 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

- Wenderfer SE, Eldin KW. Lupus Nephritis. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):87-99.
- Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, et al. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):252-65.
- Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):182-91.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus-are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(1):53-8.
- Boneparth A, Ilowite NT; CARRA Registry Investigators. Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *Lupus.* 2014;23(9):898-904.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345-64.
- Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(4):321-9.
- González LA, Vásquez GM, Uribe O, et al. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2006;13(4):307-33.
- Imran TF, Yick F, Verma S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(1):1-13.
- Jebali H, Hajji M, Rais L, et al. Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: a review of 43 patients. *Pan Afr Med J.* 2017;27:153-62.
- Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007;71(6):491-5.
- Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556-62.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
- Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204-18.
- Gamir ML, Morcillo M. Artritis idiopática juvenil. Diagnóstico y clasificación. *An Pediatr Contin.* 2004;2:1-5.
- Gallego N, Málaga S, Quintela MJ, et al. Nefropatía lúpica en la infancia: estudio multicéntrico. *Nefrología* 1999;19:327-30.
- Samanta M, Nandi M, Mondal R, et al. Childhood lupus nephritis: 12 years of experience from a developing country's perspective. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(3):178-83.
- Wu JY, Yeh KW, Huang JL. Early predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: focus on proliferative lesions. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):513-20.
- Caggiani M, Halty M, Delfino L. Correlación clínico patológica y evolución de la nefropatía lúpica en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug.* 2016;87:12-20.
- George J, Sankaramangalam KP, Sinha A, et al. Lupus Nephritis in Indian Children: Flares and Refractory Illness. *Indian Pediatr.* 2018;55(6):478-81.
- González B, Elgueta S, Talesnik E, et al. Lupus eritematoso diseminado en la infancia. Estudio clínico y de sobrevida en 31 casos. *Rev Chil Pediatr.* 1984;55(4):238-44.
- Stephen M, Tullus K. Lupus Nephritis. The kidney and systemic disease. En: *Comprehensive Pediatric Nephrology.* Editorial Elsevier 2008;329-42.
- Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol.* 2014;3(2):16-23.
- Casado R, Lumbreras J, Muley R, et al. Evolución a largo plazo de la nefritis lúpica de inicio en la edad pediátrica. *An Pediatr. (Barc)* 2010;72(5):317-23.
- Szymanik-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Małydyk J, et al. Lupus nephritis in children - 10 years' experience. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):248-54.
- Ferreira M, Orta N, Uviedo C, et al. Aspectos clínico epidemiológicos de la nefritis lúpica en pediatría. Estudio de 12 años. *Arch Venez Puer Ped.* 2014;77:60-4.
- Ali A, Mehmood A, Ali MU. Clinical profile of patients with biopsy proven lupus nephritis at a tertiary care hospital from Northern Pakistan, 1995 to 2012. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(1):77-82.
- Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):290-301.

Lupus eritematoso sistémico buloso: Una manifestación infrecuente en población pediátrica

Bullous systemic lupus erythematosus: An uncommon manifestation in pediatric population

María Trinidad Hasbún Z.^{a,c}, María Paz Rollan^b, Ximena Chaparro R.^{a,c}, Cecilia Fischer S.^c,
Adriana Castrillón V.^a, Sergio González B.^d, Francisca Reculé^b

^aDepartamento de Cirugía, Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

^bUniversidad del Desarrollo-Clinica Alemana. Santiago, Chile

^cServicio de Dermatología, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^dDepartamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica. Santiago, Chile

Recibido: 23 de junio de 2020; Aceptado: 8 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El lupus eritematoso sistémico buloso (LESB) es una variante poco frecuente de lupus eritematoso sistémico (LES), más aún en pediatría. Si bien la prevalencia de LES es mayor en población de ascendencia indígena, se desconoce si esta asociación existe en el LESB.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso clínico de una entidad poco frecuente en pediatría. Se reporta como hallazgo de interés la asociación entre LESB y ascendencia mapuche, lo cual podría contribuir a estudios futuros que evalúen su distribución en las diferentes etnias.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico buloso (LESB) es una enfermedad ampollar subepidérmica autoinmune secundaria a la presencia de autoanticuerpos contra el colágeno VII de la membrana basal. Es considerada una variante de lupus eritematoso sistémico (LES), siendo infrecuente en la población pediátrica. **Objetivo:** Describir caso de paciente pediátrica con erupción ampollar compatible con LESB. **Caso Clínico:** Paciente de sexo femenino de 16 años de ascendencia mapuche, con antecedentes de LES diagnosticado a los 10 años de edad, en tratamiento. Consultó por erupción vesiculobulosa generalizada de 6 semanas de evolución, sin sintomatología sistémica. Se realizó biopsia para estudio histológico e inmunofluorescencia directa (IFD), confirmándose el diagnóstico de LESB. La paciente respondió favorablemente al tratamiento con dapsona en dosis de 100 mg/día (asociado a su tratamiento de base), sin nuevas reactivaciones a 8 años de seguimiento. **Conclusión:** El LESB es una manifestación infrecuente de LES. Aunque la clínica es similar a la de otras dermatosis ampollares, la correlación entre la presencia de LES, los hallazgos histopatológicos y de IFD permiten confirmar el diagnóstico. Si bien se ha reportado mayor riesgo de LES en población de ascendencia indígena, faltan estudios respecto a la asociación de LESB en esta etnia.

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico;
Lupus Eritematoso Cutáneo;
Enfermedades Cutáneas Vesiculobulosas;
Dapsona

Correspondencia:
María Paz Rollan
mprollan@gmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):428-433. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.2729

Abstract

Bullous systemic lupus erythematosus (BSLE) is an autoimmune subepidermal blistering disease secondary to the presence of autoantibodies against type VII collagen of the basement membrane zone. It is considered a variant of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and is uncommon in the pediatric population. **Objective:** To describe the case of a pediatric patient with a bullous eruption compatible with BSLE. **Clinical Case:** A 16-year-old female patient of Mapuche descent with history of SLE diagnosed at age 10, undergoing treatment. She consulted due to a six-week history of a generalized bullous eruption with no systemic symptoms. Biopsy for histology and direct immunofluorescence (DIF) confirmed the diagnosis of BSLE. The patient responded favorably to dapsone 100 mg/day (associated with her baseline treatment), without new reactivations after 8 years of follow-up. **Conclusion:** BSLE is an infrequent manifestation of SLE. The clinical presentation is similar to other bullous dermatoses, but the histopathology and DIF in correlation with the presence of SLE confirm the diagnosis. Although indigenous ancestry is associated with SLE high-risk alleles, studies regarding the association of BSLE in this ethnic group are still lacking.

Keywords:

Lupus Erythematosus Systemic;
Lupus Erythematosus Cutaneous;
Skin Diseases;
Vesiculobullous;
Dapsone

Introducción

El LESB es una erupción ampollar subepidérmica autoinmune, considerada una variante cutánea inespecífica y poco frecuente del LES^{1,2}. Aunque un 59%-85% de los pacientes con LES presenta manifestaciones cutáneas, menos del 5% tendrá lesiones ampollares³. El LESB puede presentarse durante todo el transcurso de la enfermedad, pudiendo ser la primera manifestación⁴⁻⁶ y estar o no asociada a exacerbación del compromiso sistémico⁷.

Es una patología infrecuente, con una incidencia anual de 0,26 por millón en adultos⁸, siendo incluso más raro en la población pediátrica^{1,4}. Al igual que el LES, afecta principalmente a mujeres en edad fértil⁹.

La prevalencia e incidencia de LES varía en todo el mundo, con tasas más altas en algunos grupos raciales, incluidos los afroamericanos, aborígenes americanos y mestizos^{10,11}. De hecho, la ascendencia amerindia se asocia con alelos de riesgo para LES¹², así como también a desarrollo precoz de compromiso renal¹¹. Dado lo infrecuente del LESB, no existen hasta el momento estudios epidemiológicos en los distintos grupos raciales.

Su patogenia se debe en la mayoría de los casos a la presencia de autoanticuerpos contra el colágeno VII, localizado en la unión dermoepidérmica (UDE)^{1,4}. La presencia de estos auto-anticuerpos produciría una activación de la cascada inflamatoria mediada por complemento, lo que a su vez llevaría al reclutamiento de neutrófilos, con consecuente proteólisis y separación de la UDE¹³.

Clínicamente se caracteriza por una erupción aguda de vesículas o bulas tensas sobre piel eritematosa o sana –predominantemente sobre áreas fotoexpuestas– y asociada a compromiso mucoso en el 50% de los casos. Las lesiones evolucionan a erosiones costrosas

que curan sin cicatriz, pudiendo dejar máculas hipopigmentadas residuales^{1,4,6,7,14}.

El LESB presenta una histología distintiva, caracterizada por la presencia de una ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos. Existe además un infiltrado inflamatorio que puede estar acentuado en las papilas dérmicas o bien encontrarse distribuido “en banda” bajo la membrana basal^{1,14}. La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra depósito lineal o granular de todas las clases de inmunoglobulinas y complemento en la UDE¹.

El objetivo del presente manuscrito es describir el caso de paciente pediátrica y antecedentes de LES con erupción ampollar generalizada compatible con LESB. Se reporta este caso por ser una manifestación infrecuente de LES en población pediátrica y por la interesante e ilustrativa presentación clínica.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 16 años de ascendencia mapuche, con antecedentes de LES desde los 10 años de edad, sin antecedentes familiares relevantes. Inicialmente en tratamiento con prednisona e hidrocicloroquina (HCQ), con buena respuesta y pocas reactivaciones durante los primeros dos años de terapia, momento en que requirió iniciar mofetil micofenolato (MMF) por activación articular.

Estando en tratamiento con MMF 250 mg/día, HCQ 200 mg/día y prednisona 2,5 mg/día, se presentó al servicio de dermatología con una erupción vesiculobulosa generalizada, pruriginosa, con compromiso mucoso oral y genital de seis semanas de evolución. La paciente se encontraba afebril y no presentaba sintomatología sistémica asociada.

Al examen físico presentaba múltiples pápulo-

vesículas en cuello, tronco anterior, brazos, dorso de manos, palmas y plantas; algunas excoriadas y erosionadas, asociadas a máculas hipopigmentadas y ampollas tensas (figura 1). En mucosa oral se observaba una ampolla tensa en borde anterior de la lengua, y en mucosa genital una ampolla tensa en borde interno de labio mayor izquierdo (figura 1).

Se realizó estudio de laboratorio e imágenes con el fin de descartar complicaciones sistémicas asociadas a LES; hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C-reativa, complemento, función renal, orina completa y radiografía de tórax, los que resultaron normales. Dado el antecedente de LES, se realizó biopsia de lesiones para estudio histológico e IFD, con diagnóstico presuntivo de LESB.

El estudio histológico evidenció vesículas subepidérmicas con neutrófilos en su interior, asociado a acúmulo de neutrófilos en dermis papilar e infiltrado linfocitario perivascular superficial compatible con dermatitis vesicular subepidérmica neutrofílica (figura 2). La IFD mostró depósito granular de IgG, IgM, IgA

y C3 en membrana basal (figura 2). La correlación de los hallazgos clínicos, histopatológicos y de IFD confirmaron el diagnóstico de LESB.

El tratamiento inicial consistió en aumentar las dosis de su tratamiento basal a MMF 3 g/día, prednisona 25 mg/día e HCQ 400 mg/día, logrando solo un control parcial a los 3 meses. Por falta de respuesta, se agregó dapsona en dosis inicial de 50 mg/día durante dos meses, asociándose a mejoría progresiva, pero persistencia de nuevas lesiones. Tras el incremento a 100 mg/día, presentó resolución total de las lesiones en 2 semanas. La paciente completó 3 meses de tratamiento, sin nuevas reactivaciones tras 8 años de seguimiento.

Discusión

El LESB es una variante inespecífica de LES, considerada una enfermedad vesiculobulosa autoinmune subepidérmica.

El diagnóstico de LESB se basa en los siguientes cri-

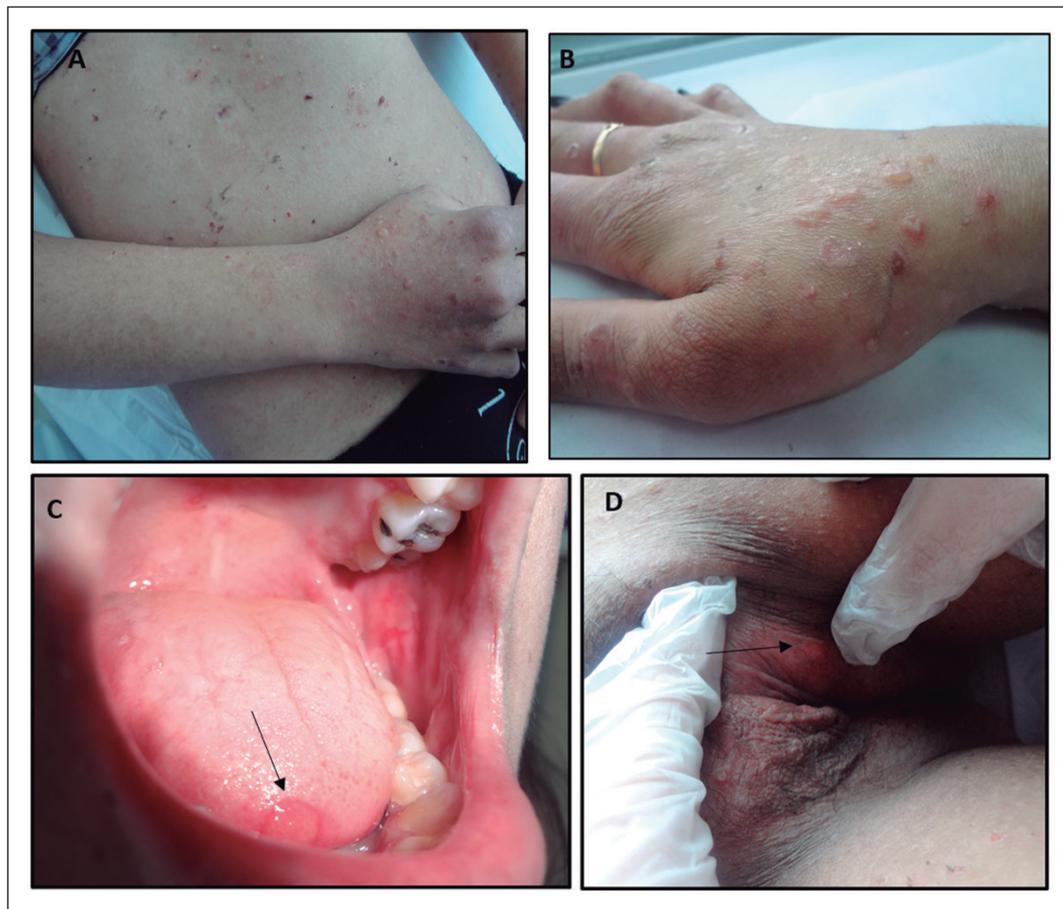


Figura 1. Compromiso cutáneo y mucoso. Múltiples pápulo-vesículas en abdomen y dorso de manos, algunas excoriadas y otras erosionadas, asociadas a bulas tensas (imagen A y B). En mucosa oral se constata una ampolla tensa en borde anterior de lengua y una erosión en mucosa palatina posterior (imagen C). En mucosa genital, se observa una ampolla tensa en borde interno de labio mayor izquierdo (imagen D).

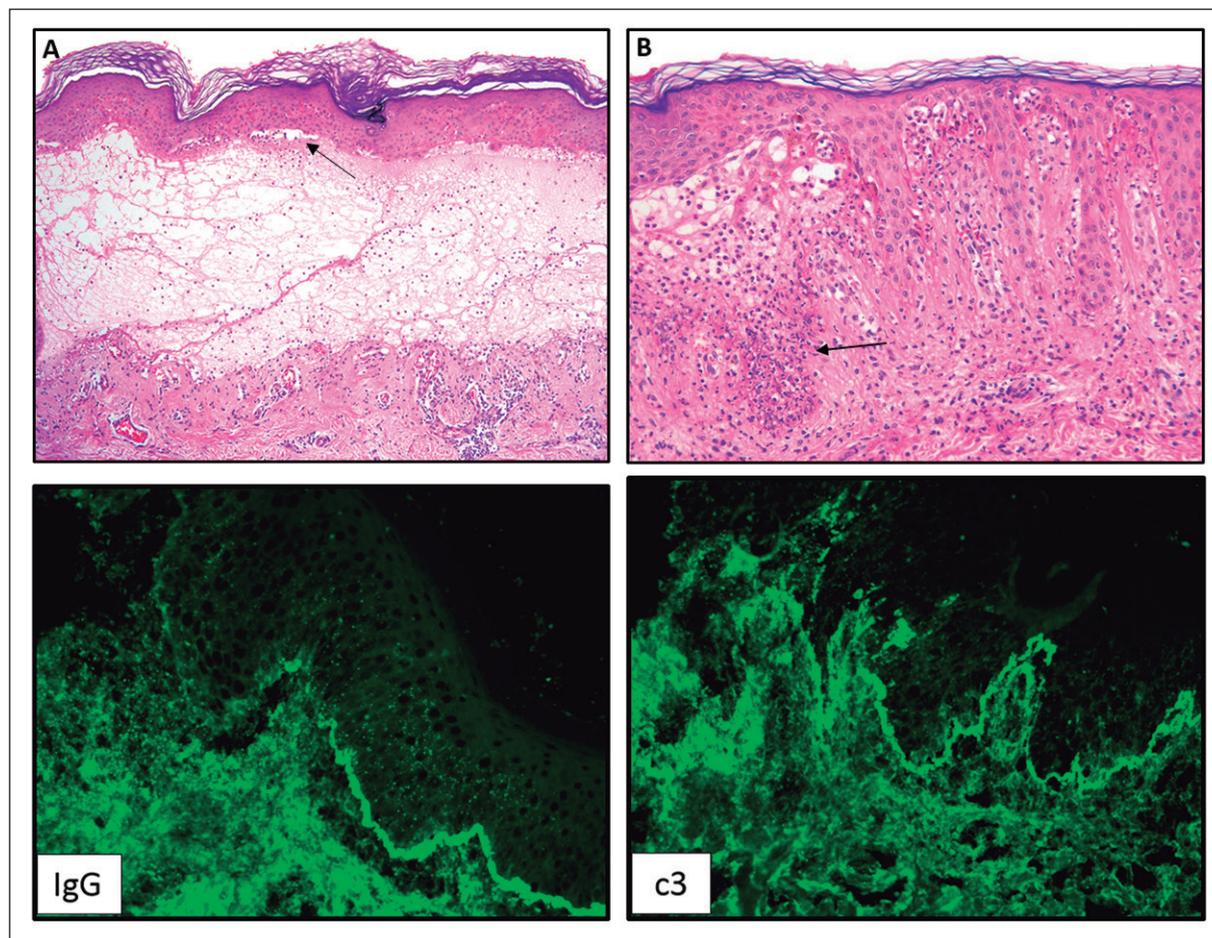


Figura 2. Estudio histológico corriente e inmunofluorescencia directa. Se observan vesículas subepidérmicas que contienen neutrófilos y detritos celulares (flecha imagen **A**), asociado a acúmulo de neutrófilos en dermis papilar (flecha imagen **B**) y un infiltrado linfocitario perivascular moderado en dermis superficial. En la IFD se observa depósito granular de IgG y C3 en unión dermoepidérmica.

terios: 1) diagnóstico de LES según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología; 2) erupción vesiculobulosa adquirida; 3) confirmación histológica de ampolla subepidérmica con presencia predominante de neutrófilos en la dermis; 4) IFD con depósito de IgG y/o IgM y con frecuencia IgA en la membrana basal y 5) IFI positiva o negativa para anticuerpos circulantes contra el colágeno VII¹.

La enfermedad ampollar puede ocurrir aislada o asociada a otras manifestaciones sistémicas de LES, particularmente nefritis y serositis. Por lo tanto, ante un LESB es mandatorio evaluar la presencia de compromiso sistémico asociado¹⁵, que en nuestro caso resultó ausente.

El antecedente de LES en nuestra paciente permitió realizar fácilmente el diagnóstico con los criterios previamente mencionados, sin embargo, existen casos en que el LES debuta junto con las manifestaciones cutáneas. Por lo tanto, ante una erupción ampollar adquirida de vesículas y/o bulas tensas deben conside-

rarse dentro de los diagnósticos diferenciales otras enfermedades ampollares subepidérmicas, tales como la dermatosis bulosa IgA lineal, la dermatitis herpetiforme (DH), el penfigoide buloso (PB) y la epidermolisis bulosa adquirida (EBA). La primera es la dermatosis ampollar autoinmune más frecuente de la infancia. Se caracteriza por la presencia de ampollas de configuración anular en “corona de joyas” e IFD que muestra depósito lineal de IgA en la UDE¹⁶. La DH presenta pápulo-vesículas muy pruriginosas –generalmente en áreas extensoras– con depósito predominante de IgA en la IFD. El PB es muy poco frecuente en niños, caracterizándose por la presencia de bulas tensas (con frecuencia asociadas a placas urticariformes) e histología con infiltrado predominantemente eosinofílico. En la EBA además de las ampollas tensas suele haber fragilidad cutánea, cicatrices atróficas y milium, hallazgos generalmente ausentes en el LESB^{1,16,17}.

En cuanto al tratamiento, la dapsona es considerada la terapia de primera línea por su efectividad

(demostrada en el 90% de los casos)¹⁷ y rápido inicio de acción, con cese de formación de nuevas lesiones en 24-48 h y resolución de las lesiones pre-existentes en 7-10 días¹⁸. Sin embargo, debe considerarse que la tasa de discontinuación por efectos adversos (principalmente anemia, hepatitis e hipersensibilidad) es de 23%¹⁷. La suspensión del tratamiento en forma definitiva es habitualmente posible a los 12 meses de evolución de la enfermedad^{1,18}.

En pacientes que ya se encuentran en tratamiento de mantención de LES con corticoides y/o inmunosupresores, el incremento de la dosis de su régimen basal también ha demostrado ser efectivo en controlar el cuadro ampollar cutáneo en algunos casos¹.

En pacientes con LESB asociado a complicaciones sistémicas de LES, el tratamiento debe incluir corticoides y/o inmunosupresores, pudiendo agregarse dapsona para el manejo de las lesiones cutáneas en pacientes refractarios o con compromiso muy extenso^{1,3}. Para aquellos pacientes refractarios a dapsona, prednisona o inmunosupresores, podría considerarse el uso de rituximab³.

Dado que nuestra paciente ya se encontraba en tratamiento por LES, se decidió aumentar la dosis de su esquema basal para así evitar agregar un fármaco adicional. Debido a la ausencia de respuesta, se decidió iniciar dapsona a dosis de 50 mg/día, con mejoría parcial tras 2 meses. Sin embargo, tras aumentar la dosis a 100 mg/día, se evidenció resolución completa de las lesiones a las 2 semanas. La dosis descrita de dapsona para el manejo del LESB varía entre 25 y 200 mg/día, con una dosis inicial recomendada de 50 mg/día¹. La dosis en niños no está establecida, pero existen buenos resultados con dosis de 1,5 mg/kg/día¹⁵. Por lo tanto, tras el inicio de este fármaco, es posible aumentar la dosis de forma progresiva hasta lograr la respuesta esperada, como ocurrió en este caso.

Reportamos como un hallazgo de interés el antecedente de ascendencia mapuche de nuestra paciente. Si bien se sabe que el LES es más frecuente en ciertos grupos raciales¹², la asociación entre etnia y LESB no ha sido estudiada por su baja prevalencia. Este reporte podría contribuir a estudios futuros que pretendan

evaluar la etnia como un posible factor de riesgo para esta patología.

Conclusión

Presentamos el caso de una erupción vesículo-ampollar en una adolescente de ascendencia mapuche portadora de LES, compatible con LESB. Se presenta el caso por ser una manifestación infrecuente de LES y que debe ser considerada entre los diagnósticos diferenciales de dermatosis ampollares. El diagnóstico diferencial es amplio y difícil de abordar únicamente desde el punto de vista clínico, por lo que el estudio histológico y de IFD son fundamentales para llegar al diagnóstico y así ofrecer la mejor terapia. A su vez, debe evaluarse compromiso sistémico de LES asociado. Si bien se ha reportado mayor riesgo de LES en población de ascendencia indígena, faltan estudios respecto a la asociación de LESB en esta etnia.

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

- Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update to Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):517-24.
- Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus-A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6(2):84-95.
- Chanprapaph K, Sawatwarakul S, Vachiramon V. A 12-year retrospective review of bullous systemic lupus erythematosus in cutaneous and systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(12):1278-84.
- Tincopa M, Puttgen KB, Sule S, et al. Bullous lupus: An unusual initial presentation of systemic lupus erythematosus in an adolescent girl. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(4):373-6.
- Mekouar F, Hammi S, Elomri N, et al. Bullous systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2011;50(13):1445.
- Burke KR, Green BP, Meyerle J. Bullous lupus in an 18-year-old. Vol. 28, *Pediatric Dermatology*. 2011;28(4):483.
- Rutnin S, Chanprapaph K. Vesiculobullous diseases in relation

- to lupus erythematosus. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:653-67.
8. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: A 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):476-80.
 9. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: A functional perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):1-12.
 10. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
 11. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: Data from a Latin American cohort. *Lupus*. 2013;22(9):899-907.
 12. Sánchez E, Webb RD, Rasmussen A, et al. Genetically determined amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3722-9.
 13. Gammon WR. Autoimmunity to collagen VII: Autoantibody-mediated pathomechanisms regulate clinical-pathological phenotypes of acquired epidermolysis bullosa and bullous SLE. *J Cutan Pathol*. 1993;20(2):109-14.
 14. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):649-53.
 15. Hans-Bittner NR, Bittner GC, Hans Filho G, et al. Bullous systemic lupus erythematosus in a 10-year-old child. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):37-9.
 16. Marathe K, Lu J, Morel KD. Bullous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):644-56.
 17. de Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, et al. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):83-9.
 18. Liu KL, Shen JL, Yang CS, et al. Bullous systemic lupus erythematosus in a child responding to dapsone. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):104-6.

Stent para el manejo de las Estenosis Esofágicas por cáusticos en pediatría

Stent for the management of Esophagic Stenosis by caustics in pediatry

Claudia Liliana Losada G.^{ⓐ,ⓑ}, Hardenson Rodríguez G.^{ⓐ,ⓑ}, Vanessa Valenzuela P.^{ⓐ,ⓑ},
Alejandra Wilches L.^{ⓐ,ⓑ}, René Marcelo Escobar P.[ⓐ]

[ⓐ]Hospital Infantil San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

[ⓑ]Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Recibido: 17 de junio de 2020; Aceptado: 13 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La estenosis esofágica secundaria a la ingestión de cáusticos es una patología con gran morbilidad, que implica en su tratamiento habituales dilataciones esofágicas repetidas; los stent surgen como una alternativa o complemento de su tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este reporte de caso aporta evidencia de una alternativa viable en el tratamiento de la estenosis esofágica recurrente secundaria a la ingestión de cáusticos, como es el uso de stent metálicos recubiertos con silicona.

Resumen

La estenosis esofágica es una de las complicaciones más graves de la ingestión de cáusticos en niños, pudiendo ocasionalmente recurrir o ser refractaria al manejo con dilataciones repetidas. **Objetivo:** Presentar un caso de la utilización de stent metálico cubierto con silicona en un niño con estenosis esofágica recurrente secundaria a la ingestión por cáusticos. **Caso Clínico:** Niño de 6 años con ingestión accidental de cáustico, con evidencia de esofagitis Zargar 3A en las tres porciones del esófago y una úlcera gástrica prepilórica de 3 cm que recibió tratamiento inicial con antibiótico y esteroides. A los 21 días cursa con disminución de la luz esofágica en relación con proceso cicatricial, la cual requirió dilataciones seriadas. Posteriormente desarrolló una estenosis puntiforme, por lo que se decidió la inserción de dos stent esofágicos metálicos recubiertos con silicona, los cuales se mantuvieron por 4 meses, sin nuevos episodios de estenosis. **Conclusiones:** El stent metálico con cubierta de silicona es una alternativa para el tratamiento de estenosis esofágica recurrente por cáusticos en niños.

Palabras clave:

Estenosis Esofágica;
Stents;
Ingestión Cáustica;
Pediatría

Correspondencia:

Hardenson Rodríguez González

har9206@gmail.com; hardenson.rodruiguez@udea.edu.co

Como citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):434-439. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.2678

Abstract

Esophageal stricture is one of the most serious complications of caustic ingestion in children, and may occasionally recur or be refractory to management with repeated dilations. **Objective:** To present a case of the use of a silicone-coated metallic stent in a child with recurrent esophageal stricture secondary to caustic ingestion. **Clinical Case:** A 6-year-old boy with accidental caustic ingestion, with evidence of Zargar grade IIIA esophagitis in all three portions of the esophagus and a 3 cm prepyloric gastric ulcer that received initial treatment with antibiotics and corticosteroids. After 21 days, the esophageal lumen diminished in relation to the healing process, which required serial dilations. Later, he developed a punctal stenosis, so it was decided to place two silicon-coated metallic esophageal stents, which were kept for 4 months, without new stenosis episodes. **Conclusions:** The silicone-coated metallic stent is an alternative for the treatment of recurrent esophageal stricture due to caustic ingestion in children.

Keywords:

Esophageal Stenosis;
Stents;
Caustic Ingestion;
Pediatrics

Introducción

La ingestión de cáusticos es una de las principales causas de estenosis esofágica benigna en niños, la mayoría secundarias a consumo accidental, por la facilidad para adquirir estas soluciones para uso doméstico. La ingestión de álcalis es la más frecuente, generando necrosis licuefactiva, e induciendo una lesión más grave que la provocada por ácidos (necrosis por coagulación)¹. El 80% se presenta en menores de 5 años, con un pico de incidencia entre el primer y tercer año de edad, siendo más frecuente en los hombres respecto a las mujeres, con una relación 1.3:1^{1,2}. De acuerdo con la severidad de la lesión se pueden presentar diversas complicaciones, siendo una de las más temidas la estenosis esofágica, que tiene como primera línea de tratamiento las dilataciones repetidas³⁻⁵.

El objetivo de este reporte es presentar un caso exitoso de utilización de stent metálico cubierto con silicona, como alternativa a las dilataciones repetidas en un niño con estenosis esofágica recurrente secundaria a la ingestión por cáusticos.

Caso Clínico

Niño de 6 años, previamente sano, que ingresa por ingesta accidental de cáustico, con sialorrea, dolor orofaríngeo y epigástrico, emesis alimentaria, posteriormente hematemesis y úlceras en mucosa oral. Al día siguiente se le realiza endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) evidenciando esofagitis Zargar 3A en las tres porciones del esófago (figura 1), con una úlcera gástrica prepilórica de 3 cm. Se introdujo sonda nasoyeyunal vía endoscópica e iniciaron antibióticos, sucralfate y esteroide oral. A los 21 días de la ingesta se realizó serie esofagogastroduodenal, donde se evidenció disminución de la luz esofágica asociada a irregularidad de las paredes, comprometiendo toda la longitud eso-

fágica, en relación con proceso cicatricial (figura 2). Seis días después se realizó una nueva EVDA, encontrando esófago con estenosis concéntrica a 11 cm de la arcada dentaria superior (figura 3) que impedía el paso del endoscopio. Se realizó dilatación con bujía de Savary N° 5, 7 y 9, logrando desgarro y permeabilidad al paso del endoscopio, encontrándose que la zonaestenótica era de 10 cm de longitud (11 a 21 cm de arcada dentaria superior), con mucosa gástrica ya reparada. Se dio egreso hospitalario con plan de dilataciones cada 20 días.

Por dificultades con el prestador de salud no se pudo cumplir en tiempo y forma con el plan de dilataciones estipulado y reingresó a las 5 semanas por disfagia, documentándose por EVDA la misma zonaestenótica, la cual se dilató progresivamente con bujías de Savary N° 5 y 7. En postquirúrgico presentó enfisema subcutáneo por perforación distal, que se trató de forma conservadora. Doce días después, en esofagograma se reportó esófago torácico de paredes irregulares con disminución concéntrica aproximada de un 75% de su luz a nivel de T3, con una longitud aproximada de 10 cm. Dado el riesgo de nueva complicación se decidió inserción de dos prótesis esofágicas/stent de nitinol autoexpandibles recubiertos con silicona, los cuales se posicionaron sin complicaciones, uno debajo del otro (figura 4), se indicaron medidas antirreflujo e inhibidor de bomba de protones. Cuatro días después se dio egreso hospitalario con plan de retiro del stent en 3 meses, con seguimiento radiológico mensual.

El paciente no cumplió los controles mensuales, asistió a los 3 meses, con hiporexia asociada a disfagia, donde la radiografía de tórax evidenció migración parcial de 1 de los stent hacia cavidad gástrica. Fue llevado a una nueva EVDA y fluoroscopia, y durante el procedimiento se realizó nueva dilatación con bujías de Savary, se retiró uno de los stent y se reposicionó el otro en la zona de estenosis residual.

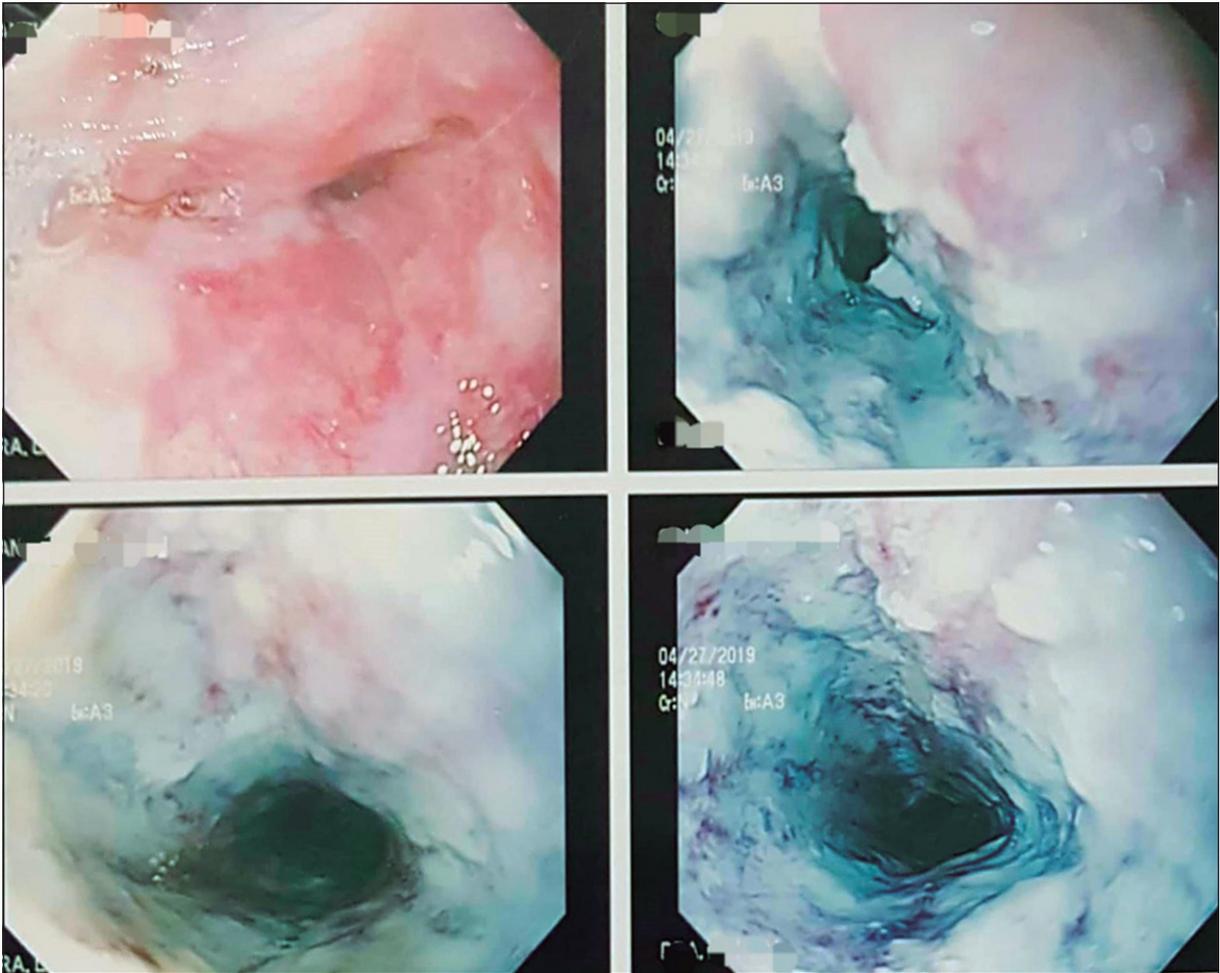


Figura 1. Endoscopia de vías digestivas altas inicial: esofagitis Zargar 3A en las tres porciones del esófago.



Figura 2. Esofagograma realizado a los 21 días de la ingesta de cáustico, que muestra disminución de la luz esofágica.

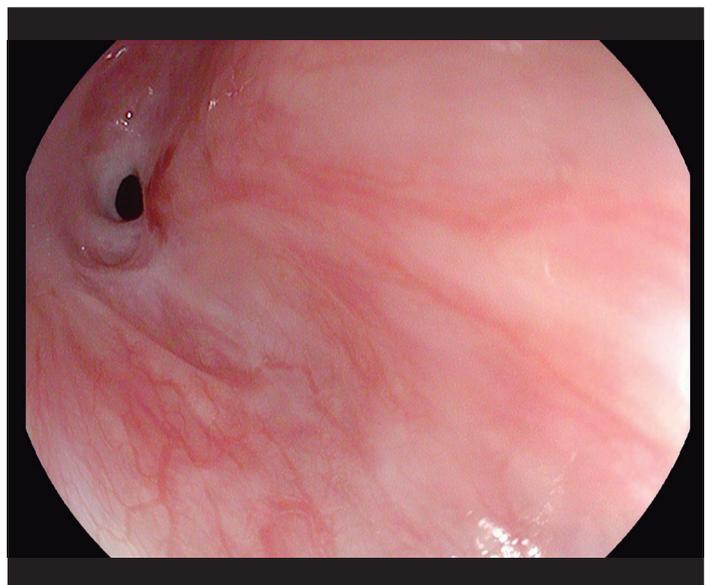


Figura 3. Endoscopia de vías digestivas altas, que demuestra una estenosis esofágica concéntrica.



Figura 4. Radiografía de tórax luego de inserción de los 2 stent esofágicos autoexpandibles.

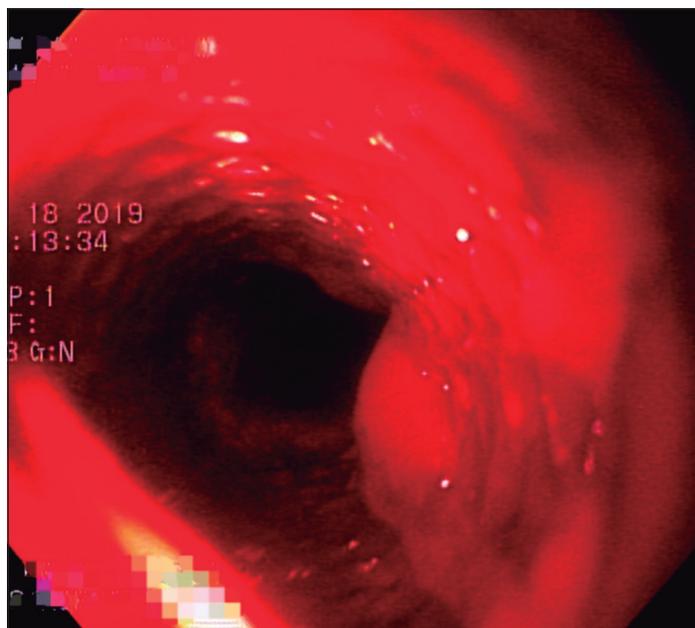


Figura 5. Endoscopia de vías digestivas altas después de retiro de stent.

Fue revalorado al mes siguiente con EVDA y fluoroscopia, logrando retiro del stent luego de 4 meses con él. Se observó cardias y tercio distal del esófago de aspecto normal, presentando cambios propios del stent en los tercios proximal y medio (figura 5). Al día siguiente toleró adecuadamente la vía oral, sin dolor, sin emesis, sin sangrado, por lo que se egresó y continuó controles por gastroenterología pediátrica, sin recaídas.

Discusión

El abordaje inicial del paciente con estenosis esofágica por cáusticos son las dilataciones repetidas, con bujía o balón dilatador, bajo visión endoscópica o fluoroscópica, con esquemas de frecuencia variables, siendo la perforación una de las complicaciones más temidas, alcanzando hasta el 0,5 % de los casos⁶. El intervalo entre las dilataciones afecta la respuesta y el número de sesiones adicionales de dilatación; por tal motivo deben realizarse de forma sistemática. El manejo endoscópico representa un desafío, dado que aproximadamente el 40% son recurrentes o refractarias al tratamiento. Según los criterios de Kochman, las estenosis se clasifican en Estenosis simples (rectas, simétricas y concéntricas, permitiendo el paso del endoscopio, con una longitud menor a 2 cm), complejas (tortuosas, asimétricas, que impide el paso del endoscopio o mayores a 2 cm de longitud), refractarias (no se logra alcanzar un diámetro adecuado en 5 sesiones con intervalos de 2 semanas) y recurrentes (alcanza un

diámetro adecuado, pero no logra mantenerse por 4 semanas)⁶.

Las prótesis esofágicas/stent generan fuerza radial para mantener el lumen esofágico, contribuyendo a una dilatación prolongada (semanas a meses), que permite la remisión del proceso inflamatorio y remodelación de las estenosis, minimizando el riesgo de recurrencia. El uso de estos sistemas se ha planteado y utilizado desde hace más de 30 años en pacientes adultos⁷. Su empleo se ha ido masificando y perfeccionando en el tiempo, tanto en la técnica, los materiales⁸ e indicaciones⁹, promoviéndose su utilización en otras partes del tubo digestivo y en patologías benignas, tales como enfermedad ácido-péptica y lesiones por cáusticos, que en ocasiones resultan de muy difícil manejo en cuanto a conservar el lumen.

La utilización de stent es parte del abordaje terapéutico con más evidencia en población mayor de 18 años, como medida ante la recurrencia, refractariedad o con el fin de evitar intervenciones repetidas y disminuir el riesgo de complicaciones. Con los años se ha acumulado bastante experiencia, lo que ha motivado a muchos grupos a extrapolar estas técnicas al paciente pediátrico con estenosis refractarias al abordaje usual. El pilar del tratamiento para la estenosis esofágica es la dilatación, con una tasa de éxito del 58 al 96%¹⁰. Es precisamente ese 4% refractario, el que ha requerido la formulación de manejos distintos, entre ellos la colocación de stent.

En la patología esofágica benigna se ha reportado el uso de diferentes tipos de stent, entre ellos: stent autoexpandibles plásticos cubiertos [con mayores repor-

tes de migración^{11,12}], stent auto expandibles metálicos [que pueden provocar lesión al extraerlos], stent auto expandibles biodegradables, con más evidencia en adultos, con la ventaja de evitar la reintervención para el retiro¹², pero con pobres resultados a corto plazo por la inadecuada fuerza radial generada^{13,14} y, finalmente, los stent auto expandibles de nitinol (metálicos) con recubierta de silicona, se describen como una alternativa efectiva, con la ventaja de tener una menor posibilidad de migración y trauma al retirarlo^{15,16}, aunque en algunas series se han reportado altas tasas de migración (35-70%)¹⁷. En el caso clínico analizado se utilizó este último tipo de stent, los cuales fueron inicialmente diseñados para la dilatación de estenosis traqueales. Tienen un avanzado diseño técnico y existe una gran experiencia en adultos, lo que lo sitúa como la elección más indicada en la actualidad. En el paciente se dispuso de dos stent de vías biliares para poder cubrir la longitud de la lesión, la cual se consideraba complicada al ser de más de 2 cm; el diámetro fue elegido basado en el peso corporal¹⁸. Hay reportes que han utilizado múltiples stent al tiempo o se han realizado inserciones repetidas¹⁹. El beneficio de los stent se ha demostrado ampliamente en adultos, con alivio completo de la disfagia en aproximadamente el 40%, pero con una alta tasa de recurrencia después de su remoción (69%), particularmente en pacientes con estenosis extensas⁶. El tiempo que puede durar el stent no está claramente establecido, siendo en la mayoría de los casos retirado en 4 a 8 semanas²⁰.

En pediatría existe evidencia limitada sobre su uso, debido a la poca casuística por uso ocasional, sustentándose en series retrospectivas de casos y opinión de expertos²¹. Tampoco se han desarrollado dispositivos específicos, lo que hace que los stent de adultos no se puedan utilizar en lactantes, por su gran tamaño, siendo ésta la población más afectada. Se ha optado por el uso de prótesis endovasculares o endotraqueales, algunos de ellos no autorizados para uso esofágico²², que no ofrecen el largo suficiente, haciendo necesario colocar más de 1 dispositivo, lo que facilita su migración. Aún no se ha definido su uso temprano, tras la segunda dilatación y no como una alternativa a las dilataciones repetidas.

En la mayoría de los reportes se utiliza conjunta-

mente esteroides tópicos o mitomicina, abordaje que no se realizó en el paciente. Se destaca que con frecuencia, a pesar del uso del stent, los pacientes suelen continuar requiriendo dilataciones o finalmente necesitan ascenso gástrico, lo cual en nuestro caso no fue necesario.

Conclusiones

El abordaje terapéutico en los pacientes pediátricos con estenosis esofágica refractaria por ingestión de cáusticos es complejo y se debe individualizar, utilizándose habitualmente inhibidor de bomba de protones y dilataciones recurrentes. Las prótesis/stent esofágicos han demostrado su beneficio en adultos, pero con altas tasas de recurrencia luego del retiro. Este caso se suma a la evidencia disponible sobre la seguridad y beneficio de la utilización de stent metálico de nitinol con cubierta de silicona para el tratamiento de estenosis esofágica por cáusticos en niños, como indicación especial para pacientes que han presentado perforación esofágica después de las dilataciones.

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. Rafeey M, Ghojzadeh M, Sheikhi S, Vahedi L. Caustic Ingestion in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Caring Sci* 2016;5(3):251-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/jcs.2016.027>.
2. Kurowski JA, Kay M. Caustic Ingestions and Foreign Bodies Ingestions in Pediatric Patients. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(3):507-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.004>.
3. Alberca-de-las-Parras F, Egea-Valenzuela J, Navalón-Rubio M. Manejo de las estenosis esofágicas refractarias en edad pediátrica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(10):627-35.
4. Woynarowski M, Dądalski M, Wojno V, Teisseyre M, Hurkała L, Płowiecki E. Double Lumen Polyamide Tube-stent for the Treatment of Recurrent Postcorrosive Esophageal Stenosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):696-700.
5. Vandenplas Y. Management of benign esophageal strictures in children.

- Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017;20(4):211-5.
6. Fuccio L, Hassan C, Frazzoni L, Miglio R, Repici A. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2016;48(2):141-8.
 7. Valbuena J V, Olarte H. Prótesis peroral Endoscópica en el tratamiento de cáncer de esófago y cardias. *Rev colomb gastroenterol*. 1987;17-22.
 8. Chan ACW, Shin FG, Lam YH, et al. A comparison study on physical properties of self-expandable esophageal metal stents. *Gastrointest Endosc* 1999;49(4):462-5.
 9. Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, Gress F. A comprehensive review of esophageal stents. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:526-34.
 10. Michaud L, Gottrand F. Anastomotic strictures: Conservative treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52 Suppl 1:S18-9.
 11. Foschia F, De Angelis P, Torroni F, et al. Custom dynamic stent for esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg* 2011;46(5):848-53.
 12. Vidales Mostajo GS, Abril Barreda MJ. Stent biodegradable como tratamiento de la estenosis esofágica benignarefractaria. *Rev Gastroenterol Peru* 2019;39(2):164-70.
 13. Kochhar R, Samanta J, Basha J, et al. Biodegradable Stents for Caustic Esophageal Strictures: Do They Work? *Dysphagia*. 2017;32(4):575-82.
 14. Karakan T, Utku OG, Dorukoz O, et al. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: A new therapeutic approach. *Dis Esophagus*. 2013;26(3):319-22.
 15. Bakken JC, Wong Kee Song LM, De Groen PC, Baron TH. Use of a fully covered self-expandable metal stent for the treatment of benign esophageal diseases. *Gastrointest Endosc* 2010;72(4):712-20.
 16. Cano FM, Vargas JR, Sánchez BV, Montes IH. Uso de prótesis autoexpandibles en estenosis esofágicas en niños. *Cir Pediatr*. 2012;25:207-10.
 17. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: The BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010;72(5):927-34.
 18. Bott T, von Kalle T, Schilling A, et al. Esophageal Diameters in Children Correlated to Body Weight. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(6):528-32.
 19. Alonso V, Ojha D, Nalluri H, de Agustín JC. Empleo de stents autoexpandibles de nitinol en el manejo pediátrico de la estenosis cáustica esofágica refractaria. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(10):728-30.
 20. Zheng J, Chang Z, Liu Z, et al. Retrievable Z-stents for the treatment of refractory corrosive esophageal strictures in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(2):160-4.
 21. Pierre R, Neri S, Contreras M, et al. Guía de práctica clínica Ibero-Latinoamericana sobre la esofagitis cáustica en Pediatría: Aspectos terapéuticos. *Rev Chil Pediatr* 2020;91(2):289-99.
 22. Rico FR, Panzer AM, Kooros K, Rossi TM, Pegoli W. Use of Polyflex Airway stent in the treatment of perforated esophageal stricture in an infant: a case report. *J Pediatr Surg* 2007;42(7):e5-8.

Rabdomiosarcoma alveolar primario de hueso

Primary alveolar rhabdomyosarcoma of bone

Juan Tordecilla C.^a, Claudio Mosso Ch.^a, Carmen Franco S.^b, Eduardo Díaz P.^a, Germán Lobos R.^c

^aUnidad de Oncología Pediátrica, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^bUnidad de Patología, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^cUnidad de Radiología, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

Recibido: 03 de junio de 2020; Aceptado: 22 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Rabdomiosarcoma es el tumor de partes blandas más frecuente de la infancia, se describe este tumor en una ubicación poco frecuente y se discute sobre su evolución clínica y tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta entidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los tumores óseos de células pequeñas redondas y azules; se destaca la importancia diagnóstica de los estudios imagenológicos, histológicos y genéticos para lograr un diagnóstico de certeza. Además de la importancia del tratamiento protocolizado y multimodal.

Resumen

El rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor sólido maligno de origen mesenquimático. Es el sarcoma de tejidos blandos más común en la infancia y adolescencia. Un 65% de los casos son diagnosticados antes de los 6 años. Los subtipos histológicos incluyen al RMS embrionario, alveolar, pleomórfico y de células fusadas. El subtipo embrionario es más frecuente en los niños, mientras que el alveolar es más frecuente en adolescentes y adultos. **Objetivo:** Describir la presentación clínica de un rabdomiosarcoma alveolar primario en una escolar. **Caso Clínico:** Escolar femenina de 7 años que debuta con dolor progresivo en el muslo izquierdo de un mes de evolución. La radiografía muestra un tumor con compromiso lítico a nivel diafisario de fémur izquierdo. Se realizó estudio con 2 biopsias, inmunohistoquímica y estudio de PAX-FOXO1 compatibles con RMS alveolar. Recibió quimioterapia, con buena evolución posterior. **Conclusión:** El Rabdomiosarcoma alveolar primario óseo es infrecuente, pero debe ser considerado dentro del diagnóstico diferencial de los tumores óseos primarios de células pequeñas, redondas y azules. Este tipo de tumor, a pesar de presentar una citogenética de mal pronóstico, parece tener un mejor comportamiento biológico, siendo necesario para un tratamiento exitoso tener un alto índice de sospecha para instalar una terapia multimodal en el contexto de un protocolo nacional.

Palabras clave:

Tumores Óseos;
Rabdomiosarcoma
Alveolar Primario
Óseo;
FOXO1;
Inmunohistoquímica

Correspondencia:
Juan Tordecilla Cadiu
jtordecilla@clnicasantamaria.cl

Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is a malignant solid tumor of mesenchymal origin. It is the most common soft-tissue sarcoma in childhood and adolescence. 65% of cases are diagnosed before the age of 6. Histological subtypes include embryonal, alveolar, pleomorphic, and fused-cell RMS. The embryonal subtype is more frequent in children, while the alveolar one is more frequent in adolescents and adults. **Objective:** To describe the clinical presentation of primary alveolar rhabdomyosarcoma in a schoolgirl. **Clinical Case:** 7-year-old schoolgirl with one-month history of progressive pain in her left thigh. X-ray shows a lytic lesion in the left femur diaphysis. A study was performed with 2 biopsies, immunohistochemistry, and PAX-FOXO1 studies which were compatible with alveolar RMS. **Conclusion:** Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the bone is rare, but it should be considered within the differential diagnosis of primary small-round-blue cell bone tumors. Despite presenting a poor prognosis cytogenetic, this type of tumor seems to have better biological behavior, which for a successful treatment makes necessary to have a high index of suspicion in order to install a multimodal therapy in the context of a national protocol.

Keywords:

Bone Tumor;
Alveolar
Rhabdomyosarcoma of
the Bone;
FOXO-1;
Immunohistochemistry

Introducción

El Rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor sólido maligno que se origina en células mesenquimáticas comprometidas con el desarrollo de músculo estriado. Es el tumor de partes blandas más frecuente en la infancia, con una incidencia anual de 4,5 casos nuevos por cada 1.000.000 personas menores de 15 años, 250 a 300 casos en Estados Unidos y 15 a 20 casos en Chile^{1,2}. Puede asociarse a síndromes familiares como Neurofibromatosis, Li-Fraumeni, Beckwith- Wiedemann o síndrome de Costello³. Histológicamente, las células tumorales se asemejan a las del músculo esquelético. Se clasifica de acuerdo a hallazgos histopatológicos en los subtipos embrionario, alveolar, pleomórfico y de células fusadas^{4,5}.

El RMS embrionario es el más frecuente y se asocia con un mejor pronóstico, con un 82% de sobrevida a 5 años, mientras que el RMS alveolar es clínicamente más agresivo debido a su propensión a presentar metástasis y recurrencias, con una sobrevida de 65% a 5 años⁶. Este subtipo muestra alteraciones genéticas características, como la traslocación t(2;13) (q35;q14) o la t (1;13) (p36;q14) que involucran a los genes FOXO-1 y PAX3 o PAX7. Estos genes conducen a la producción de nuevas proteínas de fusión que actúan como factores de transcripción e inhibidores de la diferenciación miogénica, con efectos oncogénicos^{7,8}, lo cual se correlaciona con la evolución clínica. Este grupo de RMS alveolar que expresan estos genes de fusión tiene un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico⁹.

Los pacientes con RMS embrionario y/o alveolar aún con FOXO-1 positivo y una enfermedad localizada, catalogada como de bajo riesgo, tienen una sobrevida sobre 80% con un tratamiento multimodal que incluye quimioterapia, cirugía y/o radioterapia

dependiendo esta última si hubo resección completa o control de la enfermedad primaria. Por otro lado, los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente tienen una posibilidad de curar entre un 20 a 30%^{10,11}.

La localización más frecuente del RMS es cabeza, cuello y genitourinario masculino y femenino, además de tronco y extremidades. El RMS primario de hueso, ya sea embrionario o alveolar, es muy poco frecuente y su curso clínico tampoco está completamente definido. Su patogenia no está clara y el origen de la células tumoral no es de célula muscular esquelética diferenciada sino más bien de células troncales mesenquimáticas pluripotenciales con diferenciación músculo esquelética¹².

El objetivo de este artículo es describir la presentación clínica de un rabdomiosarcoma alveolar primario óseo en una escolar.

Caso Clínico

Escolar de 7 años, sexo femenino, sin antecedentes mórbidos destacables, con historia de dolor progresivo a nivel de muslo izquierdo y claudicación de dicha extremidad de 1 mes de evolución. No tuvo compromiso del estado general ni otra sintomatología.

Se realizó radiografía de la extremidad inferior izquierda, que mostró una imagen lítica ubicada en la diáfisis femoral, de bordes mal definidos, con áreas de interrupción de la cortical y reacción perióstica en "tela de cebolla". Se completó estudio con Resonancia Magnética que evidencia una lesión tumoral lítica con áreas de necrosis central y áreas circulares concéntricas de baja intensidad de señal en la zona cortical. No presentaba compromiso de partes blandas. Se efectuó cintigrama óseo que mostró sólo una captación irregular a nivel femoral izquierdo, desde región infratrocantérea hasta metáfisis inferior (figura 1).

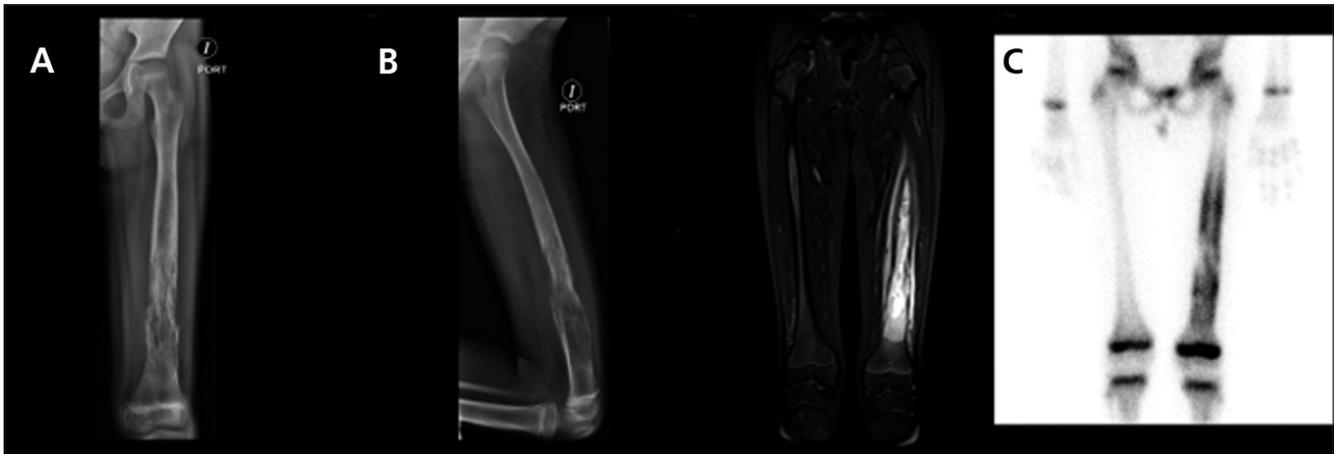


Figura 1. Estudio imagenológico de lesión primaria **A)** Rx de femur lesión lítica infiltrativa de bordes mal definidos con áreas de interrupción cortical en diáfisis distal. Fina reacción perióstica con aparente morfología en tela de cebolla. **B)** RM extensa lesión ósea con disrupción de la cortical y aumento de volumen de las partes blandas vecinas. **C)** Cintigrama óseo Tc-99 aumento captación irregular en diáfisis femoral izquierda, desde la región infratrocanterea hasta la metáfisis inferior.

Por las características clínicas e imagenológicas, se sospechó un Sarcoma de Ewing o un Osteosarcoma, por lo que se completó estudio con una biopsia. La tinción de Hematoxilina-Eosina mostró células pequeñas redondas y azules, con inmunohistoquímica para vimentina, desmina, miogenina positivas (figura 2), compatibles con RMS. Dada la poca frecuencia de este diagnóstico en un tumor óseo, se decidió repetir la biopsia para confirmación y además para realizar estudio genético complementario. Se realizó estudio por FISH que resultó positivo para gen FOXO-1 (Hospital Saint Jude USA), lo que es consistente con RMS alveolar. Posteriormente, se realizó etapificación tumoral con Tomografía Computada tórax, y mielograma, los que resultaron normales.

Inició quimioterapia de acuerdo a protocolo nacional para RMS localizado, con esquema de Vincristina-Actinomicina-Ciclofosfamida. El tratamiento fue bien

tolerado. La evaluación a la semana 12 de tratamiento mostró lesión lítica femoral mejor circunscrita, sin manifestaciones de enfermedad en otro sitio. Se realizó resección de lesión tumoral en bloque y colocación de injerto óseo, con bordes quirúrgicos libres. En la pieza operatoria se evidenció necrosis de un 50%.

La paciente evolucionó favorablemente y continuó con tratamiento quimioterápico hasta completar el protocolo en la semana 46. La evaluación de término de tratamiento demostró enfermedad en remisión.

En la actualidad, a 5 años del diagnóstico, la paciente está en buenas condiciones, presenta sólo claudicación leve, secundario a acortamiento leve de la extremidad inferior izquierda. De acuerdo a los criterios habituales, la paciente se considera curada de su enfermedad de base. Sin embargo, se mantendrá en control periódico para evaluar la aparición de secuelas o efectos a largo plazo del tratamiento quimioterápico.

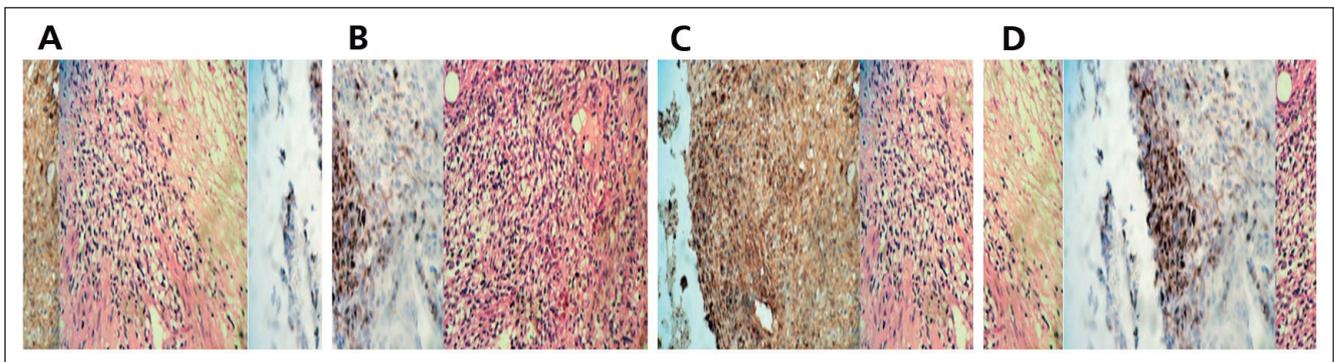


Figura 2. Estudio Biopsia ósea. **A y B:** Tinción de Hematoxilina-Eosina. Tumor de células pequeñas, redondas y azules; algunas células fusadas. **C:** Tinción de inmunohistoquímica para desmina. **D:** Tinción de inmunohistoquímica (IHQ) para miogenina. Ambas tinciones de IHQ muestran tinción citoplasmática intensa para los marcadores.

Discusión

El RMS es el tumor sólido de partes blandas más frecuente en la infancia. Morfológicamente forma parte de los llamados tumores de células pequeñas, redondas y azules, un grupo de neoplasias que constituyen un desafío diagnóstico en la edad pediátrica, ya que se trata de tumores con naturaleza biológica diversa y con diferentes grados de agresividad y con tratamientos determinados, por lo que es muy importante tener el diagnóstico con la mayor certeza posible. Esta familia de tumores la conforman Rabdomiosarcoma, Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing-Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET), Linfoma, Condrosarcomas, Tumor Rabdoide y Osteosarcoma. Estos tumores presentan características histológicas similares y la forma de diferenciarlos es a través de la inmunohistoquímica y de estudios genéticos^{13,14}.

El diagnóstico de RMS se basa en características histológicas mostrando un tumor de células pequeñas redondas y también células fusadas con una alta tasa mitótica. La inmunohistoquímica muestra positividad para marcadores de origen muscular como vimentina, miogenina y desmina. Desde el punto de vista anatómico patológico, el RMS se clasifica en diferentes subtipos con significado pronóstico, un subgrupo de buen pronóstico como RMS botroide, leiomiomasarcomatoso y de células fusadas, uno de pronóstico intermedio RMS embrionario y uno de mal pronóstico RMS alveolar¹⁵. Clínicamente se manifiesta como una masa y su sintomatología va a depender de la ubicación y de las estructuras vecinas que comprometa.

Las alteraciones genéticas también se correlacionan con las características histológicas y pronósticas, así el RMS embrionario presenta pérdida de la heterocigocidad en 11p15.5, mientras que los RMS alveolares en un 77% de ellos se presentan alteraciones genéticas a nivel del cromosoma 13, con traslocaciones recíprocas t(2;13)q35;q14) o t(1;13)(p36;q14), las que ya mencionamos antes, comprometen al gen FOXO1 generando nuevas proteínas de fusión que actúan como factores de transcripción de mayor potencia que las proteínas nativas impidiendo la diferenciación miogénica e inhibiendo apoptosis^{16,17}.

El RMS alveolar representa aproximadamente el 15 a 20% de todos los RMS. Se presenta con mayor frecuencia en edad escolar y puberal, localizándose con mayor frecuencia en extremidades. Habitualmente es un tumor más agresivo presentándose con mayor compromiso invasivo local y metastásico que el RMS embrionario¹⁸, por lo cual su pronóstico es más reservado con una mayor tasa de recurrencias y menor sobrevida.

El RMS alveolar asociado con fusión positiva para gen FOXO1 tiene peor pronóstico aún con tratamiento

multimodal agresivo y los factores que definen el resultado final son la edad del paciente, sitio de origen, tamaño tumoral, resecabilidad, presencia de metástasis en número, sitios y tejidos comprometidos así como el compromiso de ganglios regionales. Los pacientes con ganglios regionales comprometidos tienen menor sobrevida a 5 años (43%) que cuando no lo presentan (73%)¹⁸⁻²⁰. En el caso clínico presente, el tumor fue resecado completamente, con bordes libres y no había compromiso regional ni a distancia, lo que se asocia a mejor pronóstico.

El RMS primario de hueso, ya sea embrionario o alveolar, es muy raro. El compromiso óseo se presenta habitualmente como secundario a una masa de partes blandas que invade los tejidos vecinos o por el compromiso metastásico a nivel de médula ósea²¹. En el caso reportado las imágenes y la biopsia descartaron el compromiso de partes blandas tumoral, confirmando de esta forma que se trataba de un tumor primario óseo.

Existen muy pocos casos publicados en la literatura internacional. La revisión realizada por los autores sólo muestra 6 pacientes con RMS alveolar primario óseo en los cuales existe infiltración de médula ósea, sin que se describa un tumor primario localizable en otras zonas, pero no está descrita la presentación como un tumor óseo sin infiltración medular como en el presente caso²².

Los casos reportados de RMS alveolar primario de hueso y estudio genético de fusión positiva, muestran una mejor sobrevida comparada con los originados en tejido blando, lo que causa aún mayores dificultades en la mejor caracterización de este tipo tan infrecuente de presentación²².

El RMS alveolar de tejido blando comúnmente infiltra la médula ósea, lo que provoca un desafío diagnóstico, ya que puede simular los síntomas de una malignidad hematológica o de un tumor primario del hueso por lo que la biopsia es mandatoria en cada caso. El diagnóstico diferencial debe incluir el Sarcoma de Ewing, Linfoma no Hodgkin, condrosarcoma mesenquimático y el osteosarcoma con la variante de células pequeñas. Mientras la morfología de las células tumorales es similar, pequeñas y redondas, la neoplasia osteoide es de osteosarcoma y el cartílago hialino de condrosarcoma, así como las vacuolas intracitoplasmáticas o la estriación de las células tumorales son de RMS. Además del cuidadoso examen de la tinción con Hematoxilina-Eosina, la inmunohistoquímica incluyendo actina, vimentina, desmina, miogenina, CD99 y S100 es de indudable valor en el diagnóstico, también el examen molecular como la citometría de flujo (en enfermedades hematológicas) o el análisis genético del estado de fusión (t(11;22) en Ewing o FOXO1 en RMS) son ahora parte del panel de diagnóstico^{14,16}. La

inmunohistoquímica en nuestra paciente fue positiva para vimentina, desmina y miogenina y negativa para CD99.

Como el RMS es una entidad relativamente rara, los estudios cooperativos nacionales e internacionales han sido cruciales en el estudio de esta enfermedad. En nuestro país bajo el alero de PINDA, y en el marco regional latinoamericano con GALOP, se han desarrollado protocolos de tratamiento multimodal obteniendo una mejoría en la sobrevida global, pero esto no se ha reflejado en los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, lo que hace necesario nuevas terapias, como el enfoque con inmunoterapia o con un objetivo a nivel molecular o con un enfrentamiento diferente en cuanto a terapia local agresiva si el caso clínico lo permite²³⁻²⁵.

Conclusión

El RMS alveolar primario de hueso parece ser una entidad clínico patológica distinta, con mejor aparente conducta biológica, ya que siendo agresivo en su histología y aún con gen FOXO-1 positivo tiene mejor sobrevida que su contraparte, los tumores de tejidos blandos. Nuestra paciente a 5 años de su diagnóstico y siguiendo el tratamiento de acuerdo a protocolo está sin evidencia de enfermedad, lo que apoyaría esta mejor evolución en este grupo de pacientes. Es difícil

predecir su evolución por el bajo número de casos reportados hasta el momento. Si bien infrecuente, este tumor debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de los tumores primarios óseos de células pequeñas redondas y azules.

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

- Ognjanovic S, Linaberry A, Charbonneau B, Ross J. Trends in childhood rhabdomyosarcoma Incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer* 2009; 115:4218-26 doi:10.1002/ncr.24465
- Vallebuona C. Primer informe del Registro Nacional de Cáncer infantil de Chile (menores de 15 años) RENC. Quinquenio 2007-2011. Minsal 2018 http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20180117/asocfile/20180117150429/informe_renci_2007_2011registro_nacional_c_ncer_infantildepto_epidemiolog_aminsal2018.pdf última visita 28-04-2020
- Shern J, Chen L, Chmielecki J, et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov* 2014; 4:2161-31 doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0639.
- Xia S, Pressey J, Barr F. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Cancer Biol Therapy* 2002;1:97-104. doi:10.4161/cbt.51.
- Whittle S, Hicks M, Roy A, Vasudevan S, Reddy K, Venkatramani R. Congenital spindle cell rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood Cancer* 2019; 66: e27935. doi:10.1002/pbc.27935.
- Meza J, Anderson J, Pappo A, Meyer W. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3844-51. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3801.
- Oberlin O, Rey A, Sánchez de Toledo J, et al. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk non metastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long term results from the international society of pediatric oncology MMT95 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2457-65. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3287.
- Davis R, Barr F. Fusion genes resulting from alternative chromosomal translocations are overexpressed by gene-specific mechanisms in alveolar rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (15): 8047-51. doi: 10.1073/pnas.94.15.8047.
- Davicioni E, Anderson JR, Buckley JD, Meyer WH, Triche TJ. Gene expression profiling for survival prediction in pediatric rhabdomyosarcomas: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1240-6. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1268. Epub 2010 Feb.
- Dantonello T, Int-Veen C, Schuck A, et al. Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1267-73. doi: 10.1002/pbc.24488.
- Malempati S, Hawkins D. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:5-10. doi: 10.1002/pbc.24118.
- Horvai A. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins & Cotran Pathologic*

- basis of disease. 9th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015 . p. 1179-226.
13. Coffin C. The new international rhabdomyosarcoma classification, its progenitors and considerations beyond morphology. *Adv Anat Pathol.* 1997;4:1-16
 14. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. *J Cytol* 2009;26(1):1-10. doi: 10.4103/0970-9371.54861
 15. Walther C, Mayrhofer M, Nilsson J, et al. Genetic heterogeneity in rhabdomyosarcoma revealed by SNP array analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016 Jan;55(1):3-15. doi: 10.1002/gcc.22285. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26482321
 16. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2002;20(11):2672-9.
 17. Gallego Melcón S, Sánchez de Toledo Codina J. Rhabdomyosarcoma: present and future perspectives in diagnosis and treatment. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(1):35-41.
 18. Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group soft tissue sarcoma committee. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3226-32.
 19. Hibbits E, Chi Y, Hawkins D, et al. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Med* 2019; 8: 6437-48. doi:10.1002/cam4.2504.
 20. Rodeberg D, García-Henriquez N, Lyden E, et al. Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1304-11. doi: 10.1200/JCO.2010.29.4611.
 21. Karagiannis P, Guth N, Thoennisen G, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma confined to the bone marrow with no identifiable primary tumour using FDG-PET/CT. *Clin Sarcoma Res* 2015; 5:24. doi:10.1186/s13569-015-0039-6.
 22. Balogh P, Bánusz R, Csóka M, Váradi Z, Varga E, Sápi Z. Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the bone: two cases and review of the literature. *Diag Pathol* 2016;11:99. doi:10.1186/s13000-016-0552-9.
 23. Hawkins D, Spunt S, Skapek S. COG Soft Tissue Sarcoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1001-8. doi: 10.1002/pbc.24435.
 24. Sepúlveda L, Villarroel M, Reyes M, Tordecilla J, Salgado C, Varas M. Sarcoma de partes blandas. Rabdomiosarcoma. Protocolo Nacional PINDA 2006.
 25. Chen C, Dorado Garcia H, Scheer M, Henssen. Current and future treatment strategies for rhabdomyosarcoma. *Front Oncol* 2019;9: 1458. doi: 10.3389/fonc.2019.01458.

Interacciones farmacológicas en niños con infección por VIH en tratamiento con antirretrovirales

Drug interactions in HIV-infected children undergoing treatment with antiretrovirals

María Eugenia Castro-Moraga^a, Andrea Campos L.^b, Camila Figueroa V.^{c,d},
Anahí Yizmeyán M.^{e,f}, Cecilia Piñera M.^{f,g}

^aPrograma de Formación en Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bFarmacia Clínica, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^cFarmacia Clínica, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile

^dFacultad de Medicina, Universidad de la Frontera. Temuco, Chile

^eUnidad de Endocrinología, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

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

^gUnidad de Infectología, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

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

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las interacciones farmacológicas con los distintos antirretrovirales disponibles para el tratamiento del VIH han sido descritas y analizadas principalmente en población adulta debido al mayor uso de estos fármacos en este grupo etario, siendo algunas de ellas potencialmente graves.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso pediátrico de interacción farmacológica entre un antirretroviral y un fármaco de uso frecuente, con una posterior revisión de interacciones de los distintos antirretrovirales con fármacos de uso habitual en pediatría, agrupados según su riesgo potencial.

Resumen

Las interacciones farmacológicas son eventos indeseados observados en la práctica clínica. En pacientes con infección por VIH con terapia antirretroviral (ARV) es particularmente importante tener presente que muchos medicamentos de uso habitual en pediatría pueden tener interacciones con ARV. **Objetivo:** comunicar un caso de interacción farmacológica entre un ARV (lopinavir/ritonavir) y corticoides inhalados en un niño con infección por VIH, y revisar interacciones farmacológicas más frecuentes en niños con terapia ARV. **Caso Clínico:** Preescolar de 5 años, sexo masculino, con antecedentes de infección vertical por VIH etapa N1 según clasificación del CDC 1994, en terapia ARV desde los 8 meses de vida con zidovudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir con buen control virológico e inmunológico. Por clínica de rinitis alérgica consistente en congestión nasal, prurito nasal y ronquido nocturno, inició tratamiento con fluticasona intranasal. Tras 1 mes de tratamiento, evo-

Palabras clave:

Interacción
Farmacológica;
Antirretrovirales;
Fluticasona;
Ritonavir;
Lopinavir/Ritonavir;
Cushing;
Insuficiencia
Suprarrenal

Correspondencia:
Cecilia Piñera M.
mariacecilia.pinera@redsalud.gob.cl

lucionó con fascie cushingoide, aumento de peso, dislipidemia mixta, insulinoresistencia, cortisol basal AM < 1 µg/dL y hormona adrenocorticotropa (ACTH) < 2 pg/ml, con prueba de estimulación con ACTH compatible con insuficiencia suprarrenal central, atribuido a interacción farmacológica con lopinavir/ritonavir por conocimiento de esta interacción. Inició tratamiento de sustitución con hidrocortisona, recuperando función de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal tras 18 meses. **Conclusión:** El conocimiento de ésta y otras interacciones farmacológicas entre ARV y medicamentos de uso habitual en pediatría es fundamental para el manejo integral de los pacientes con infección por VIH, especialmente referido a prevención de efectos adversos indeseados.

Abstract

Drug interactions are undesirable events observed in clinical practice. In patients with HIV infection on antiretroviral therapy (ART), it is particularly important to bear in mind that many drugs commonly used in pediatrics can cause such interactions. **Objective:** to report a case of drug interaction between an antiretroviral drug (lopinavir/ritonavir) and inhaled corticosteroid in a child with HIV infection, and to review more frequent drug interactions in children on ART. **Clinical Case:** 5-year-old male with history of stage N1 vertical transmitted HIV infection (1994 CDC classification), on ART from 8 months of age with zidovudine, lamivudine, and lopinavir/ritonavir, with successful virological and immunological outcome. Due to symptoms of allergic rhinitis (congestion, itchy nose, and nocturnal snoring) treatment with intranasal fluticasone was started. After 1 month of treatment, he developed cushingoid facies, weight gain, mixed dyslipidemia, insulin resistance, morning basal cortisol levels < 1 µg/dL, and Adrenocorticotropic hormone (ACTH) < 2 pg/ml, presenting ACTH stimulation test compatible with central adrenal insufficiency, attributed to a drug interaction with lopinavir/ritonavir due to known interaction. He started hydrocortisone replacement treatment, recovering hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after 18 months. **Conclusion:** Knowledge of this and other drug interactions between ART and drugs commonly used in pediatrics is essential for the comprehensive management of patients with HIV infection, especially in the prevention of unwanted adverse effects.

Keywords:

Pharmacological Interactions; Antiretroviral Therapy; Fluticasone; Ritonavir; Lopinavir/Ritonavir; Cushing; Adrenal Insufficiency

Introducción

Las interacciones farmacológicas son sucesos que resultan en una alteración del efecto esperado de un fármaco debido a la utilización reciente o simultánea de otros fármacos, suplementos dietéticos, hierbas medicinales e incluso alimentos. Dentro de las interacciones fármaco-fármaco se puede ver un aumento o reducción del efecto deseado, por lo que es muy importante su conocimiento en la práctica clínica¹.

El VIH es uno de los problemas de salud pública actuales más relevantes. A nivel mundial, según información de ONUSIDA al 2019, 37,9 millones de personas vivían con VIH, de ellas 1,7 millones eran niños menores de 15 años².

En Chile, desde el primer caso pediátrico diagnosticado en 1987 hasta diciembre de 2019, el Instituto de Salud Pública (ISP) había estudiado más de 4200 niños y niñas menores de 13 años, confirmando infección por VIH en 460 de ellos, identificándose transmisión vertical en 426 de estos casos³. De los niños con infección por VIH, cerca de un 90% está en terapia antirretroviral (ARV) de acuerdo con datos no publicados del Comité de VIH/SIDA Pediátrico de la Sociedad Chilena de Pediatría.

La terapia ARV ha permitido que los niños que acceden a ella tengan una expectativa y calidad de vida muy similar a la población general. Al ser medicamentos de uso poco frecuente en pediatría, resulta especialmente relevante dar a conocer las principales interacciones farmacológicas para evitar efectos indeseados al momento de prescribir otros fármacos en este grupo de pacientes.

El objetivo de este reporte es comunicar un caso de interacción farmacológica de relevancia clínica entre un antirretroviral (lopinavir/ritonavir) y corticoides inhalados en un niño con infección por VIH, y revisar interacciones farmacológicas más frecuentes en niños con terapia ARV.

Caso Clínico

Paciente de 5 años, sexo masculino, con antecedentes de infección vertical por VIH etapa N1 (Clasificación del CDC 1994)⁴, diagnosticado por patología materna, que inició terapia ARV a los 8 meses de vida con zidovudina (240 mg/m²/dosis cada 12 h), lamivudina (5 mg/kg/dosis cada 12 h) y lopinavir/ritonavir (Kaletra®) (300 mg/m²/dosis cada 12 h en base lopinavir), el

cual mantiene a la fecha, con buen control virológico e inmunológico; carga viral de VIH indetectable desde el octavo mes post inicio de terapia y recuento de LT-CD4⁺ en etapa inmunológica 1.

Fue evaluado en otorrinolaringología por cuadro clínico de meses de evolución caracterizado por congestión y prurito nasal, asociado a ronquido nocturno. Se diagnosticó rinitis alérgica e inició tratamiento con cetirizina 5 mg al día y fluticasona propionato suspensión para nebulización intranasal (Flixonase®) 50 µg/pulverización una aplicación en cada fosa nasal cada 12 h.

Evaluado en policlínico de infectología al mes de iniciado el tratamiento con corticoides intranasales, destacó en el examen físico fascie cushingoide y aumento de peso de 1 kg en un mes; en exámenes de control se evidenció perfil lipídico alterado, con dislipidemia mixta (colesterol total 235 mg/dL, LDL 133,5 mg/dL, HDL 67 mg/dL, triglicéridos 172 mg/dL) e insulinoresistencia leve (insulinemia 14,4 mU/L, glicemia 87 mg/dL, índice de resistencia a la insulina (HOMA) 3,1 (valor normal < 2)). Cabe destacar que los exámenes metabólicos previos controlados semestralmente de rutina siempre habían estado en rangos normales. Se decidió disminución del Flixonase® al 50% de dosis por conocimiento de interacción entre lopinavir/ritonavir y corticoides inhalados.

Evolucionó con disminución gradual de la fascie cushingoide y sin aumento de peso; al segundo mes de haber disminuido la dosis del corticoide ya presentaba fascie de aspecto normal, sin variaciones de peso manteniendo eutrofia. Por persistir con alteraciones metabólicas se solicitó apoyo con nutriólogo para el manejo de la dislipidemia e insulinoresistencia indicando dieta hipograsa, restricción de hidratos de carbono y rica en omega 3, cambio de hábitos alimentarios y ejercicio aeróbico diario.

Fue evaluado por endocrinología a los 5 meses post disminución del tratamiento corticoidal tras hallazgo de cortisol AM < 0,054 µg/dL. Al examen físico destacó paciente con muy buen estado general, activo, asintomático, sin signos clínicos de insuficiencia suprarrenal, eutrófico, con talla normal, sin alteración en la velocidad de crecimiento. Se solicitó exámenes para evaluar eje suprarrenal, encontrando cortisol basal AM < 1 µg/dL, hormona adrenocorticotropa (ACTH) < 2 pg/ml, test de ACTH con cortisol basal AM < 1 µg/dL y cortisol post ACTH < 1 µg/dL, los cuales indicaron frenación del eje suprarrenal severo, interpretado como una insuficiencia suprarrenal central secundaria asociada a la interacción entre el lopinavir/ritonavir de la terapia ARV y la corticoterapia inhalada, probablemente transitoria, por lo que inició terapia de sustitución con hidrocortisona en dosis de 14mg/m²/día. Se completó estudio con evaluación de la función del resto de los

ejes neuroendocrinos, resultando todos sin alteración, tanto al momento del diagnóstico como durante la evolución del cuadro clínico.

Se suspendió definitivamente el corticoide intranasal a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento de sustitución, manteniéndose sólo con cetirizina, sin exacerbación de su rinitis alérgica. Se mantuvo terapia ARV sin cambios y se evaluó en el tiempo la respuesta de las alteraciones metabólicas asociadas al manejo nutricional y al cambio de hábitos, teniendo en cuenta que el uso de lopinavir/ritonavir puede asociarse por sí solo a la presencia de dislipidemia. Se evidenció en controles posteriores mejoría paulatina en el perfil lipídico, se resolvió la insulinoresistencia normalizando valores de insulina e índice HOMA, siempre con glicemias normales, por lo que se decidió mantener el esquema ARV de primera línea. A los 6 meses de iniciada la terapia de sustitución con hidrocortisona se pesquisó el primer aumento significativo en los niveles de cortisol basal de 6,04 µg/dL. Se mantuvo con dosis mínimas de sustitución controlando cada 3 meses niveles de cortisol, lográndose suspender definitivamente a los 18 meses de haber iniciado el tratamiento, con un cortisol basal de 8,02 µg/dL y post ACTH de 17 µg/dL, demostrando suficiencia suprarrenal basal y ante el estrés. En la tabla 1 se resume la evolución de los niveles de cortisol y ACTH. Destaca que durante todo el tiempo en que el paciente estuvo con tratamiento de sustitución nunca requirió utilizar dosis de estrés. El paciente evolucionó satisfactoriamente, manteniendo su esquema ARV de primera línea, sin dislipidemia ni otros trastornos endocrino-metabólicos.

Discusión

El caso clínico presentado ilustra un ejemplo de interacción farmacológica potencialmente letal, al combinar un antirretroviral, en este caso lopinavir/ritonavir, con un corticoide intranasal, medicamento de amplio uso en la práctica clínica, provocando una insuficiencia suprarrenal secundaria.

En general, las reacciones adversas que involucran al sistema endocrino, incluyendo el síndrome de Cushing secundario a la administración de corticoides exógenos por un período prolongado, están entre las menos frecuentemente reportadas para fluticasona⁵ de administración intranasal o inhalada, esto debido a que este fármaco tiene una absorción sistémica menor al 2% cuando se administra por estas vías. Sin embargo, la coadministración con un antirretroviral como lopinavir/ritonavir, un inhibidor de proteasa⁶, puede aumentar significativamente la absorción sistémica de fluticasona tras su adminis-

Tabla 1. Niveles de cortisol basal y post test de ACTH

		Al diagnóstico	Inicio tratamiento sustitución	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses Suspensión tratamiento
Cortisol basal µg/dL	(VR: 6,02-18,40)	< 0,054	< 0,1	0,23	0,08	6,04	4,8	9,86	6,09	8,01
ACTH pg/ml	(VR: 9 - 69)		< 2,00							
Cortisol 30' post ACTH µg/dL	(VR: > 18)		< 1,00						11,9	17

VR: valor de referencia.

tración intranasal o inhalada, siendo el mecanismo de esta interacción la inhibición del metabolismo de la fluticasona vía hepática e intestinal mediante el CYP450, isoenzima CYP3A4^{7,8}. La fluticasona es metabolizada por el sistema enzimático CYP450 3A4 y al coadministrarse con ritonavir, que actúa como inhibidor de este sistema enzimático, se produce en una acumulación del esteroide, supresión suprarrenal y síndrome de Cushing.

Epperla y McKiernan realizaron una revisión de la literatura, describiendo 11 pacientes pediátricos y 26 adultos que presentaron síndrome de Cushing iatrogénico y supresión suprarrenal con terapia que incluía fluticasona y ritonavir. Tres casos de adultos fueron secundarios al uso de fluticasona intranasal e inhalatorio, mientras que el resto de los pacientes sólo registró utilización de fluticasona inhalada. La dosis total diaria administrada de fluticasona varió de 200 a 2.000 µg/día en pacientes adultos y 200-1.000 µg/día en pacientes pediátricos, y el ritonavir se usó en dosis bajas como "booster" y en dosis altas⁹.

En nuestro caso, el paciente recibió una dosis de 200 µg/día de fluticasona, y al mes de uso ya se observaron efectos adversos. Llama la atención la rapidez y potencia en provocar manifestaciones clínicas y frenación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que los primeros efectos fueron observados tras un mes de instaurada la fluticasona y la recuperación total del eje se produjo al año y medio de inicio de terapia de sustitución. Se ha observado en casos reportados previamente, que la aparición del Síndrome de Cushing puede variar en un rango de 2 semanas a 3 meses en los casos pediátricos, con un inicio promedio de 2,1 meses^{9,10}. Por lo tanto, no se recomienda el uso de fluticasona intranasal o inhalada en combinación con ritonavir, a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de efectos secundarios sistémicos¹¹. Se deben considerar alternativas a la fluticasona, siempre que sea posible, si hay que usar ritonavir. Como alternativas, pueden ser apropiados agentes menos potentes, menos lipofílicos y/o de acción más corta, tal como beclometasona, aunque probablemente la mayoría, si no todos los corti-

costeroides inhalados, pueden interactuar con ritonavir en alguna medida¹². Si no es posible prescindir de su uso se sugiere utilizar la dosis efectiva más baja posible del corticoide y ajustar según sea necesario, de acuerdo con la respuesta terapéutica, tolerancia del paciente y exámenes de laboratorio que evalúen la función del eje adrenal. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hipercortisolismo, además de realizar antropometría, ya que dentro de los hallazgos encontrados más precozmente se describe el rápido aumento de peso, pudiéndose evidenciar desde el primer mes de coadministración⁹, como fue en el caso de nuestro paciente. Otra opción en pacientes con rinitis alérgica o asma bronquial es evaluar el uso de otros medicamentos, como podría ser antagonistas de receptor de leucotrienos, antihistamínicos, medidas no farmacológicas, entre otros.

Después de un uso prolongado de fluticasona con ritonavir, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis de fluticasona si se quiere suspender indicación, ya que existe riesgo significativo de supresión de la función del eje adrenal, pudiendo ser necesario el uso de corticoides sistémicos en dosis de sustitución hasta la recuperación de la función del eje, tal y como sucedió en este paciente.

Si bien este caso clínico es solo un ejemplo de interacción farmacológica, es importante conocer aquellas asociadas a los antirretrovirales más usados en pediatría, pertenecientes a la familia de Inhibidores de Transcriptasa Reversa análogos de Nucleósidos (ITRN), Inhibidores de Transcriptasa Reversa No análogos de Nucleósidos (ITRNN), Inhibidores de Proteasa (IP) e Inhibidores de Integrasa (II). Es importante destacar que los clínicos deben considerar las potenciales interacciones de los antirretrovirales al momento de prescribir otros medicamentos, las cuales serán particulares para cada fármaco dependiendo de sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los ARV que se metabolizan en el hígado (ITRNN, IP, maraviroc y el II elvitegravir) son los que pueden tener más interacciones con otros medicamentos. En las tablas 2, 3, 4 y 5 se menciona las principales interacciones farmacológicas

Tabla 2. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de la Transcriptasa Reversa análogos de Nucleótidos (ITRN) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
ITRN	AZT	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobianos: albendazol, cloranfenicol, rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina, sulfadiazina, anfotericina B, fluconazol - Neuropsiquiátricos: etosuximida, fenobarbital, ácido valproico, clorpromazina, clozapina, quetiapina - Otros: acetazolamida 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: ibuprofeno, metadona, naproxeno - Antimicrobianos: claritromicina, ganciclovir - Inmunológicos: azatioprina, micofenolato - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenitoína
	3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobianos: sulfadiazina 	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobianos: ampicilina, penicilina, trimetoprim/sulfametoxazol - Cardiovasculares: atenolol
	TDF	Antimicrobianos: TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: aspirina, celecoxib, ibuprofeno, ácido mefenámico, naproxeno, piroxicam - Antimicrobianos: amikacina, claritromicina, gentamicina, piperacilina, sulfadiazina, vancomicina, anfotericina B, itraconazol, ketocanazol, aciclovir, ganciclovir - Cardiovasculares: hidralazina, amiodarona - Inmunológicos: ciclosporina y micofenolato - Neuropsiquiátricos: topiramato, litio - Otros: acetazolamida
ABC		<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobianos: flucloxacilina - Hematológicos: clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: metadona - Antimicrobianos: metronidazol, rifampicina - Inmunológicos: micofenolato - Neuropsiquiátricos: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina - Otros: isotretinoína

ARV: antirretroviral. ITRN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos. AZT: zidovudina. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir disoproxil fumarato. TAF: tenofovir alafenamida. ABC: abacavir. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción / control adicional o un ajuste de la dosis.

entre las familias de antirretrovirales más utilizados en los pacientes de la cohorte chilena pediátrica y medicamentos de uso habitual en niños. Para su confección se extrajeron todas las interacciones de los antirretrovirales incluidos desde el sitio web HIV-Drug Interactions de la Universidad de Liverpool¹³. Luego, fueron filtrados según los registros sanitarios vigentes en Chile y disponibilidad en el arsenal farmacológico del Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Se seleccionó aquellos fármacos de uso frecuente, como también aquellos de uso ocasional, pero con interacciones potencialmente severas.

Los médicos que manejan patologías no VIH en estos niños, ya sea asma, alergias, patología neuropsi-

quiátrica, infecciones intercurrentes, arritmias u otras, deben verificar eventuales interacciones farmacológicas entre la terapia ARV y el tratamiento que van a indicar, siendo fundamental el apoyo y trabajo en conjunto con un Químico Farmacéutico clínico. Complementariamente, existen numerosos recursos digitales que permiten una rápida revisión de interacciones farmacológicas. Dentro de los sitios web de consulta gratuita, se encuentran disponibles el ya mencionado HIV-Drug Interactions de la Universidad de Liverpool¹³ y otros como Drugs.com¹¹ o Medscape.com. Entre herramientas de suscripción pagada, son recomendables algunas aplicaciones móviles como IBM Micromedex® o Lexicomp®.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de Nucleótidos (ITRNN) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
ITRNN	NVP - Antimicrobianos: rifampicina, itraconazol, sofosbuvir - Neuropsiquiátricos: fenobarbital	- Analgésicos y anestésicos: fentanilo, bupivacaína, ketamina, propofol - Antimicrobianos: claritromicina, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, caspofungina, fluconazol, voriconazol - Respiratorios: salmeterol - Cardiovasculares: amiodarona, lidocaina, amlodipino, diltiazem, nifedipino, nitrendipino, verapamilo, sildenafil - Esteroides: betametasona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluticasona, hidrocortisona oral, metiprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, testosterona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: acenocumarol, clopidrogel - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, sirolimus, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: lovastatina, levotiroxina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, fenitoína, imipramina, trazodona, aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona, alprazolam, clobazam, diazepam, midazolam oral, zolpidem, zopiclona - Otros: modafinilo, oxibutinina	- Analgésicos y anestésicos: metadona, tramadol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, rifabutina, cloranfenicol, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Cardiovasculares: isosorbide dinitrato - Metabólico-endocrinos: atorvastatina - Neuropsiquiátricos: escitalopram, sertralina, venlafaxina, haloperidol - Otros: colchicina, isotretinoína
EFV	- Antimicrobianos: sofosbuvir - Neuropsiquiátricos: midazolam oral y parenteral	- Analgésicos y anestésicos: celecoxib, diclofenaco, fentanilo, ibuprofeno, ácido mefenámico, metadona, morfina, naproxeno, piroxicam, bupivacaína, ketamina, propofol, - Antimicrobianos: claritromicina, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, moxifloxacino, rifabutina, caspofungina, itraconazol, voriconazol - Respiratorios: salmeterol - Cardiovasculares: amiodarona, amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo, labetalol, sildenafil - Esteroides: betametasona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluticasona, hidrocortisona oral, metiprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, testosterona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: acenocumarol, clopidrogel - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, sirolimus, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: atorvastatina, lovastatina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, lacosamida, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, imipramina, trazodona, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, alprazolam, clobazam, diazepam, zolpidem, zopiclona - Otros: modafinilo, rocuronio, oxibutinina	- Analgésicos y anestésicos: tramadol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, cloranfenicol, rifampicina, sulfadiazina, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Cardiovasculares: carvedilol, lidocaina, isosorbide dinitrato, losartán - Neuropsiquiátricos: escitalopram, sertralina, venlafaxina, haloperidol - Otros: colchicina

ARV: antirretroviral. ITRNN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos. NVP: nevirapina. EFV: efavirenz. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción/control adicional o un ajuste de la dosis.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de Proteasa (IP) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
IP	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobianos: rifampicina - Cardiovasculares: amiodarona, sildenafil - Esteroides: budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: clopidrogel - Inmunológicos: sirolimus - Metabólico-endocrinos: lovastatina, simvastatina - Neuropsiquiátricos: quetiapina, midazolam oral 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, bupivacaína, ketamina, propofol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, eritromicina, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino, rifabutina, itraconazol, voriconazol, tenofovir - Respiratorios: aminofilina, salmeterol - Cardiovasculares: digoxina, isosorbide dinitrato, labetalol, lidocaína, atenolol, carvedilol, propranolol, amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo - Esteroides: betametasona, dobetasol, dexametasona, fludrocortisona, hidro cortisona oral, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, testosterona - Gastrointestinales: loperamida, ondansetrón - Hematológicos: acenocumarol, aspirina - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: estradiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona oral, atorvastatina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, valproato, amitriptilina, imipramina, escitalopram, fluoxetina, litio, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, aripiprazol, clorpromazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, diazepam, hidroxizina, midazolam parenteral, zolpidem, zopiclona - Otros: colchicina, isotretinoína, modafinilo, naloxona, oxibutinina, rocuronio 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: tramadol - Antihistamínicos: clorfenamina, loratadina - Antimicrobianos: cloranfenicol, sulfadiazina, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Metabólico-endocrinos: etonogestrel implante subcutáneo
DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobianos: rifampicina - Cardiovasculares: amiodarona, sildenafil - Esteroides: budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: clopidrogel - Inmunológicos: sirolimus - Metabólico-endocrinos: lovastatina, simvastatina - Neuropsiquiátricos: fenobarbital, fenitoína, quetiapina, midazolam oral 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, bupivacaína, ketamina, propofol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, claritromicina, clindamicina, eritromicina, metronidazol, moxifloxacino, rifabutina, itraconazol, voriconazol, tenofovir - Respiratorios: aminofilina, salmeterol - Cardiovasculares: digoxina, isosorbide dinitrato, labetalol, lidocaína, amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo - Esteroides: betametasona, dobetasol, dexametasona, fludrocortisona, hidro cortisona oral, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, testosterona - Gastrointestinales: loperamida, ondansetrón - Hematológicos: acenocumarol, aspirina - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: estradiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona oral, atorvastatina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, valproato, imipramina, sertralina, trazodona, aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, diazepam, midazolam, zolpidem, zopiclona - Otros: colchicina, isotretinoína, modafinilo, naloxona, oxibutinina, rocuronio 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos y anestésicos: petidina, piroxicam, tramadol - Antihistamínicos: clorfenamina, loratadina - Antimicrobianos: cloranfenicol, sulfadiazina, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Cardiovasculares: carvedilol, propranolol - Neuropsiquiátricos: amitriptilina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, clorpromazina, haloperidol

ARV: antirretroviral. IP: inhibidores de proteasa. LPV/r: lopinavir/ritonavir. DRV/r: darunavir/ritonavir. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción/control adicional o un ajuste de la dosis.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de Integrasa (II) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
II	RTG	<ul style="list-style-type: none"> – Antimicrobianos: rifampicina – Gastrointestinales: antiácidos – Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – Suplementos y vitaminas: multivitamínicos que contengan alguno o más de los siguientes: ácido ascórbico, colecalfiferol, cianocobalamina, ácido fólico, yodo, nicotinamida, fitomenadiona, retinol, riboflavina, tiamina, y/o tocoferol; suplementos de calcio, hierro o magnesio; fumarato ferroso. 	
	DTG	<ul style="list-style-type: none"> – Antimicrobianos: rifampicina – Cardiovasculares: atenolol – Gastrointestinales: antiácidos – Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – Otros: efedrina – Suplementos y vitaminas: multivitamínicos que contengan alguno o más de los siguientes: ácido ascórbico, colecalfiferol, cianocobalamina, ácido fólico, yodo, nicotinamida, fitomenadiona, retinol, riboflavina, tiamina, y/o tocoferol; suplementos de calcio, hierro o magnesio; fumarato ferroso. 	<ul style="list-style-type: none"> – Neuropsiquiátricos: clobazam – Otros: piridostigmina

ARV: antirretroviral. II: inhibidores de integrasa. RTG: raltegravir. DTG: dolutegravir. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción / control adicional o un ajuste de la dosis.

Conclusión

A raíz de este caso clínico y posterior revisión de las interacciones farmacológicas más frecuentes entre antirretrovirales y medicamentos de uso frecuente en pediatría, resulta relevante la cantidad de fármacos involucrados y las reacciones farmacológicas adversas asociadas. Por lo tanto, dado el relativo aumento del uso de terapia ARV, ya sea en contexto del protocolo de transmisión vertical, tratamiento de VIH pediátrico o profilaxis post exposición, es fundamental el conocimiento de estas interacciones por parte de los pediatras que atienden a estos pacientes, con el fin de prevenir eventos adversos como el expuesto en esta revisión.

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

- Girona L. Introducción a las interacciones Farmacológicas [Internet]. Madrid; 2018, p. 16-19. [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
- UNAIDS. UNAIDS data 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 23]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
- Solicitud Transparencia AO005T0004284. Laboratorio Biomédico Nacional y Referencia, Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.
- CDC. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR* September 30, 1994;43 (No. RR-12).
- Fluticasone Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/fluticasone-side-effects.html>
- Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;33(7):e15-30.
- Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir – Fluticasone Interaction Causing Cushing Syndrome in HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis*. 2006;25(11):1044-8.
- Ritonavir Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/ritonavir-side-effects.html>
- Epperla N, Mckiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus*. 2015;4:1-7.
- Bhumbra NA, Sahloff EG, Oehrtman SJ, Horner JM. Exogenous Cushing Syndrome with Inhaled Fluticasone in a Child Receiving Lopinavir/Ritonavir. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7-8):1306-9.
- Drug Interaction Report - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1124-0,2021-0.
- Johnson SR, Marion AA, Vrchticky T, Emmanuel PJ, Lujan-Zilbermann J. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr*. 2006;148(3):386-8.
- Liverpool HIV Interactions [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Hitos históricos para el control de las infecciones graves y la sepsis en pediatría. Aproximación a través de la filatelia médica

Historical milestones for the control of severe infections and sepsis in pediatrics. Approach through medical philately

Camila Ampuero A.^a, Daniela Arriagada S.^a, Alejandro Donoso F.^a

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Metropolitano Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago. Chile.

Recibido: 3 de noviembre de 2020; Aceptado: 21 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La sepsis pediátrica es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y de utilización de los recursos en salud a nivel mundial. A pesar de esto, sigue siendo una entidad poco conocida para la población general.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Permite conocer los esfuerzos de carácter históricos sanitarios, educacionales y terapéuticos destinados al control de las infecciones en el paciente pediátrico a través del testimonio visual ofrecido por los sellos postales.

Resumen

La filatelia médica, con sus diversas temáticas, se configura como un fiel testimonio de los sucesos y hechos históricos que han afectado a la humanidad. Asimismo, permite evidenciar el rol difusor de diversas campañas de prevención realizadas para controlar y erradicar las infecciones graves, junto con otros logros de política sanitaria de gran impacto en la población infantil. En la actualidad, el conocimiento y colección de los sellos postales, es un pasatiempo cada vez más inusual. Por otra parte, en ocasiones, existe un marcado desconocimiento histórico y pérdida de la valoración de las medidas eficaces para el control de las enfermedades infecciosas, olvidando el enorme efecto de estas en la vida cotidiana de la sociedad de la época. Se revisa mediante el testimonio visual ofrecido por los sellos postales las medidas sanitarias, educacionales y terapéuticas destinadas al control de las infecciones en el paciente pediátrico, con énfasis en nuestro país. Además, se discuten las nuevas poblaciones de riesgo para la aparición de episodios sépticos. Aún en nuestros días las infecciones graves y la sepsis representan un grave problema de salud pública.

Palabras clave:
Infecciones;
Sepsis;
Filatelia Médica;
Salud Pública

Abstract

Medical philately, with its diverse themes, is a faithful testimony of the historical events that have affected humanity. Likewise, it allows us to evidence its role as a diffuser of diverse prevention campaigns carried out to control and eradicate serious infections, together with other achievements of health policy in the child population. Nowadays, the knowledge and collection of postage stamps is an increasingly unusual pastime. On the other hand, sometimes there is a marked historical ignorance and lack of appreciation of the effective actions for the control of infectious diseases, forgetting the enormous effect of these on the daily life of the current society. Through the visual testimony offered by the postage stamps, we review the sanitary, educational, and therapeutic actions destined to control the infections in the pediatric patient, with emphasis on our country. In addition, we discuss the new populations at risk for the appearance of septic episodes. Even today, serious infections and sepsis represent an important public health problem.

Keywords:

Infections;
Sepsis;
Medical Philately;
Public Health

Introducción

La incidencia global de la sepsis se estimó recientemente en 677 casos por 100.000 habitantes, representando el 19,7% del total de muertes para el año 2017. La mayor incidencia ocurrió en niños menores de 5 años, principalmente en lactantes¹. Según la región geográfica, se ha descrito una mortalidad cercana al 40% para los niños hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo en Asia y África, mientras que en Sudamérica la cifra es de un 11%².

En pediatría, las acciones que han presentado un impacto significativo en la prevención de las infecciones y su morbimortalidad son las de carácter sanitario (“*Lucha contra la mortalidad infantil*”), destacando en este rubro intervenciones como la sanitización, promoción de la lactancia materna e inmunizaciones. Solo escasas intervenciones diagnósticas y farmacológicas, como el reconocimiento precoz y uso de antibióticos respectivamente, han presentado un efecto contundente en la mortalidad, logrando una mejoría en el pronóstico³.

Una forma de acceder al testimonio gráfico de los eventos históricos, culturales o científicos relevantes de un determinado país o región geográfica, es mediante la filatelia⁴. Las estampillas pueden ser miradas como un tema docente y fuente de investigación, pues fueron una importante herramienta de promoción de la salud y educación, tanto para el equipo de salud como para la comunidad, en particular en los países en vías de desarrollo.

A continuación, se revisa mediante una aproximación a la filatelia iberoamericana (figura 1), aquellas medidas relacionadas con el exitoso control de las infecciones graves en la población infantil, como también aquellas asociadas con la aparición de nuevas poblaciones de riesgo.

Disponibilidad agua potable y saneamiento

A comienzos del siglo XX se aprobó la Ley de Alcantarillado y Pavimentación de Santiago, aumentando las redes de alcantarillado que se ubican debajo de nuestra capital. Hoy en día, la red chilena de agua potable y saneamiento se distingue por presentar unos de los mejores indicadores de cobertura y calidad dentro de América Latina⁵. Esta situación, en parte, se puede explicar por el desarrollo histórico del sector, que empezó en los años 70. No obstante, recientes datos señalan que en Chile aún viven más de un millón de personas sin servicios sanitarios básicos, como agua potable y sistemas de alcantarillado. Específicamente, el mayor déficit de agua potable se presenta en el sur de nuestro país derivado de problemas de infraestructura y gestión.

Avances en la educación y campañas de alfabetización

Hace un siglo se promulgó y publicó en nuestro país la Ley de Instrucción Primaria Obligatoria (26 de agosto de 1920), época en la que el analfabetismo alcanzaba cifras cercanas al 60%, reconociéndose como un precepto de democracia y justicia social por todos los partidos políticos. Esta nueva legislación señalaba que la educación primaria quedaba bajo la dirección del Estado y municipalidades, debiendo ser gratuita y destinada a ambos sexos, aunque la obligatoriedad no se aplicaba a los seis años que esta duraba.

Tan solo un lustro después la situación educacional cambió en forma significativa, aumentando más de cuatro veces la matrícula escolar con respecto a fines del siglo XIX. Sin embargo, en el año 1950, el promedio de escolaridad en adultos era de dos años y solo



Figura 1. A. Centenario del abastecimiento de agua potable en la ciudad de Montevideo, sello postal emitido en Uruguay en 1971; **B.** Campaña nacional de alfabetización, sello postal emitido en Chile en 1966; **C.** Campaña mundial contra el hambre. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), sello emitido en Chile en 1963; **D.** XX Aniversario Organización Mundial de la Salud, sello postal emitido en Cuba en 1968; **E.** Campaña de supervivencia infantil de UNICEF, lactancia materna, sello postal emitido en Cuba en 1984; **F.** Campaña de vacunación infantil, prevención del Sarampión, sello postal emitido en Brasil en 1983; **G.** Semana del niño, Primera Jornada Brasileña de Puericultura y Pediatría, sello postal emitido en Brasil en 1947; **H.** Campaña donar órganos es donar vida, sello postal emitido en Chile el año 2001; **I.** Día mundial del Sida, sello postal emitido en Chile el año 2000.

un 35% de ellos habían logrado la educación primaria completa. A inicio del año 1965, una acción emblemática fue la ampliación de la matrícula en la enseñanza básica para así asegurar la cobertura escolar completa. De esta manera, esta pasó de un 66% en 1950 a un 96,5% en 1970 para niños entre 6 y 14 años⁶.

En Chile, actualmente, los analfabetos llegan a casi medio millón de personas lo que corresponde al 3,6% de la población mayor de quince años.

Nutrición

Entre 1940 y 1960, en nuestro país, la población menor de quince años era de un 38% y presentaba una alta tasa de mortalidad infantil (180/1000 nacidos vivos, 1950) explicada fundamentalmente por las elevadas cifras de desnutrición (63% en los menores de 5 años, 1950). Aunque la atención sobre el estado

nutricional de la población infantil se remontaba a varios decenios, fue durante la década de 1950 que el problema nutricional del niño y la alimentación de su madre comenzó a observarse en forma global, reconociéndose este como un fenómeno de carácter crónico (los chilenos se “achataban”). Por aquellos años, se inició la publicación de revistas científicas sobre el tema y, en materia educacional, se masificó la difusión de los beneficios de una alimentación sana, una correcta nutrición e higiene. En la década de 1960, destacaron en este ámbito instituciones como el Servicio Nacional de Salud (primera planta elaboradora de leche y producción industrial de harina de pescado), la Universidad de Chile (experimentación con aceite de maravilla, Dr. F. Monckeberg) y el Laboratorio de Investigaciones Pediátricas de la Universidad de Chile (desarrollo de una variante alimenticia llamada Fortesán®, que consistía en harina de trigo y soya con leche descremada)⁷.

Entre las medidas adoptadas por Chile para evitar y/o enfrentar la desnutrición infantil destacaron: el cumplimiento del Programa Materno Infantil, la puesta en marcha de diversos programas alimentarios, el desarrollo de centros hospitalarios especializados para la recuperación nutricional, la existencia de planes interministeriales como también la ayuda de programas internacionales. Todos estos, lograron en el transcurso de décadas, reducir en forma exitosa la desnutrición primaria y con ello la mortalidad infantil.

Prevención de la deshidratación en diarrea aguda. Terapia de rehidratación oral

A mediados del siglo pasado, en Chile los episodios diarreicos y la desnutrición grave eran un terreno fértil para las infecciones, constituyendo, en la práctica, casi la totalidad de la patología del lactante y preescolar de esa época. Estas originaban una gran demanda de camas hospitalarias, lo que en parte se solucionó con la organización de la atención ambulatoria en consultorios externos y la creación de un Centro de Hidratación Oral Ambulatoria (1955) bajo la dirección del Dr. J. Meneghello. Esta exitosa experiencia⁸ fue posteriormente desarrollada en otras zonas del país como también en el extranjero.

Durante la década de los 60, gran parte de las enfermedades se debían a la ausencia de servicios básicos y la escasa educación de la población en la preparación de alimentos (mamaderas). Para graficar la magnitud del problema, a fines de la década del sesenta fallecieron 3.400 menores de un año por diarrea aguda⁹.

En este contexto, el desarrollo de soluciones para hidratación por vía oral lograron una importantísima disminución de la mortalidad por diarrea aguda. El bioquímico Robert Crane había descubierto recientemente el mecanismo de cotransporte sodio-glucosa y su papel en la absorción intestinal de glucosa, ayudando a comprender la base fisiológica de la terapia de rehidratación oral.

La fórmula recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se constituyó en una forma de terapia segura, barata y de fácil uso, disminuyendo la necesidad de hospitalización. Las campañas mundiales desarrolladas por la OMS y la UNICEF, en las que recomendaban la hidratación oral para el tratamiento de la deshidratación originada por la diarrea, son reconocidas entre las más exitosas en la historia de la salud pública infantil.

Fomento lactancia materna

En 1936, la práctica de la alimentación natural era muy baja en Chile, lo que quedó plasmado en una encuesta del Seguro Obrero en la cual se concluyó que

alcanzaba a un 30% más allá de los tres meses de edad y solo un 7% continuaba la lactancia por más de cinco meses. En las décadas siguientes, estas cifras fueron mejorando en forma significativa, así a fines de los años setenta la lactancia materna exclusiva al tercer mes de vida era de un 56% y en el año 2018 de un 75% y 59% al tercer y sexto mes de vida respectivamente^{10,11}.

En relación a las intervenciones destinadas a protegerla y fomentarla destacan la ampliación en la duración de la licencia maternal posparto y los programas de promoción del Ministerio de Salud.

La OMS, UNICEF y el Ministerio de Salud de Chile indican que la leche materna es el mejor alimento que puede recibir un recién nacido. Los efectos benéficos de la leche humana en la inmunidad innata, prevención de la sepsis neonatal y la mortalidad asociada son conocidos.

Sarampión y su campaña de erradicación

En Chile, a comienzos del siglo pasado, era una enfermedad frecuente y miles de niños chilenos fallecían por epidemias de “*alfombrilla*”. Se debe considerar, que Santiago contaba con 2.200 camas para adultos, pero ningún hospital exclusivamente infantil.

La gran epidemia de sarampión (1899-1901) dio origen a la fundación, en el año de 1902, de un hospital en la calle Matucana, cuyo director sería el Dr. Roberto del Río (1859-1917)¹².

Comunicaciones nacionales de los años cincuenta referentes a sus complicaciones señalaban que la mitad de estas se debían a “*bronconeumonía grave, bilateral y difusa*” y laringotraqueitis¹³. También, existe constancia que ante los graves brotes de sarampión era necesario reasignar áreas hospitalarias, ocupando la zona de quirófanos por una Unidad de Urgencia para los pacientes con complicaciones respiratorias, la que estaba aprovisionada con equipamiento médico, como “*croupettes*”, donados desde el extranjero¹⁴.

A inicios de la década del sesenta, se presentaron 40.000 casos anuales, llegando a 3.200 fallecidos por esta causa en 1964. Ese mismo año, se inició el programa de vacunación contra el sarampión en la provincia de Santiago, continuando los meses siguientes en el resto del país, siendo esta la primera experiencia mundial de carácter nacional¹⁵. Muy pronto disminuyeron las tasas de morbilidad y de mortalidad, en 93% y 99% respectivamente, logrando en 1992 la interrupción de la transmisión autóctona de la infección. En la actualidad, en nuestro país, han existido algunos brotes reducidos y casos esporádicos vinculados a contactos de casos importados, sin embargo, según datos recientes de la OMS, el sarampión está circulando en más de 160

países con un nivel de propagación sin precedentes, siendo los viajeros infectados el principal vehículo de transmisión.

Poblaciones de riesgo

Los pacientes trasplantados tienen entre sus principales problemas el riesgo de rechazo y de infección, estando estrechamente relacionados. La primera fuente de infección es la del donante; no obstante, son importantes las asociadas a la atención en salud, dada su condición inmunitaria, la reactivación de infecciones endógenas de carácter latente y finalmente las infecciones adquiridas en la comunidad. La sepsis ocurre en un 20 a 60% de todos los receptores de trasplante de órgano sólido y se asocia con una mortalidad hospitalaria que varía de 5 a 40%¹⁶.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, a nivel mundial, representa el 3% de las muertes en niños menores de cinco años, y el 6% de los del África subsahariana, donde se ha convertido en una de las principales causas de muerte. La mayoría de los niños con sospecha diagnóstica lo son por manifestaciones clínicas inespecíficas (respiratorias, digestivas) como también por infecciones y/o sepsis por gérmenes habituales u oportunistas. La terapia antirretroviral (TARV) ha demostrado ser altamente eficaz en la población infantil. En Chile, se inició el uso de TARV en 1996, evidenciándose desde entonces una mejoría tanto clínica como inmunológica-virológica, como también disminución de las infecciones, especialmente las oportunistas¹⁷.

El parto prematuro en Chile tiene una incidencia en torno al 7%, siendo aproximadamente un 3% para aquellos menores de 34 semanas. En los grandes centros asistenciales, la incidencia del parto prematuro es del 10%¹⁸. En las últimas décadas, con el progreso económico y la mejoría de la atención materno-infantil, la mortalidad infantil y neonatal han tenido una importante disminución. Sin embargo, el espectro de morbilidad de los recién nacidos ha cambiado, sobreviviendo prematuros de menor peso y edad gestacional gracias al desarrollo de la Neonatología y Cuidados Intensivos Neonatales. Es tarea en desarrollo, el disminuir la morbi-mortalidad asociada a la prematuridad mediante la detección y prevención eficaz de la madre con alto riesgo de parto prematuro.

Comentario

Los primeros hitos de la pediatría contemporánea, como medicina científica, se encuentran en el siglo XVIII, época que también marcó un cambio significativo en la teoría y práctica hospitalaria, pasando a ser este un instrumento terapéutico, abandonando progresivamente su papel de institución caritativa¹⁹.

Los trabajos referentes a aspectos sociales de W. Cadogan (Reglas de higiene y alimentación infantil, 1748), Brouzet (Educación médica del niño, 1754) y J.J. Rousseau (Emilio, o De la educación, 1762) abrieron un camino para el desarrollo de la medicina de niños. Es, en el siglo XIX, cuando la pediatría aparece como una especialidad al surgir entidades y médicos interesados en el tratamiento del niño.

En nuestro país, a mediados del siglo pasado, las enfermedades infecto-contagiosas eran áreas importantísimas tanto en número, gravedad y mortalidad. Asimismo, tan solo hace cuatro décadas, en el mundo solo seis enfermedades infecciosas ocasionaban cinco millones de niños muertos anualmente (OMS, 1977)²⁰.

La mayoría de las medidas exitosas aquí revisadas, se deben a cambios demográficos, socioeconómicos, culturales y sanitarios reflejados en logros básicos como higiene, alcantarillado, disponibilidad de agua potable, fomento de lactancia materna, planes de alimentación, uso de antibióticos, programas de inmunización para la población infantil y la puesta en marcha de proyectos de educación tanto a nivel universitario como comunitario.

Esta labor, fue liderada por extraordinarios médicos de diversas generaciones y miembros anónimos del equipo de salud, todos con un gran espíritu de observación como también de mística, apelando permanentemente a toda la creatividad en sus labores hospitalarias y docentes. En definitiva, todo fue fruto de la motivación, disciplina, perseverancia y el rigor científico, construyendo de este modo, políticas sanitarias eficaces sobre una población participativa y consciente de sus derechos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147-57.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
- Pai-Dhungat JV. Foreword. *Medical Philately--Introduction*. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(3):14-5.
- Pflieger G. Historia de la universalización del acceso al agua y alcantarillado en Santiago de Chile (1970-1995). *EURE (Santiago)* 2008;34(103):131-52.
- Rojas Flores J. Historia de la infancia en Chile republicano, 1810-2010. Santiago: JUNJI 2010;235-45,531-4.
- Mönckerberg F, Yañez E, Ballesteret D, et al. Desarrollo de una formula alimentaria (Fortesan) para preescolares. *Archivos Latinoamer Nutr*. 1976;26(4):426-47.
- Meneghello J, Rosselot J, Aguiló C, et al. Infantile diarrhea and dehydration. Ambulatory treatment in a hydration centre. *Advances in Pediatrics* 1960;11:183-205.
- Duffau G. Clínica del síndrome diarreico agudo en el niño. En: Meneghello J. *Dialogos en Pediatría III*, Santiago: Editorial Mediterráneo 1990;206.
- Mardones-Santander F. History of Breast-Feeding in Chile. *Food and Nutrition Bulletin*. 1979;1(4):1-9.
- Mardones F, Erazo A. Documento de trabajo N.º 66: Duración de la lactancia materna en relación a dos determinantes en Chile. Enero 2020, CLAPES UC. Disponible en <https://clapesuc.cl/assets/uploads/2020/01/documento-erazo-y-mardones-66.pdf>. Última visita 28-10-2020.
- Laval E. La epidemia de sarampión de 1899-1900 en Chile y la creación del primer hospital de niños de Santiago. *Rev chil Infectol*. 2002;19(2):121-3.
- Martinez F, Trautmann A, Weidenslaufer A. Estudios en 81 casos de bronconeumonía sarampionosa. *Rev. chil. Pediatr*. 1955;26(5):200-4.
- Laval E. Recuerdo histórico del antiguo Servicio de Infecciosos del Hospital de Niños Manuel Arriarán. *Rev Chil Infect*. 2008;25(4):301-6.
- Ristori C, Broccardo H, Miranda, et al. Vacunación contra el sarampión con virus vivos de la cepa Edmonston: experiencia nacional. *Rev Chil Pediatr*. 1963;34(11):656-63.
- Kalil, A.C., Opal, S.M. Sepsis in the Severely Immunocompromised Patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):487.
- Wu E. Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en Niños y Adolescentes, 30 Años en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(5):660-8.
- Mardones F, Gonzalez A. Mortalidad neonatal: definición de conceptos perinatales. En Tapia JL, González A. *Neonatología*, Santiago: Editorial Mediterraneo 2018;19-24.
- Vargas N. Los Centros de Desarrollo y Formación. En: Vargas Catalan, N. *Historia de la Pediatría Chilena: Crónica de una alegría*. Santiago: Editorial Universitaria 2002; 209-53.
- Cockburn, W. Salvar vidas jóvenes. *Salud Mundial (OMS)*, Febrero-Marzo 1977;8-13.

Enfermedades por depósito de glucógeno hepático: clínica, manejo y mutaciones asociadas

Hepatic glycogen storage diseases: symptoms, management and associated mutations

Catalina Grez^{a,b}, Magdalena Araya^c, Juan Francisco Cabello^c

^aResidente Programa de Gastroenterología Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bClínica Santa María. Santiago, Chile

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

Recibido: 22 de mayo de 2020; Aceptado: 04 de enero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Es una enfermedad rara en que el diagnóstico precoz se asocia a un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida del paciente. El tratamiento es dietético y la identificación de las mutaciones presentes son relevantes para definir el tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta datos acerca de la experiencia chilena, cómo se presenta, los problemas que hay para hacer el diagnóstico de manera oportuna y las diferencias en la frecuencia de las mutaciones presentes cuando se las compara con otros países.

Resumen

Las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG) son un grupo de patologías de baja frecuencia, derivadas de la alteración del metabolismo del glucógeno, lo que lleva a que este se almacene en diferentes órganos como el músculo, riñón e hígado, produciendo distintas manifestaciones clínicas. Las EDG de compromiso hepático se clasifican en los tipos I, III, IV, VI y IX, dependiendo de las distintas enzimas afectadas. Se caracterizan clínicamente por hipoglicemia y hepatomegalia como síntomas cardinales. La sospecha diagnóstica se basa en las manifestaciones clínicas presentes y los resultados de los exámenes de laboratorio, pero el diagnóstico definitivo requiere un estudio genético que identifique la mutación subyacente. Se han descrito múltiples mutaciones para cada EDG. En la población chilena, se desconoce la caracterización genotípica de estas enfermedades. El tratamiento es dietético y se modula según la mutación presente. Hoy día hay amplio consenso en que un buen control metabólico permite mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. En esta revisión se actualiza la información sobre las EDG que presentan compromiso hepático, para optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, dando énfasis al manejo específico nutricional y gastroenterológico.

Palabras clave:
Enfermedad por Depósito de Glucógeno;
Glucogenosis;
Hepatomegalia;
Hipoglicemia

Correspondencia:
Magdalena Araya
maraya@inta.uchile.cl

Abstract

Glycogen storage diseases (GSD) are rare diseases derived from altered glycogen metabolism. This leads to glycogen storage in different organs such as muscle, kidney, and liver, resulting in a variety of clinical manifestations. GSD with liver involvement are classified into types I, III, IV, VI, and IX, depending on the enzymes affected. They are clinically characterized by hypoglycemia and hepatomegaly as cardinal signs. Their diagnosis is initially based on clinical manifestations and laboratory test results. Nevertheless, diagnostic certainty requires a genetic study that identifies the specific mutation. Multiple mutations have been associated with each GSD. In Chile, since patients often lack the genetic study, the GSD genetic local characteristics are unknown. The treatment is based on dietary restrictions modulated according to the identified mutation. Today, the international consensus indicates that early diagnosis allows better metabolic control and improves the patient's quality of life and prognosis. In this review, the information on GSD with liver involvement is updated to optimize the diagnosis, treatment, and follow-up of these patients, emphasizing specific nutritional and gastroenterological management.

Keywords:

Glycogen Storage Disease;
Hepatomegaly;
Hypoglycemia

Introducción

Las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG) son un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por la alteración del metabolismo de los carbohidratos, relacionados a defectos enzimáticos en la vía que degrada o sintetiza el glucógeno. Se han descrito 15 tipos de EDG, que se clasifican según el déficit enzimático y el tejido afectado, ya sea hígado, músculo (esquelético y/o cardíaco) o ambos, por lo que la clínica varía de un trastorno a otro¹. La incidencia general de EDG es de 1:20.000 a 1:43.000 recién nacidos vivos (RNV)². La herencia es autosómica recesiva, excepto en el déficit de fosforilasa quinasa (EDG tipo IX), que presenta una herencia ligada al cromosoma X¹. Las EDG con compromiso hepático se caracterizan por hipoglicemia y hepatomegalia. El 80% son tipo I, III, IX³. La EDG IV y VI son menos frecuentes, pero también afectan principalmente al hígado. Las EDG de compromiso muscular se caracterizan por calambres, intolerancia al ejercicio, hipotonía y fatiga. El glucógeno también se puede acumular en sistema nervioso periférico (SNP) y central, miocardio y túbulos renales produciendo distintas alteraciones⁴. El diagnóstico y manejo precoz es fundamental para lograr una mejor calidad de vida y reducir los efectos del glucógeno almacenado en diferentes órganos. Los reportes sobre estos temas son escasos, especialmente en nuestro país, donde existen un número elevado de pacientes sin diagnóstico. Esto nos motivó a revisar y poner al día el tema de las EDG que presentan compromiso hepático, de manera de contribuir a mejorar las capacidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, dando énfasis al manejo específico nutricional y gastroenterológico.

Glucogenosis tipo I

Es la más frecuente de todas las EDG, con una incidencia entre 1:100.000 a 1:300.000 RNV⁵. Se produce por defecto de alguno de los componentes del sistema enzimático glucosa-6-fosfatasa, cuya función es entregar glucosa en períodos de ayuno. Se encuentra en hígado y riñón, se describen cuatro subtipos (tabla 1), siendo las más frecuentes la Ia y Ib (80 y 20%, respectivamente)⁶.

En la glucogenosis Ia hay déficit de glucosa-6-fosfatasa, que lleva a un bloqueo en la producción de glucosa a partir de la glucogenólisis y neoglucogénesis (fig 1), por lo que la hipoglicemia es habitualmente severa. Generalmente tienen síntomas de hipoglicemia en período neonatal, pero las manifestaciones disminuyen con la alimentación frecuente, por lo que tienen una etapa subclínica hasta los 3-6 meses en que se inician los síntomas, con hipoglicemia sin cetosis asociado a letargia, temblores, irritabilidad, rechazo alimentario, convulsiones, hepatomegalia y retraso del crecimiento, los cuales se exacerban cuando se asocian cuadros infecciosos⁷. Más tardíamente se puede observar anemia, retraso puberal, talla baja y discapacidad intelectual, la que es más acentuada en pacientes con mal control metabólico, probablemente secundario a los eventos recurrentes de hipoglicemia. Desde el punto de vista bioquímico se puede encontrar hipoglicemia e hiperlactasemia en ayuno sin cetosis, elevación de colesterol, triglicéridos e hiperuricemia⁸. La sospecha diagnóstica es en base a la clínica y el diagnóstico se confirma tras la medición de la actividad enzimática o mediante el estudio genético en búsqueda de mutaciones⁹.

Las complicaciones son frecuentes en personas con mal control metabólico. Los adenomas hepáticos aparecen típicamente en la pubertad, pueden tener trans-

Tabla 1. Clasificación y características de las EDG (Enfermedades por Depósito de Glucógeno) de compromiso hepático^{1,4}

Tipo	Enzima	Nombre	Tejidos afectados	Cromosoma	Gen
Ia	Glucosa-6-fosfatasa	Von Gierke	Hígado, riñón, intestino	17q21	G6PC
Ib	Glucosa-6-fosfato traslocasa	Von Gierke	Hígado, riñón, neutrófilos, intestino	11q23	SLC37A4
Ic	Transportador de fosfato	Von Gierke	Hígado	11q23-24.2	SLC37A4
Id	Transportador de glucosa	Von Gierke	Hígado		SLC37A4
III	Amilo 1,6 glucosidasa (desramificadora)	Cori o Forbes	Hígado, músculo, corazón	1p21	AGL
IV	Amilo 1,4-1,6 transglucosidasa	Andersen	Hígado	3p12	GBE1
VI	Glucógeno fosforilasa hepática	Hers	Hígado	14q22	PYGL
IX	Fosforilasa-quinasa subunidad α		Hígado, músculo, leucocitos, eritrocitos	IXa: Xp22.13	PHKA2
	Fosforilasa-quinasa subunidad β			IXb: 16q12.1	PHKB
	Fosforilasa-quinasa subunidad γ			IXc: 16p11.2	PHKG2

formación maligna, pero estas lesiones pueden regresar con un control metabólico óptimo, al igual que las transaminasas, que pueden llegar a normalizarse. Las manifestaciones renales pueden aparecer tempranamente en la infancia, pero suelen pasar desapercibidas. La acumulación de glucógeno renal puede llevar a nefropatía, que puede progresar a glomeruloesclerosis focal y segmentaria, fibrosis intersticial o enfermedad renal crónica¹⁰. Osteoporosis, la cual disminuye con la suplementación adecuada de calcio y vitamina D junto con un control metabólico óptimo. Otras complicaciones son anemia, dislipidemia, gota, pancreatitis, quistes ováricos, calcificación renal, entre otras¹¹.

El tratamiento tiene por objetivo evitar la hipoglucemia (< 70 mg/dl), prevenir complicaciones a largo plazo y permitir un crecimiento normal. Consiste en fraccionar la alimentación cada 2 a 6 h según tolerancia; los menores de 2 años requerirán alimentación cada 2 a 3 h, que luego se puede espaciar en niños mayores⁸. Deben recibir hidratos de carbono (HC) complejos como almidón de maíz crudo y restringir los almidones de absorción rápida. Se prefieren fórmulas en base a soja, sin azúcar y se suspende la ingesta de sorbitol, sacarosa, lactosa, galactosa y fructosa, ya que contribuyen a la acidosis láctica. Es importante recordar que en menores de 6 meses la maicena cruda está contraindicada por mala tolerancia, dado su inmadurez intestinal y falta de amilasa; habitualmente se inicia entre los 6 a 12 meses a dosis bajas, pero la diarrea puede limitar su eficacia. Los lactantes requerirán infusión continua nocturna para asegurar una carga de glucosa y evitar hipoglucemias y pueden requerir sonda nasogástrica (SNG) o gastrostomía¹. Existe una formulación de almidón de maíz modificado, que se utiliza para prolongar el periodo de ayunas nocturno en niños mayores y adultos, que logra mantener un buen

control metabólico. No está recomendado en menores de 5 años debido a falta de estudios de seguridad y eficacia^{12,13}.

Se debe evitar la hiperglicemia para minimizar el almacenamiento de glucógeno y disminuir la producción de insulina. La suplementación con calcio y vitamina D es importante para evitar déficits nutricionales y se debe considerar, además, la suplementación con hierro. La hiperlipidemia puede mejorar con el control metabólico, pero podría requerir tratamiento con fibratos, estatinas u otros. El trasplante hepático tendría resultados favorables en la enfermedad grave, ya que corrige la homeostasis de la glucosa, pero no previene la disfunción renal¹⁴. Los resultados de la terapia génica sugieren que podría ser una buena opción de tratamiento, pero aún faltan estudios¹⁵. El pronóstico de estos pacientes ha visto una mejoría notable con un manejo médico y dietético adecuado, pudiendo llegar a ser adultos sanos.

En la glucogenosis Ib se afecta la glucosa-6-fosfato traslocasa, que es una proteína transmembrana que se encuentra dentro del retículo endoplásmico y permite mover G6P al retículo endoplásmico. Del punto de vista clínico es similar a la anterior, pero se agregan infecciones recurrentes, que pueden ser graves debidos a la neutropenia y disfunción de neutrófilos. La neutropenia puede presentarse en cualquier momento de la evolución desde el período neonatal, y puede ser permanente o cíclica. La disfunción de neutrófilos tiene gravedad variable, la infección por *Clostridium difficile* es frecuente y se debe considerar siempre frente a la presencia de diarrea crónica. En la glucogenosis Ib se describe predisposición a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo cual también se ha reportado para la Ia, pero con menor frecuencia¹⁶. El diagnóstico se confirma con la medición de la enzima o estudio ge-

nético, el cual actualmente es método de elección. El tratamiento es semejante al recomendado en la EDG Ia, agregando el uso de un estimulador de granulocitos, aunque su uso a largo plazo tiene riesgo de aparición de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda¹⁷. El tratamiento de primera línea para la EII son los aminosalicilatos, los corticoides e inmunomoduladores, que deben utilizarse con precaución dado las complicaciones metabólicas y disfunción inmune que puede presentar el paciente¹⁰. El trasplante hepático se plantea como opción para prevenir la aparición de adenomas y cuando la hipoglicemia es refractaria, pero su efecto sobre la neutropenia y la enfermedad intestinal son variables y menos claros¹⁴.

Glucogenosis tipo III

Se produce por déficit de la enzima desramificadora de glucógeno. En este caso, la glucogenólisis está bloqueada mientras la neoglucogénesis está activada (fig 1), por lo que las hipoglicemias en general son menos severas. En Estados Unidos, su incidencia se ha estimado en 1:100.000 RNV¹⁸. Dependiendo de la pérdida de la actividad enzimática en músculo o hígado, se describen diferentes subtipos de la enfermedad, que dan lugar a diferentes fenotipos clínicos. La más frecuente es la IIIa (80-85%), que afecta al hígado y músculo, mientras que la IIIb (15%) afecta solo al hígado. Menos frecuentes son los casos de pérdida selectiva de la actividad de la glucosidasa (subtipo IIIc) o de la actividad de la transferasa (subtipo IIIId)^{19,20}.

En la infancia las principales características clínicas son la hipoglicemia, hepatomegalia, miopatía (hipotonía, calambres, intolerancia al ejercicio), retraso del crecimiento y las miocardiopatías. En los análisis bioquímicos, podemos encontrar hipoglicemia desencadenada por el ayuno con cetosis importante, aumento de colesterol y triglicéridos, elevación de CK y transaminasas, función renal normal, ácido láctico y úrico normal o levemente elevado²¹. La cetosis de ayuno presente también en la EDG tipo VI y IX, se debe en parte, al aumento de la oxidación de ácidos grasos en compensación a la baja energía, como se muestra en la figura 1. El diagnóstico se sospecha inicialmente por la presentación clínica y bioquímica; actualmente se confirma con la identificación genética de las mutaciones presentes. Esta técnica ha desplazado a la medición tradicional de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en biopsia de músculo o hígado^{18,22}.

En las complicaciones destaca la miocardiopatía hipertrófica que se puede presentar desde el primer año de vida hasta la edad escolar o adolescencia. El compromiso cardíaco puede llegar a ser severo y potencialmente mortal. La miopatía se manifiesta con hipotonía

temprana, elevación asintomática de CK, que se desarrolla en la infancia y dolor muscular en la adolescencia. Las complicaciones hepáticas son poco frecuentes en este grupo¹⁰.

El tratamiento busca evitar el almacenamiento de carbohidratos, minimizar la cetosis y prevenir el daño muscular. Se requiere fraccionar la alimentación cada 3-6 h según tolerancia, prefiriendo la administración de carbohidratos complejos y suspensión de aquellos de absorción rápida. Pueden requerir alimentación por SNG u oral nocturna. Estos pacientes no necesitan suspender la sacarosa, lactosa, fructosa ni sorbitol. El tratamiento permite controlar la hipoglicemia y hepatomegalia, mejorando la función del músculo esquelético y cardíaco. Se recomienda ecocardiograma anual y ecografía abdominal cada 1-2 años para detectar compromiso hepático.

Glucogenosis tipo IV

Es una enfermedad rara, su incidencia general es aproximadamente 1:600.000-1:800.000 RNV²³. Tiene herencia autosómica recesiva y se produce por mutaciones en el gen GBE1, que lleva a un defecto en la glucogenólisis. Se han descrito diferentes subtipos con compromiso hepático y/o neuromuscular, con edades de inicio, gravedad y características clínicas variables. El fenotipo es un continuo que varía ampliamente, desde sintomatología más leve hasta más grave. Los subtipos con compromiso hepático son principalmente dos: i) clásico (progresivo), en que el paciente al nacer es normal y presentan rápidamente retraso del crecimiento, hepatomegalia, disfunción y cirrosis hepática progresiva con hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas, hipoalbuminemia y trastorno de la coagulación; hipotonía generalizada y miocardiopatía. La hipoglicemia es rara, pero puede verse de manera tardía cuando está instalada la cirrosis y sus complicaciones. Pueden requerir trasplante hepático, de lo contrario fallecen por insuficiencia hepática a los ~5 años. ii) subtipo hepático no progresivo, menos frecuente, caracterizado por hepatomegalia, disfunción hepática, miopatía e hipotonía en la infancia. Estos pacientes pueden sobrevivir sin progresión de la enfermedad hepática y sin compromiso cardíaco, esquelético o neurológico. Las variantes neuromusculares tienen presentación variable de inicio y gravedad, siendo lo más frecuente hipotonía, atrofia muscular, miopatía, miocardiopatía y compromiso del SNC y periférico^{14,24}.

El diagnóstico se realiza demostrando el déficit enzimático en fibroblastos de hígado, músculo o piel, actualmente la confirmación es mediante pruebas genéticas. A diferencia de las otras EDG no tiene un tratamiento nutricional específico, pero los pacientes

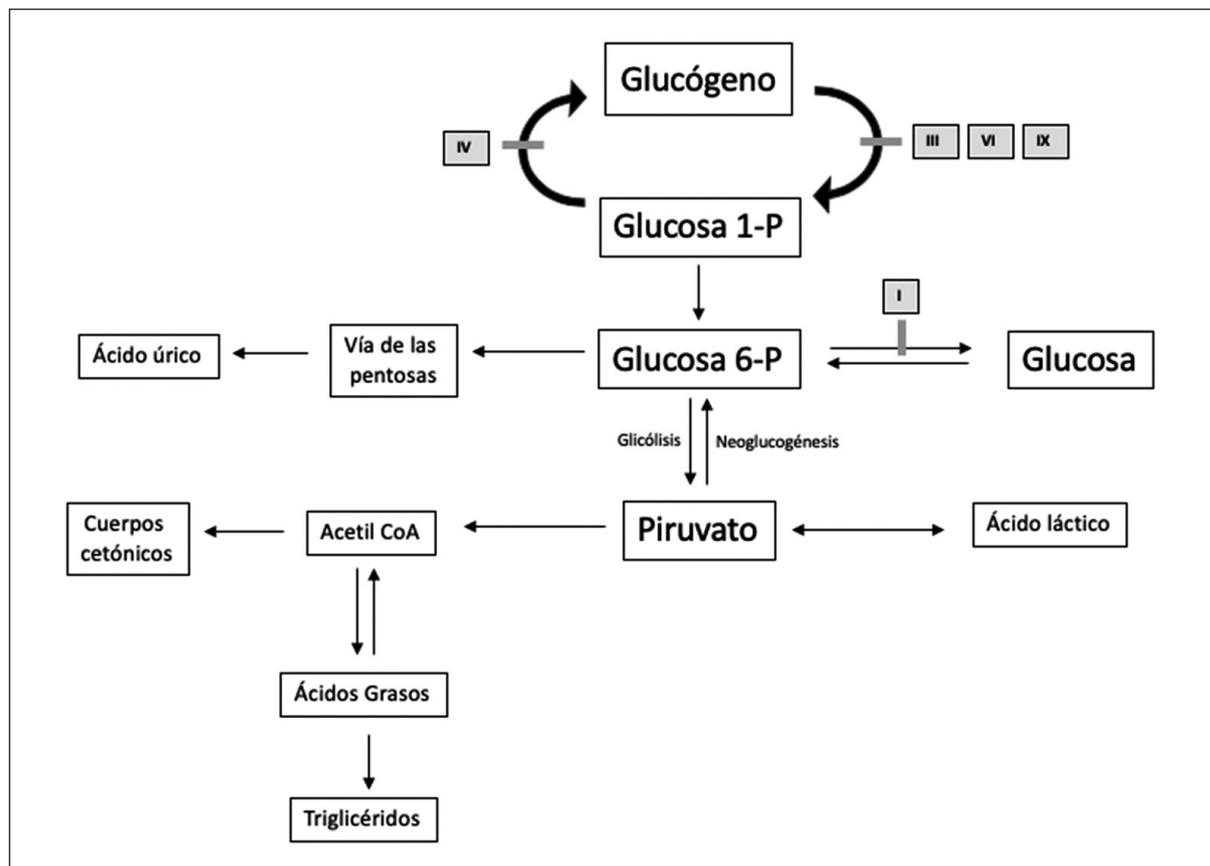


Figura 1. Vía de síntesis y degradación del glucógeno. En el período posprandial, el nivel de glucosa en sangre aumenta y se suprime la producción de glucosa endógena. La glucosa exógena se metaboliza a piruvato o se almacena como glucógeno en el hígado y el músculo esquelético. En condiciones aeróbicas, el piruvato se convierte en acetil coenzima A (acetil-CoA), el que puede ser utilizado para la síntesis de ácidos grasos. Por el contrario, en condiciones anaeróbicas, el piruvato se convierte en lactato, que es un combustible alternativo importante durante los episodios de hipoglicemia. Diferentes hormonas, como la insulina, el glucagón, el cortisol y otras, regulan la glicólisis, neoglucogénesis y la síntesis de glucógeno. Las barras muestran el bloqueo enzimático de cada glucogenosis^{1,3,26}.

requieren manejo multidisciplinario por nutriólogo, hepatólogo, cardiólogo y neurólogo, entre otros. Se ha planteado el trasplante hepático en la forma clásica, pero el pronóstico es pobre dado el alto riesgo de morbilidad asociado a patologías extrahepáticas²³.

Glucogenosis tipo VI

Es poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, que afecta a la enzima glucógeno fosforilasa hepática, determinando un defecto en la glucogenólisis. Se presenta en lactantes con hepatomegalia, que disminuye con la edad, desapareciendo hacia la pubertad. Presenta una tendencia moderada a la hipoglicemia de ayuno y retraso del crecimiento leve, el cual se normaliza posteriormente, llegando a estatura normal en la adultez. El desarrollo intelectual es normal, no se asocia a compromiso muscular y clínicamente, es indistinguible de la glucogenosis IX²⁵. Se caracteriza por presentar

elevación de las transaminasas, que disminuyen con un buen control metabólico y con la edad, y elevación de triglicéridos y colesterol, con láctico y ácido úrico normal²⁶. El diagnóstico se puede realizar con el estudio enzimático en la biopsia hepática, pero hay pacientes que pueden tener actividad enzimática elevada, por lo que actualmente se requiere el estudio genético para la confirmación. No requiere tratamiento específico, salvo si presenta síntomas frente a cuadros infecciosos o ayuno prolongado. La alimentación debe ser fraccionada, con carbohidratos complejos y dieta alta en proteínas, evitando el ayuno prolongado, que favorezca la hipoglicemia⁴.

El seguimiento debe considerar pruebas de laboratorio cada 3-12 meses, para control metabólico y función hepática, además de ecografía abdominal cada 1-2 años en menores de 18 años. Se pensaba que era una patología benigna, pero se han descrito casos de fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular, por lo que requiere el seguimiento a largo plazo²⁶.

Glucogenosis tipo IX

Es una de las glucogenosis más frecuentes, representa 25% de todas las EDG²⁷. Se produce por el déficit de fosforilasa quinasa, enzima a la que se le describen cuatro subunidades: α , β , γ , δ , mapeadas en diferentes cromosomas (tabla 1)²⁶. La complejidad de esta enzima lleva a una gran variabilidad de síntomas clínicos, por lo que se puede confundir con EDG I, III y VI. La subunidad α tiene dos isoformas, una muscular y otra hepática, codificadas en diferentes genes del cromosoma X. La EDG IXa afecta al gen PHKA2, es la más frecuente, representando aproximadamente 75% de las glucogenosis tipo IX²⁸. Se caracteriza por hipoglicemia, hepatomegalia en grado variable, discapacidad intelectual, retardo del crecimiento y del desarrollo psicomotor. Los primeros años de vida pueden mostrar talla baja e hipotonía leve. Desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por elevación del colesterol, triglicéridos, transaminasas con elevación de leve a marcada y cetonas en ayuno presentes, con lactato y ácido úrico normal. La hepatomegalia y retraso del crecimiento se resuelven en la pubertad, pudiendo ser pacientes asintomáticos en la adultez. Aunque se consideraba una enfermedad leve, se han reportado casos graves con cirrosis hepática e hipoglicemia severa recurrente^{29,30}.

La EDG IXd afecta al gen PHKA1, codifica la subunidad alfa de la fosforilasa quinasa, produce compromiso muscular con intolerancia al ejercicio, calambres, mialgias, decaimiento y mioglobulinuria, sin compromiso hepático.

La EDG IXc es autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen PHKG2, que codifica a la subunidad gamma de la enzima fosforilasa quinasa. Los pacientes afectados presentan, generalmente, fenotipos más severos. Se presenta desde la primera infancia con hipoglicemia de ayuno, hepatomegalia progresiva, pueden aparecer fibrosis o adenomas hepáticos y cirrosis precozmente. Puede existir esplenomegalia, acidosis tubular renal y algunos pacientes presentan síntomas musculares como hipotonía leve, retraso motor, entre otros³¹. En el laboratorio destaca la elevación de enzimas hepáticas, con cetosis de ayuno severa, con triglicéridos, CK y ácido úrico normal¹⁴.

La EDG IXb es autosómica recesiva, afecta a la subunidad β codificada por el gen PHKB en el cromosoma 16q12.1. Se caracteriza por hepatomegalia, talla baja. Los síntomas musculares son leves o ausentes, pudiendo haber debilidad muscular e hipotonía. Clínicamente puede ser asintomática o presentarse con hipoglicemia leve durante el ayuno prolongado.

El diagnóstico de la glucogenosis IX se puede hacer con biopsia hepática o muscular, en las que se mide la actividad enzimática. Actualmente se confirma con el estudio genético, que identifica las mutaciones y dife-

rencia las distintas EDG²⁶. El tratamiento busca evitar las hipoglicemias por ayuno, fraccionando la alimentación y administrando almidón crudo; esto puede requerir alimentación nocturna por SNG, principalmente en lactantes. No hay un tratamiento específico para el compromiso muscular. El seguimiento es similar a EDG tipo VI. En la tabla 2 se resumen las características clínicas y de laboratorio de las EDG de compromiso hepático.

Diagnóstico genético y mutaciones en EDG

Actualmente, el estudio genético ha mejorado sustancialmente el conocimiento sobre las distintas formas de glucogenosis, mejorando la capacidad de manejo a largo plazo. Desgraciadamente, debido a su alto costo una proporción significativa de nuestros pacientes no llegan a contar con esta información. Históricamente el diagnóstico se ha hecho en base a los síntomas clínicos, estudios bioquímicos y biopsia hepática. Cada EDG tiene una clínica y bioquímica particular, pero no patognomónica, lo que permite una aproximación diagnóstica, pero también puede llevar a confusión³². La glucogenosis tipo I es fácilmente confundible con la III, VI y la IX, a su vez la IX puede ser indistinguible de la I, III o VI. Hay que recordar que además existen subtipos dentro de cada tipo de EDG y esto dificulta más aún la precisión diagnóstica. En conclusión, hoy se considera que el diagnóstico guiado sólo por elementos clínicos y bioquímicos es insuficiente y que el estudio genético es mandatorio. Un error diagnóstico implica que el tratamiento es inadecuado, este lleva al mal control metabólico, y esto favorecerá la aparición de complicaciones a corto y largo plazo. Hoy día, son las técnicas genéticas las que identifican mutaciones específicas y han permitido diferenciar subtipos en la mayoría de las glucogenosis. Esto, ha hecho más evidente las dificultades que presenta medir actividades enzimáticas, la fosforilasa, fosforilasa quinasa, glucosa 6-fosfatasa y transferasa son enzimas difíciles de medir, que obligan a trabajar con laboratorios experimentados³³. Adicionalmente, la medición se realiza en una biopsia, que tanto si se trata de músculo como hígado, implican procedimientos invasivos con riesgos asociados. En la actualidad no se recomienda la biopsia para diagnóstico, reservándola para otros objetivos, como por ejemplo evaluar el grado de fibrosis hepática que presenta el paciente³⁴.

En la década de los 90 se adquirió la capacidad de hacer secuenciación de genes en una muestra de sangre, lo que permitió identificar las mutaciones, describir el tipo y subtipo de la EDG, permitiendo un diagnóstico preciso y facilitando el manejo y control metabólico⁸. Recientemente, el desarrollo de la se-

Tabla 2. Características clínicas y laboratorio de EDG (Enfermedades por Depósito de Glucógeno) de compromiso hepático^{10,26,33}

	I	III	IV	VI	IX
Hipoglicemia	Severa	Sí	Tardía	Sí	Sí
Hepatomegalia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Triglicéridos	Muy elevados	Elevados	Sí	Elevados	Elevados
Colesterol	Elevado	Elevado	Sí	Elevado	Elevado
Ácido úrico	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Láctico ayuno	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Cetosis de ayuno	Normal	Elevado	Normal	Elevado	Elevado
Transaminasas	Elevadas	Elevadas	Elevadas	Elevadas	Elevadas
Miocardopatía	No	Sí	Sí	No	No
Miopatía	No	Sí	Sí	No	IXb-c leve
CK total	Normal	Elevada	Normal/Elevada	Normal	Normal
Talla baja	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Predisposición a Ell	Sí	No	No	No	No
Neutropenia	Ib	No	No	No	No
Compromiso renal	Sí	No	No	No	IXc raro

CK: creatin kinasa. Ell: enfermedad inflamatoria intestinal.

cuenciación de nueva generación o “next generation sequencing” ha permitido disminuir el costo de estos estudios, transformándolos en la opción más apropiada para diagnosticar defectos de alta heterogeneidad genética, como los existentes en las EDG³⁵.

El estudio de las mutaciones en EDG ha cambiado sustancialmente el conocimiento en esta área y representa un campo relevante de investigación futura que busca mejorar las opciones de tratamiento de estas condiciones. En la EDG tipo I, en 80% de los pacientes el defecto está en el gen G6PC y el 20% en SLC37A4, ubicados en los cromosomas 17q21.31 y 11q23.3 respectivamente. Para cada uno de estos genes se han descrito más de 100 variantes patogénicas, con una marcada heterogeneidad genética por etnias. Las variantes patogénicas más frecuentes para G6PC son: c.247C>T (35% europeos y 93 a 100% de judíos), c.379_380dupTA (50% hispanos), c.648G>T (88% japoneses y 36% chinos), c.248G>A (38% chinos). Las más frecuentes para SLC37A4 son c.10115G>T (15% europeos, 29% alemanes) y c.352T>C (50% japoneses)³⁶. En la EDG tipo III el defecto está en el gen AGL localizado en el cromosoma 1p21, consta de 35 exones y se han descrito más de 100 mutaciones en este gen, especialmente en poblaciones del norte de Europa y de Egipto, así como en hispanos y asiáticos. Un estudio realizado en Colombia (2018), incluyó 10 pacientes con EDG III. Su estudio genético reveló la

mutación p.Arg910X en dos pacientes, la mutación p-Glu1072AspfsX36 en uno y otro resultó heterocigoto compuesto en las mutaciones descritas. En otro estudio, en tres pacientes se detectó delección de los exones 4,5 y 6 del gen AGL y en otros tres no se encontraron mutaciones en las regiones amplificadas²². En la EDG tipo VI el gen afectado es el PYGL ubicado en el cromosoma 14q21-22, compuesto por 20 exones codificantes. Se han reportado alrededor de 30 variantes patogénicas para este gen, la mayoría de ellas variantes sin sentido que afectan la activación o unión del sustrato. No se ha descrito ninguna variante patogénica común en la población general³⁷. El estudio genético para la EDG IX es complejo debido a la participación de múltiples genes grandes. Se han identificado variantes patogénicas principalmente para el gen PHKA2, PHKB y PHKG2; el primero está compuesto por 33 exones y se han notificado alrededor de 100 variantes patogénicas, la mayoría son variantes “missense” o “nonsense” y pequeñas delecciones. El PHKG2 contiene 10 exones y se han informado cerca de 30 variantes patogénicas. El PHKB es un gen grande, con 31 exones, y se han informado alrededor de 20 variantes patogénicas. Más recientemente, se han identificado siete variantes patogénicas para PHKA1³⁸.

En nuestro país, no hay estudios de las mutaciones presentes en la población chilena con EDG de compromiso hepático, por lo que se desconocen sus caracterís-

tics clínicas, bioquímicas, genéticas y complicaciones a largo plazo. El estudio genético es posible de realizar en Chile, pero hasta ahora se envían a procesar a laboratorios extranjeros. El estudio no es financiado por el sistema público de salud, haciendo que este costo deba ser asumido por el paciente y su familia. Mejorar esta

situación es el mayor desafío a quienes trabajamos con estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Cornejo V, Raimann B. Glucogenosis tipo I y III. *Rev Chil Nutr.* 2006;33:135-41.
2. Applegarth D, Toone J, Lowry R. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10-e10.
3. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2541-53.
4. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol.* 2011;35:183-96.
5. Chou J, Jun H, Mansfield B. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:511-19.
6. Parikh N, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I (Von Gierke Disease). *StatPearls Publishing*; 2018.
7. Rake J, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161:S20-34.
8. Kishnani P, Austin S, Abdenur J, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16:e1.
9. Matern D, Seydewitz H, Bali D, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10-9.
10. Weinstein D, Steuerwald U, De Souza C, et al. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:247-65.
11. Chou J, Jun H, Mansfield B. Glycogen storage disease type I and G6Pase-β deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:676-88.
12. Hijazi G, Pai N, Nagy L, et al. Use of waxy maize heat modified starch in the treatment of children between 2 and 5 years with glycogen storage disease type I: A retrospective study. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;21:100536.
13. Ross K, Brown L, Corrado M, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 2016;26:85-90.
14. Kanungo S, Wells K, Tribett T, et al. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6:474.
15. Kishnani P, Sun B, Koeberl D. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet.* 2019;28:31-41.
16. Lawrence N, Chengsupanimit T, Brown L, et al. Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:52-4.
17. Li A, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35:45-51.
18. Sentner C, Hoogveen I, Weinstein D, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:697-704.
19. Dagli AI, Zori RT, McCune H, et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S103-6.
20. Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(2):115-20.
21. Dagli A, Zori R, McCune H, et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:S103-6.
22. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda M, et al. Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular. *Biomédica* 2018;38:30-42.
23. Magoulas P, El-Hattab A. Glycogen Storage Disease Type IV. *GeneReviews.* 2013. Actualización 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>
24. Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci.* 2018;14:237-47.
25. Beauchamp N, Taybert J, Champion M, et al. High frequency of missense mutations in glycogen storage disease type VI. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:722-34.
26. Kishnani P, Goldstein J, Austin S, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med [Internet].* 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0364-2>
27. Albash B, Imtiaz F, Al-Zaidan H, al. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease: report of three cases and review of literature. *Eur J Pediatr.* 2014;173:647-53.
28. Kim J, Kim J, Lee B, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of Glycogen Storage Type IX in a Child with Asymptomatic Hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18:138-43.
29. Zhang J, Yuan Y, Ma M, et al. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. *Gee.* 2017;627:149-56.
30. Bali D, Goldstein J, Fredrickson K, et al. Clinical and Molecular Variability in Patients with PHKA2 Variants and Liver Phosphorylase b Kinase Deficiency. *JIMD Rep.* 2017;37:63-72.
31. Beauchamp N, Dalton A, Ramaswami U, et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2007;92:88-99.
32. Ellingwood S, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol.* 2018;238:R131-41.
33. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr.* 2015;4:240-8.
34. Wolfsdorf J, Weinstein D. Glycogen Storage Diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:95-102.

35. Jones M, Bhide S, Chin E, et al. Targeted polymerase chain reaction-based enrichment and next generation sequencing for diagnostic testing of congenital disorders of glycosylation. *Genet Med.* 2011;13:921-32.
36. Bali D, Chen Y-T, Austin S, et al. Glycogen Storage Disease Type I. *GeneReviews.* 2016. Actualización 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>
37. Labrador E, Weinstein D. Glycogen Storage Disease Type VI. *GeneReviews.* 2009. Actualización 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/>
38. Herbert M, Goldstein J, Rehder C, et al. Phosphorylase Kinase Deficiency. *GeneReviews.* 2011. Actualización 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>

Uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil: revisión sistemática

Use of Tanner stages to estimate chronological age in alleged child pornography cases: a systematic review

Gonzalo Oliván-Gonzalvo^a, Paula Liliana Sánchez-Quiroz^b, Alejandro Carlos de la Parte-Serna^c

^aInstituto Aragonés de Servicios Sociales. Gobierno de Aragón, Zaragoza, España.

^bAlumno de la carrera de Odontología, Facultad de Odontología. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^cFacultad de Ciencias de la Salud y del Deporte. Universidad de Zaragoza, Huesca, España.

Recibido: 6 de octubre de 2020; Aceptado: 14 de marzo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica de la víctima a partir de imágenes en supuestos casos de pornografía infantil ha sido objeto de discusión y de opiniones contrapuestas durante tiempo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este método es ineficaz cuando la presunta víctima, para ambos sexos, muestra una maduración sexual en las etapas 3-5 de Tanner. En las etapas 1-2 puede ser útil para testificar que la víctima es menor de 18 años.

Resumen

En las dos últimas décadas se ha producido un crecimiento exponencial de la distribución y disponibilidad de material pornográfico infantil en Internet y las redes sociales. La comunidad médica está involucrada con la asistencia a las autoridades investigadoras en relación con la estimación de la edad y la madurez sexual de las presuntas víctimas. **Objetivo:** Determinar la eficacia del uso de las etapas de Tanner como método para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil basada en la evidencia publicada. **Material y Método:** Estudio de revisión sistemática en las bases de datos PubMed y Scopus siguiendo directrices PRISMA. Se identificaron los artículos que describen el resultado del uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil. Para el cribado se consideraron los escritos en inglés o español publicados desde el 1 de enero de 2000 hasta el 30 de abril de 2020. De los artículos finalmente incluidos se extrajeron los siguientes datos: tipo de estudio; material y métodos utilizados; ítems de Tanner examinados; características de los evaluadores; resultados; edad cronológica estimada versus la edad real; variaciones dependientes del observador (sesgo); conclusiones. **Resultados:** Se incluyeron siete estudios. Tres eran revisiones de la literatura y cuatro estudios de casos con testimonio de expertos y sesgo de los

Palabras clave:

Pornografía Infantil;
Imágenes de Abuso Sexual Infantil;
Etapas de Tanner;
Testimonio Médico Pericial;
Estimación de la Edad

Correspondencia:
Gonzalo Oliván-Gonzalvo
golivang@gmail.com

observadores. Este método es ineficaz cuando la presunta víctima, para ambos sexos, muestra una maduración sexual en las etapas 3-5 de Tanner. En las etapas 1-2 puede ser útil para testificar que la víctima es menor de 18 años, pero no para determinar su edad cronológica. **Conclusión:** La evidencia científica desaconseja el uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica de la víctima a partir de imágenes en supuestos casos de pornografía infantil. Los pediatras, y otros profesionales de la medicina, deben evitar emitir un testimonio que no tenga una base científica.

Abstract

The last two decades have seen an exponential growth in the distribution and availability of child pornographic material on the Internet and social networks. The medical community is involved in assisting the investigating authorities in relation to estimating the age and sexual maturity of the alleged victims. **Objective:** To determine the efficacy of using Tanner stages as a method for estimating chronological age in alleged child pornography cases based on published evidence. **Material and Method:** Systematic review study in PubMed and Scopus databases following PRISMA guidelines. Articles describing the outcome of using Tanner stages to estimate chronological age in alleged child pornography cases were identified. For screening, those written in English or Spanish published from January 1, 2000, to April 30, 2020, were considered. The following data were extracted from the articles included: type of study; material and methods used; Tanner items examined; evaluators' characteristics; results; estimated chronological age versus real age; observer-dependent variations (bias); and conclusions. **Results:** Seven studies were included. Three were literature reviews and four were case studies with expert testimony and observer bias. This method is ineffective when the alleged victim, in both sexes, shows sexual maturation in Tanner stages 3-5. In stages 1-2, it may be useful to state that the victim is under 18 years old, but not to determine their chronological age. **Conclusion:** Scientific evidence discourages the use of Tanner stages to estimate the chronological age of the victim from images in alleged child pornography cases. Pediatricians, and other medical professionals, should avoid making a testimony that is not scientifically based.

Keywords:

Child Pornography;
Child Sexual Abuse
Images;
Tanner Stages;
Medical Expert
Testimony;
Age Estimation

Introducción

En virtud del Derecho de la Unión Europea, la Directiva 2011/93/UE¹ es el principal instrumento legal regulador de la pornografía infantil. La pornografía infantil se define como^{1,2} “todo material que represente de manera visual a un niño participando en una conducta sexualmente explícita real o simulada; toda representación de los órganos sexuales de un niño con fines principalmente sexuales; todo material que represente de forma visual a una persona que parezca ser un niño participando en una conducta sexualmente explícita real o simulada o cualquier representación de los órganos sexuales de una persona que parezca ser un niño, con fines principalmente sexuales; o imágenes realistas de un menor participando en una conducta sexualmente explícita o imágenes realistas de los órganos sexuales de un niño, con fines principalmente sexuales”. El artículo 1 de la Convención sobre los Derechos del Niño³ y la Decisión Marco 2004/68/JAI⁴ del Consejo de Europa sobre la lucha contra la explotación sexual de los niños y la pornografía infantil, definen conjuntamente a un “niño” como cualquier persona menor de 18 años. El artículo 5 de la Directiva 2011/93/UE¹ obliga a los Estados miembros de la Unión Europea a

adoptar todas las medidas necesarias para garantizar la punibilidad de la producción, adquisición, posesión, distribución, difusión, transmisión, ofrecimiento, suministro o puesta a disposición de pornografía infantil de forma dolosa, así como el acceso a sabiendas a este tipo de contenidos.

En las dos últimas décadas se ha producido un crecimiento exponencial de la distribución y disponibilidad de material pornográfico infantil en Internet y las redes sociales, convirtiéndose en un negocio multimillonario⁵⁻⁸. En la actualidad, la pandemia de la Covid-19 ha provocado un dramático incremento del problema⁹⁻¹⁴. Sirva como ejemplo que, en marzo del año 2020, en pleno confinamiento por la pandemia de la Covid-19, el Centro Nacional para Niños Desaparecidos y Explotados (NCMEC, por sus siglas en inglés), con base en EE.UU., recibió más de dos millones de notificaciones de contenidos de pornografía infantil, más del doble de los que se reportaron el mismo mes del año 2019. El NCMEC informa que el 20% de la pornografía en Internet involucra a niños y estima que el 58% de los niños utilizados son prepúberes y el 6% lactantes, y que 1 de cada 5 niñas y 1 de cada 10 niños serán víctimas antes de llegar a la edad de 18 años. El NCMEC cuenta con un servicio llamado CyberTipline

a través del cual los proveedores de servicios electrónicos y las empresas tecnológicas con base en EE.UU. (Microsoft, Facebook, Twitter, Google y TikTok, entre otras) tienen que reportar por ley si detectan contenidos de abusos contra menores en cualquier parte del mundo donde operan¹⁵.

La comunidad médica está involucrada con la evaluación y el tratamiento de las personas que han sido víctimas en la producción de pornografía infantil, y con la asistencia a las autoridades investigadoras, particularmente en relación con la estimación de la edad y la madurez sexual de las presuntas víctimas. Técnicamente, la dificultad radica en verificar si el material (fotografías, videos) es pedo-pornográfico, es decir, si los sujetos representados son menores de 18 años. Por lo tanto, a menudo sucede que los jueces, magistrados o la policía llaman a especialistas como patólogos forenses, pediatras, ginecólogos o antropólogos forenses como asesores expertos para estimar la edad cronológica de los sujetos, lo que puede tener un papel crucial para determinar si existe o no un delito de pornografía infantil. Además, una estimación precisa de la edad podría ser de vital importancia para la identificación de la víctima representada en las imágenes y para establecer los intervalos de tiempo durante los cuales tuvo lugar el abuso¹⁶⁻¹⁸.

El método convencional utilizado para la estimación de la edad a través de imágenes de las personas se basa en la evaluación de las etapas de Tanner. Las etapas de Tanner valoran la maduración sexual a través de los cambios físicos que se observan en genitales, mamas y vello púbico a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Su objetivo es estimar el desarrollo o la edad fisiológica en individuos de edad conocida que se someten a un examen físico^{19,20}. Las etapas de Tanner se han usado en la estimación de la edad cronológica en varios contextos de la medicina forense, tales como: procedimiento penal, casos de adopción, trata de personas, menores no acompañados solicitantes de asilo, trabajadoras sexuales y pornografía infantil^{18,21-24}. En concreto, su uso para estimar la edad cronológica de la víctima a partir de imágenes en supuestos casos de pornografía infantil ha sido discutido durante tiempo porque no se habían encontrado evidencias científicas que lo sustentaran^{18,24}. El objetivo de esta investigación es realizar una revisión sistemática sobre la eficacia del uso de las etapas de Tanner como método para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil.

Material y Método

Estudio de revisión sistemática en las bases de datos PubMed y Scopus siguiendo las directrices PRIS-

MA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*)²⁵. En la base de datos PubMed, la búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos y subtítulos MeSH (*Medical Subject Heading/subheadings*): Child Abuse, Sexual/legislation and jurisprudence; Erotica/legislation and jurisprudence; Forensic Medicine; Adolescent; Puberty; Internet. Para la identificación de artículos se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda: (“Child Abuse, Sexual/legislation and jurisprudence”[Mesh] AND “Erotica/legislation and jurisprudence”[Mesh]); (“Erotica”[Mesh] AND “Forensic Medicine”[Mesh] AND “Adolescent”[Mesh]); (“Child Abuse, Sexual” [Mesh] AND “Internet”[Mesh] AND “Puberty” [Mesh]).

En la base de datos Scopus, la búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos de búsqueda: Child sexual abuse; Pornography; Erotica; Forensic medicine; Tanner staging; Adolescent; Puberty; Internet. Para la identificación de artículos se realizaron las siguientes estrategias de búsqueda: (“Child sexual abuse” AND Erotica); (Erotica AND “Forensic medicine” AND Adolescent); (Pornography AND Puberty); (“Child sexual abuse” AND Internet AND Puberty); (“Tanner staging” AND Pornography).

Para realizar el cribado se consideraron los artículos escritos en inglés o español publicados desde el 1 de enero de 2000 hasta el 30 de abril de 2020.

Tras la identificación y cribado de los estudios objeto de esta investigación, la elegibilidad y la inclusión de los mismos fue realizada por dos de los investigadores del equipo, excluyendo tras su lectura aquellos artículos que estuvieran duplicados o que no trataban concretamente el objetivo de este trabajo consistente en determinar la eficacia del uso de las etapas de Tanner como método para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil.

De los artículos finalmente incluidos se extrajeron los siguientes datos: tipo de estudio; material y métodos utilizados; ítems de Tanner examinados; características de los evaluadores; resultados; edad cronológica estimada versus la edad real; variaciones dependientes del observador (sesgo); conclusiones.

Resultados

La figura 1 muestra el diagrama de flujo del proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios buscados en las bases de datos PubMed y Scopus. Se identificaron 88 artículos (36 en PubMed y 52 en Scopus). Tras el cribado fueron elegibles 54 artículos (28 en PubMed y 26 en Scopus), de los cuales se excluyeron 10 por estar duplicados y 38 por no

tratar concretamente el objetivo de la investigación. Finalmente, 6 artículos fueron incluidos para realizar el estudio.

De los seis artículos, tres eran estudio de casos con testimonio de expertos y sesgo de los observadores²⁶⁻²⁸. Los otros tres eran revisiones de la literatura²⁹⁻³¹, uno de los cuales³⁰ aportaba, además, datos de un estudio de casos con testimonio de expertos y sesgo de los observadores realizado previamente por el autor y colaboradores³², que se incluyó para el estudio de revisión.

En la tabla 1 se muestra la información obtenida de los datos extraídos de los estudios de revisión de la literatura²⁹⁻³¹.

Los resultados del estudio de Stathopulu et al²⁹ indicaron que, si una niña del sudeste asiático en las imágenes de Internet no muestra la yema inicial de la mama, hay un 97,5% de probabilidad de que sea menor de 13,7 años. Estiman que la desnutrición crónica grave en la edad preescolar es un factor causante de retraso en el desarrollo puberal.

Los resultados del estudio de Berkowitz³⁰ indicaron que los hombres del sudeste asiático en la etapa 3 de Tanner de vello púbico, en el 97,7% de los casos son menores de 18 años. Enfatiza que existe una gran variabilidad en la maduración sexual, y por tanto en la asignación de una edad cronológica, debido a factores como la raza, etnia, estado socioeconómico, nutrición materna durante el embarazo, nutrición durante la infancia y presencia de obesidad.

Los resultados del estudio de Cooper³¹ indicaron que la prepubescencia en niñas y niños tiene una correlación confiable con una edad menor de 12 años. Estima que las edades que se correlacionaron con las etapas originales de Tanner fueron mucho mayores que las que se observan en la actualidad. Técnicamente, señala que el uso de las etapas de Tanner utilizando fotografías que pudieron haber sido modificadas en luz o color, o imágenes en movimiento, aumenta la posibilidad de inexactitud en la estimación de la edad de las víctimas.

En la tabla 2 se muestra la información obtenida de los datos extraídos de los estudios de casos con testimonio de expertos y sesgo de los observadores^{26-28,32}.

Los resultados del estudio de Berkowitz et al³² mostraron que hubo un alto grado de acuerdo entre los evaluadores en la estimación de una edad cronológica de entre más/menos 1-2 años, para ambos sexos, en fotografías sexualmente explícitas, pero no lo hubo para estimar la edad exacta. Observaron un mayor grado de acuerdo en la estimación de la edad cronológica de los varones.

Los resultados del estudio de Cattaneo et al²⁶ mostraron que los patólogos forenses fueron los profesionales que mejor identificaron la edad real de las muje-

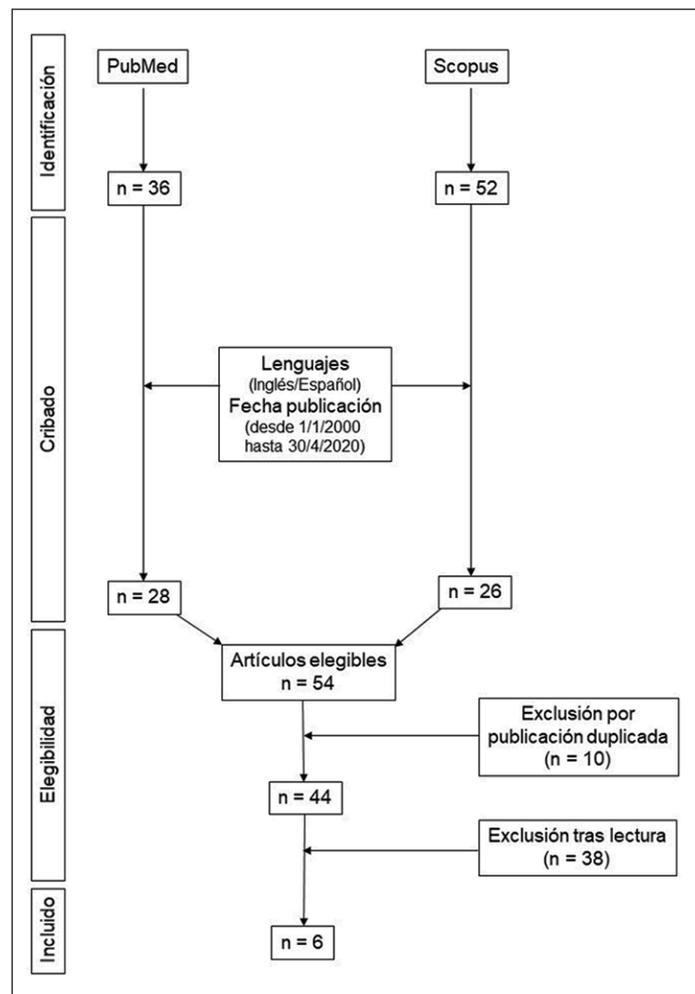


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de los estudios.

res, mientras que los pediatras arrojaron las cifras más bajas de identificación. De cualquier forma, el conjunto de los resultados mostró la falta de confiabilidad de las etapas de Tanner para verificar la edad cronológica de las mujeres en la etapa postpuberal fotografiadas en material pornográfico.

Los resultados del estudio de Rosenbloom et al²⁷ mostraron una escasa concordancia en la evaluación del estadio mamario entre los examinadores, y observaron que un examinador podría estimar una edad cronológica inferior a los 18 años en más de la cuarta parte de las imágenes de mujeres adultas.

Los resultados del estudio de Rosenbloom²⁸ mostraron que el testimonio de médicos expertos en desarrollo puberal puede considerar, en más de dos tercios de los casos, que las imágenes de mujeres adultas seleccionadas por su apariencia juvenil tienen menos de 18 años.

Tabla 1. Estudios de revisión de la literatura

Fuente	a) Material y métodos b) Ítems de Tanner examinados	Resultados y consideraciones
Stathopulu et al. ²⁹	a) Búsqueda en la base de datos Medline desde 1987 de estudios sobre la pubertad en niñas de los siguientes países y poblaciones étnicas del sudeste asiático: Camboya, Laos, Tailandia, Filipinas, Sri Lanka, India, Hong-Kong, Singapur, Fiji y China b) Desarrollo mamario	El 97,5% de las niñas del sudeste asiático estarán en la etapa 2 de Tanner a la edad de 13,7 años El 10% de las niñas chinas alcanzarán la etapa 2 antes de los 8 años Se estima que la desnutrición crónica, lo suficientemente grave como para causar retraso en el crecimiento en los años preescolares, probablemente causa un retraso en el desarrollo puberal de aproximadamente 1,5 años
Berkowitz ³⁰	a) Búsqueda manual b) Todos los ítems de Tanner en mujeres y hombres	En el 97,7% de los casos, los hombres del sudeste asiático en la etapa 3 de Tanner de vello púbico son menores de 18 años Asignar una edad a un individuo depende de la información sobre la edad del desarrollo puberal en la población de ese individuo o grupo racial o étnico En la evaluación de la edad cronológica deben considerarse factores como el estado socioeconómico, la nutrición materna durante el embarazo y la nutrición durante la infancia Un desarrollo mamario más temprano que puede estar relacionado con la obesidad infantil, lo que conduciría a una sobreestimación de la edad cronológica
Cooper ³¹	a) Búsqueda manual b) Todos los ítems de Tanner en mujeres y hombres	Si no hay evidencia de vello púbico o desarrollo de las mamas (pre-pubescencia) hay una correlación confiable con una edad menor de 12 años en las niñas estadounidenses de los grupos étnicos blancos no hispanos, negro no hispano y mexicanoamericano. Esta determinación de la edad también se aplica a los niños que no tienen evidencia de desarrollo puberal. Esto también es generalmente cierto para casi todos los demás niños extranjeros, incluidos los niños asiáticos Las edades que se correlacionaron con las etapas originales de Tanner fueron mucho mayores que las observadas actualmente

Discusión

El uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica de la víctima a partir de imágenes en supuestos casos de pornografía infantil es controvertido. Se ha enfatizado que existe una gran variabilidad poblacional e interindividual en la maduración sexual debido a la biología individual (genética, raza, etnia), nivel socioeconómico (países en desarrollo vs industrializados, población rural vs urbana), factores ambientales (alimentación, ubicación geográfica, luminosidad, exposición a productos químicos disruptores endocrinos, etc.) y factores patológicos (obesidad, malnutrición crónica, pubertad precoz, infecciones, estrés físico, etc.). Por otra parte, uno de los ítems de la escala de Tanner, el vello púbico, tiene una gran variabilidad según la raza o la etnia, como es el caso de las mujeres chinas que habitualmente presentan menos vello púbico. También es conocido que el desarrollo sexual en niños y niñas se inicia a una edad cada vez más temprana respecto a cuando se confeccionó esta escala, hace cinco décadas, algo que ha sido atribuido

a las mejoras en las condiciones de vida, especialmente en lo referente a nutrición y salud. Técnicamente, una limitación importante sería la dificultad en comparar la estadificación fotográfica en imágenes bidimensionales con un examen médico completo, que incluyese inspección y palpación. Además, pueden modificarse marcadores específicos en las imágenes como por ejemplo si el vello púbico estuviera afeitado^{18,23,24,26,29-31}.

El propio Tanner³³, en 1998, publicó una carta al editor de la revista *Pediatrics* indicando que en casos de presunta pornografía infantil, el uso de videos y fotografías de la víctima para estimar la edad cronológica probable, y no para estadificar la maduración sexual (etapa de Tanner), no tiene validez puesto que no existen ecuaciones que estimen la edad desde la etapa, e incluso si lo hicieran, el grado de falta de confiabilidad en la estadificación, la variable independiente, introduciría grandes errores en la estimación de la edad, la variable dependiente. Además, la falta de fiabilidad de la clasificación por etapas se incrementa en un grado desconocido por la estadificación realizada de manera incorrecta, es decir, no en un examen clínico sino a

Tabla 2. Estudio de casos con testimonio de expertos y sesgo de los observadores

Fuente	a) Material y métodos b) Ítems de Tanner examinados c) Evaluadores	Edad cronológica estimada versus edad real Sesgo de los observadores
Berkowitz et al. ³²	a) 33 fotografías sexualmente explícitas confiscadas (algunas en color y otras en blanco y negro) que involucraban a 44 niños y adolescentes de ambos sexos desnudos b) Todos los ítems de Tanner en mujeres y hombres. c) 3 pediatras (2 con experiencia en medicina del adolescente)	En el 20%, los 3 evaluadores estimaron exactamente la misma edad cronológica, con un mayor grado de acuerdo en los hombres En el 76%, los 3 evaluadores estimaron una edad cronológica dentro de los 2 años, con un mayor grado de acuerdo en los hombres En el 72%, los 2 evaluadores con experiencia en medicina del adolescente estimaron una edad cronológica dentro de 1 año en las mujeres
Cattaneo et al. ²⁶	a) 11 imágenes de 11 mujeres de edad adulta, tomadas de sitios Web pornográficos autorizados oficiales b) Desarrollo mamario y vello púbico c) Italia (n = 28): 15 médicos especialistas con experiencia (5 patólogos forenses, 5 pediatras, 5 ginecólogos) y 13 especialistas no médicos legos (grupo control) c) Alemania (n = 23): 10 médicos especialistas con experiencia (5 patólogos forenses, 3 pediatras, 2 ginecólogos) y 13 especialistas no médicos legos (grupo control)	Estiman una edad cronológica inferior a 18 años: - Patólogos forenses: Italia 31% - Alemania 49% - Pediatras: Italia 73% - Alemania 95% - Ginecólogos: Italia 69% - Alemania 91% - Legos: Italia 50% - Alemania 76%
Rosenbloom et al. ²⁷	a) 547 imágenes de 547 mujeres de edad adulta, tomadas de la revista Playboy b) Desarrollo mamario (E4 o E5) c) 4 endocrinólogos pediátricos expertos en desarrollo puberal	Hubo concordancia en la estimación del estadio mamario: - En 4 examinadores: 3,1% de las imágenes - En 3 examinadores: 6,6% de las imágenes - En 2 examinadores: 7,1% de las imágenes El 26,5% de las imágenes podrían haber sido consideradas por un solo examinador en la etapa 4 de Tanner y estimar una edad cronológica inferior a 18 años
Rosenbloom ²⁸	a) 10 imágenes de 10 mujeres de edad adulta, tomadas de sitios pornográficos legítimos de Internet que promocionan imágenes juveniles b) Desarrollo mamario y vello púbico c) 16 endocrinólogos pediátricos expertos en desarrollo puberal	De las 160 estimaciones de la edad cronológica, en el 69% se consideró que las imágenes representaban a mujeres con una edad inferior a 18 años

través de imágenes no estandarizadas y, por lo tanto, inadecuadas. Por ello, advierte a los pediatras y otros médicos que se abstengan de dar testimonio “experto” en cuanto a la edad cronológica basada en la estadificación de Tanner, que fue diseñada para estimar el desarrollo o la edad fisiológica con fines médicos, educativos y deportivos, en otras palabras, identificar maduración temprana y tardía. Subraya que el método es apropiado para esto, siempre que se conozca la edad cronológica. Concluye que no está diseñado para estimar la edad cronológica y, por lo tanto, no se usa adecuadamente para este propósito.

Sin embargo, en respuesta a esta advertencia, Kutz³⁴ indicó que no se debía concluir que el uso de las etapas de Tanner no fuera útil en casos de pornografía infantil. De acuerdo con la legislación respecto a la pornografía

infantil, la víctima solo necesita tener la apariencia de un menor, definido como aquel individuo con menos de 18 años de edad. Al evaluar que una persona tiene la apariencia de un niño, es razonable utilizar una evaluación de la apariencia general de la persona, así como la etapa de Tanner en las mamas, los genitales y el vello púbico. Advierte que es preciso ser muy conservador con respecto a hacer declaraciones sobre individuos que parecen estar en la etapa 3 de Tanner o superior, y reconoce la dificultad de distinguir entre las etapas 3 y 5 de las mamas en fotos pornográficas. También entiende que la estadificación de Tanner no sea aplicable a poblaciones no evaluadas y descritas por Tanner.

A todas estas evidencias científicas y críticas técnicas expuestas previamente, hay que añadir las conclusiones de los estudios revisados.

El estudio de Stathopulu et al²⁹ concluyó que los pediatras podrían dar una opinión experta relativamente precisa solo en casos de niñas prepúberes involucradas en el turismo sexual. En los casos de niñas en la pubertad temprana no se puede dar una opinión precisa y se requieren estudios detallados en los países afectados.

El estudio de Berkowitz³⁰ concluyó que en algunos casos la evaluación podría ser sencilla porque los individuos son obviamente niños prepúberes, mientras que evaluar la edad de las personas peri o puberales resultaría más difícil. Asignar una edad a un individuo dependería de la información sobre la edad del desarrollo puberal en la población de ese individuo o grupo racial o étnico, y las etapas de Tanner permitirían al clínico dar una opinión sobre el grado de maduración sexual y ofrecer una aproximación de la edad del niño.

El estudio de Cooper³¹ concluyó que las edades que se correlacionaron con las etapas originales de Tanner fueron mucho mayores que las observadas actualmente. En consecuencia, es imperativo que se evite el término “etapa de Tanner” si se está testificando sobre pornografía infantil o si se está produciendo un documento para el tribunal. De acuerdo con esta práctica, el término más genérico “Clasificación de madurez sexual” también debería convertirse en una designación normal en el análisis de pornografía infantil y las evaluaciones médicas de abuso sexual infantil para que haya coherencia terminológica en la evaluación de todas las formas de abuso sexual infantil.

El estudio de Berkowitz et al³² concluyó que para la estimación de una misma edad cronológica existió una escasa concordancia entre los examinadores, la cual casi se cuadruplicó al estimar una edad cronológica de más/menos 2 años.

El estudio de Cattaneo et al²⁶ subraya las dificultades y las principales incertidumbres de la evaluación de la edad cronológica mediante la observación visual del material fotográfico, especialmente cuando los sujetos han alcanzado la etapa de maduración sexual y, por lo tanto, para verificar si el individuo es mayor o menor de 18 años. Los autores enfatizan en la necesidad tanto de buscar un enfoque alternativo como de aplicar extrema precaución en la evaluación judicial. Concluyen que es casi imposible decir que los adultos que parecen subadultos son adultos, lo que obviamente puede aplicarse a todos aquellos subadultos que parecen ser sexualmente maduros. Por ello, los expertos forenses y médicos deberían evitar ese comportamiento no científico que pudiera tener consecuencias drásticas en un tribunal de justicia.

El estudio de Rosenbloom et al²⁷ muestra que un número sustancial de mujeres adultas tiene un desarrollo mamario persistente en la etapa 4. Destacan que esta observación, y la frecuente dificultad para distinguir la etapa 4 de la 5, incluso por especialistas en de-

sarrollo puberal, especialmente en imágenes no clínicas, hace que el testimonio basado en esta distinción sea inválido. Los autores destacan que, sin relevancia clínica para distinguir estas etapas avanzadas del desarrollo mamario, ambas deben considerarse indicativas de maduración completa. Concluyen que la experiencia clínica no respalda la noción del testimonio forense en presuntos casos de pornografía infantil que comúnmente afirma que el desarrollo mamario en la etapa 4 de Tanner, caracterizado por un montículo secundario de la areola que se borra en la etapa 5, es evidencia de una edad inferior a los 18 años. Por ello, el testimonio judicial basado en esta prueba de madurez es inapropiado y no debería permitirse.

El estudio de Rosenbloom²⁸ confirma que el testimonio de médicos expertos en desarrollo puberal puede considerar que las imágenes de mujeres adultas seleccionadas por su apariencia juvenil tienen menos de 18 años en más de dos tercios de los casos. Los autores concluyen que los tribunales de justicia deben evitar un testimonio que no tiene una base científica.

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que informa sobre la eficacia del uso de las etapas de Tanner como método para estimar la edad cronológica en presuntos casos de pornografía infantil. Una limitación de esta revisión sería la escasez y heterogeneidad de los estudios incluidos. Uno de los motivos fue limitar la búsqueda a los idiomas inglés y español, pues tenemos constancia que existen tres estudios de casos con testimonio de expertos escritos en polaco³⁵⁻³⁷.

Conclusión

Con base en los datos disponibles, concluimos que la evidencia científica desaconseja el uso de las etapas de Tanner para estimar la edad cronológica de la víctima a partir de imágenes en supuestos casos de pornografía infantil. Este método es ineficaz cuando la presunta víctima, para ambos sexos, muestra una maduración sexual en las etapas 3-5 de Tanner. Cuando la presunta víctima está en las etapas de Tanner 1 (prepúber) o 2 (mujeres: botón mamario y pequeña cantidad de vello largo y aterciopelado en los labios mayores; hombres: pene pequeño, de 3 cm. o menos, y pequeña cantidad de vello largo y aterciopelado en la base del pene y el escroto), puede ser útil para testificar que es menor de 18 años, pero no para determinar su edad cronológica. Los pediatras, y otros profesionales de la medicina, deben evitar emitir un testimonio que no tenga una base científica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Directiva 2011/93/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de diciembre de 2011, relativa a la lucha contra los abusos sexuales y la explotación sexual de los niños y la pornografía infantil y por la que se sustituye la Decisión marco 2004/68/JAI del Consejo, DO L 335 de 17 de diciembre de 2011, pp. 1-14. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/93/oj>
- European Union Agency for Fundamental Rights and Council of Europe. Handbook on European law relating to the rights of the child. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015. Disponible en: https://www.echr.coe.int/Documents/Handbook_rights_child_ENG.PDF
- Instrumento de Ratificación de la Convención sobre los Derechos del Niño, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 20 de noviembre de 1989. BOE núm. 313, de 31 de diciembre de 1990, pp. 38897-38904. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1990/12/31/pdfs/A38897-38904.pdf>
- Decisión marco 2004/68/JAI del Consejo, de 22 de diciembre de 2003, relativa a la lucha contra la explotación sexual de los niños y la pornografía infantil. DOUE núm. 13, de 20 de enero de 2004, pp. 44-48. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2004/013/L00044-00048.pdf>
- Steel CM. Child pornography in peer-to-peer networks. *Child Abuse Negl.* 2009;33:560-8.
- Niveau G. Cyber-pedocriminality: characteristics of a sample of internet child pornography offenders. *Child Abuse Negl.* 2010;34:570-5.
- Temporini H. Child pornography and the internet. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35:821-35.
- González-Ortega E, Orgaz-Baz B. Minors' exposure to online pornography: Prevalence, motivations, contents and effects. *Annals of Psychology.* 2013;29:319-27.
- UNICEF. COVID-19: Children at heightened risk of abuse, neglect, exploitation and violence amidst intensifying containment measures; March 2020. Disponible en: <https://www.unicef.org/ineq/press-releases/covid-19-children-heightened-risk-abuse-neglect-exploitation-and-violence-amidst>
- FBI. School closings due to COVID-19 present potential for increased risk of child exploitation; March 2020. Disponible en: <https://www.fbi.gov/news/pressrel/press-releases/school-closings-due-to-covid-19-present-potential-for-increased-risk-of-child-exploitation>
- ECPAT International. Why children are at risk of sexual exploitation during COVID-19; April 2020. Disponible en: <https://ecpat.exposure.co/covid19?embed=true>
- WHO. Joint Leader's statement - Violence against children: A hidden crisis of the COVID-19 Pandemic; April 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-joint-leader-s-statement---violence-against-children-a-hidden-crisis-of-the-covid-19-pandemic>
- UN Women. COVID-19 and ending violence against women and girls; 2020. Disponible en: <https://www.unwomen.org/en/digital-library/publications/2020/04/issue-brief-covid-19-and-ending-violence-against-women-and-girls>
- INTERPOL. Threats and trends child sexual exploitation and abuse. COVID-19 impact; September 2020. Disponible en: <https://www.interpol.int/content/download/15611/file/COVID19%20-%20Child%20Sexual%20Exploitation%20and%20Abuse%20threats%20and%20trends.pdf>
- National Center for Missing & Exploited Children. CyberTipline. Get Help Now. Is a Child Being Exploited Online? NCMEC; 2020. Disponible en: <https://www.missingkids.org/gethelpnow/cybertipline>
- Kleinmans C. Virtual child porn: the law and the semiotics of the image. *J Vis Cult.* 2004;3:17-34.
- Wells M, Finkelhor D, Wolak J, et al. Defining child pornography: law enforcement dilemmas in investigations of internet child pornography possession. *Police Pract Res.* 2007;8:269-82.
- Ratnayake M, Obertová Z, Dose M, et al. The juvenile face as a suitable age indicator in child pornography cases: a pilot study on the reliability of automated and visual estimation approaches. *Int J Legal Med.* 2014;128:803-8.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
- Graber JA, Metz A. Tanner Stages. In: Bornstein MH (Gen. Ed.), Arterberry ME, Fingerman KL, Lansford JE (Eds.). *The SAGE Encyclopedia of Lifespan Human Development.* Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc. 2018. p. 2199-201.
- Desmangles JC, Lappe JM, Lipaczewski G, et al. Accuracy of pubertal Tanner staging self-reporting. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:213-21.
- De Donno A, Roca R, Introna F, et al. A case of an adoptive girl with precocious puberty: the problem of age estimation. *Forensic Sci Int.* 2013;231:400.e1-4.
- Gabrielli OA. Pornografía infantil: Escala de Tanner, ¿utilidad o ficción? *Gac Int Cienc Forense.* 2019;30:28-33.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1006-12.
- Cattaneo C, Ritz-Timme S, Gabriel P, et al. The difficult issue of age assessment on pedo-pornographic material. *Forensic Sci Int.* 2009;183:e21-4.
- Rosenbloom AL, Rohrs HJ, Haller MJ, et al. Tanner stage 4 breast development in adults: Forensic implications. *Pediatrics.* 2012;130:e978-81.
- Rosenbloom AL. Inaccuracy of age assessment from images of postpubescent subjects in cases of alleged child pornography. *Int J Legal Med.* 2013;127:467-71.
- Stathopulu E, Hulse JA, Canning D. Difficulties with age estimation of internet images of south-east Asian girls. *Child Abuse Rev.* 2003;12:46-57.
- Berkowitz CD. Child pornography: legal and medical considerations. *Adv Pediatr.* 2009;56:203-18.
- Cooper SW. The medical analysis of child sexual abuse images. *J Child Sex Abus.* 2011;20:631-42.
- Berkowitz CD, Johnson RL, Rimsza ME. Child pornography: an assessment of subject sexual maturity index and age. *Ambul Child Health.* 1997;3:220.
- Rosenbloom AL, Tanner JM. Misuse of Tanner puberty stages to estimate chronologic age. *Pediatrics.* 1998;102:1494.
- Kutz TJ. Tanner staging and pornography. *Pediatrics.* 1999;104:995-6.
- Bednarek J. [Problems associated with chronological age estimation of children exploited in child pornography production]. *Arch Med Sadowej Kryminol.* 2006;56:149-54.
- Szydłowski Ł, Lorkiewicz-Muszyńska D, Łabicka M, et al. [The issue of expert opinions in underage pornography materials involving underage persons below 15 years of age]. *Ann Acad Med Stetin.* 2007;53:17-21.
- Łabecka M, Lorkiewicz-Muszyńska D, Jarzabek-Bielecka G. [Problems associated with age estimation of underage persons who appear in child pornography materials]. *Arch Med Sadowej Kryminol.* 2011;61:115-38.

Sedentarismo y obesidad en pediatría: la otra pandemia

Sedentary lifestyle and obesity in pediatrics: the other pandemic

Iván Rodríguez-Núñez^{a,b}, Paulo Valderrama Erazo^c

^aDepartamento de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile

^bFundación Kinesiología, Ciencia y Sociedad. Chile

^cDepartamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias. División de Pediatría. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Sr. Editor.

A poco más de un año de instaurada la pandemia por COVID-19, diversas medidas han sido adoptadas por la autoridad para el control epidemiológico de la crisis sanitaria. Además del uso obligatorio de elementos de protección personal en espacios públicos y las estrategias de trazabilidad y testeo implementadas, se suman las medidas de restricción social, como las cuarentenas, en las que se prohíbe las reuniones sociales, la libre circulación en espacios públicos y se obliga al cierre de escuelas, gimnasios y parques. Si bien, las cuarentenas y medidas de confinamiento, bajo ciertas condiciones, han mostrado reducir los picos de contagios y la probabilidad de colapso del sistema de salud de manera global¹, también han mostrado afectar negativamente la salud cardiovascular, nutricional y mental de la población; lo que potencialmente podría acarrear efectos sanitarios deletéreos a mediano y largo plazo, que podrían extenderse más allá de esta pandemia.

Es así como resultados de estudios nacionales e internacionales alertan sobre el incremento en la prevalencia de malnutrición por exceso, sedentarismo, inactividad física y la reducción de la capacidad física en niños, niñas y adolescentes (NNA). En el último mapa nutricional de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y

Becas (JUNAEB) correspondiente al año 2020, aunque los datos en esta oportunidad son referidos por los padres, se observa un preocupante aumento en la tasa de prevalencia de malnutrición por exceso respecto al año anterior, alcanzando un 54% de la población pediátrica. Específicamente en el caso de la obesidad total y obesidad severa se observó un aumento de 2 y 1,2 puntos porcentuales respectivamente, variación sin precedentes para un año regular. Incluso, en los resultados analizados por nivel académico se observa que alrededor de 3 de cada 5 estudiantes de 5° básico presenta sobrepeso u obesidad².

Estos resultados se complementan con estudios recientes que muestran una reducción significativa en los niveles de actividad física (-43,3 min/día) y un aumento en la conducta sedentaria (+50,2 min/día) en niños³, lo que se asocia a una disminución del fitness cardiorrespiratorio y muscular. De la misma manera, un estudio reciente reveló una caída significativa en la capacidad física máxima y en el nivel de fitness cardiopulmonar, en adolescentes españoles entre 12 y 14 años, luego de 6 semanas de confinamiento⁴.

Es sabido que la malnutrición por exceso y la inactividad física afectan el desarrollo de la capacidad física de NNA desde etapas tempranas, incrementando significativamente la morbi-mortalidad atribuida a en-

Correspondencia:
Iván Rodríguez-Núñez
ivanrodriguez@udec.cl

fermedades crónicas no transmisibles en la población general (5). Por este motivo, a la luz de la evidencia actual, la flexibilización de los protocolos de confinamiento hacia medidas de restricción que no impidan o restrinjan que NNA puedan realizar actividad física al aire libre, en horarios apropiados para su salud cardiorespiratoria, pero siempre bajo condiciones de seguridad que les permita evitar los contagios, es una decisión de política pública que debería ser reconsiderada.

A medida que las cuarentenas se prolongan, sus efectos adversos se dejan ver con más fuerza y sus potenciales beneficios a mediano y largo plazo se atenúan

progresivamente^{1,3-5}. Luego de un año de instaurada la actual pandemia, parece indispensable explorar nuevas acciones y analizar estrategias alternativas para promover la práctica del ejercicio: ampliación del tiempo destinado a la práctica de actividad física matutina y/o la instauración de una nueva franja horaria en horario vespertino exclusiva para niños, que los autorice a realizar actividad física al aire libre, considerando siempre los elementos de protección adecuados y bajo el cuidado de un adulto responsable. Medidas que deberían contribuir al desarrollo integral y saludable de los NNA de nuestro país.

Referencias

1. Oraby T, Tyshenko MG, Maldonado JC, et al. Modeling the effect of lockdown timing as a COVID-19 control measure in countries with differing social contacts. *Sci Rep.* 2021;11(1):3354.
2. JUNAEB. 2021. Mapa Nutricional Junaeb 2020 detecta profundo impacto de la pandemia en aumento de la obesidad - JUNAEB. [online] Available at: <https://www.junaeb.cl/archivos/63811> [Accessed 30 March 2021].
3. Alonso-Martínez AM, Ramírez-Vélez R, García-Alonso Y, Izquierdo M, García-Hermoso A. Physical Activity, Sedentary Behavior, Sleep and Self-Regulation in Spanish Preschoolers during the COVID-19 Lockdown. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):693.
4. López-Bueno R, Calatayud J, Andersen LL, et al. Cardiorespiratory fitness in adolescents before and after the COVID-19 confinement: a prospective cohort study. *Eur J Peidatr.* 2021;1-7. Online ahead of print.
5. Katzmarzyk PT, Friedenreich C, Shiroma EJ, Lee IM. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income and high-income countries. *Br J Sport Med.* 2021. Online ahead of print.

Building up trust in the doctor-patient relationship

La construcción de la confianza en la relación médico-paciente

Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr^{a,b}

^aHospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brasil

^bDepartment of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil

Mr. Editor,

How to make a doctor be highly regarded by his/her patient? Contrary to popular belief, trustworthiness is not inherent in the doctor-patient relationship. It is not promptly conferred on the doctor when graduated. Trust should be earned and continuously inspired. Technical proficiency is the objective measure of competence. Despite the fact that it stands for a dimension that helps prevail an atmosphere of trust, it somehow falls short of the widely held view. The affinity shared between doctor and patient, besides compassion and honesty, is also relevant¹. Therefore, caring for patient requires something beyond the regular technical competence; it needs establishing a clear connection in which those involved are listened to, present, and valued, and adopting a good-natured give-and-take attitude, above and beyond judgement, forging a harmonious relationship².

Among the cardinal virtues, trustworthiness is also within the scope of medical professionalism. In order to better understand what trustworthiness takes, it is fundamental to be aware of its two key components - intellectual and moral. Concerning the intellectual component, patients trust that doctors are skilled at diagnosing and consequently treating by following strictly scientific reasoning based on medical evidence.

With respect to moral standards, patients trust that doctors and health facilities staff are firmly committed to safeguarding and promoting interests related to patient's health, contrary to their own interests³.

Trust may extend to individuals as well as to institutions⁴. In delivering health care, the doctor may work as part of an interprofessional team within an organization. Effective teamwork is crucial for delivering safe, reliable, and efficient care. Patients who have a positive perception on teamwork are more likely to be satisfied with overall care experience, trust the providers, and self-report likelihood to follow treatment recommendations⁵. Recognition of the patient or the patient's representative as a key team member has been identified as a quality of a good team and impacts on patient care. In order to facilitate patient engagement and work in partnership with patients, there needs to be trust and transparency between healthcare professionals and patients⁶.

On the other hand, it is also important for doctors to trust patients. The doctor relies upon the patient's testimony to guide his/her subsequent history-taking and examination. The doctor then relies upon the patient to cooperate with suggested treatment, and to report back on any progress. When a patient is trusted, his/her experiences are validated and his/her competence recognised. This can lead to an

Correspondence:
Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr
vchakr@hcpa.edu.br

enriched view of beneficence which incorporates the patient's own expertise into the conception of his/her best interests. Trust in patient's competence can lead to greater degrees of cooperation and respect for autonomy, conversely the patient who is not trusted may be subject to greater surveillance through tests and check-ups⁴.

Formal education and trustworthiness are uninterruptedly improving since the very first day at college along with medical professionalism, supported by academic leaders and staff. They are in charge of creating and developing an organizational culture of professionalism. For instance, at universities they should prioritize education in opposition to productivity, i. e., number of patients who are cared for, by enhancing moral, ethical, and humanistic values, and the responsible Medicine role, in stark contrast to pressure of "producing more with less"^{2,3}. The doctor-patient relationship should be transformational, not transactional, which means that the care-taking attitude is based on humanistic values duly shared. Care is not just a matter of assets or goods on sale. Medicine-commercializing mindset compromises and defeats its professional principles and purpose, which hold well-founded humanistic values².

In the college training for doctors and interns, it should make it clear about the two existing above-mentioned components, and classify the medical pattern of behavior under either one or the other. So, for example, the commitment to offer the best treatment to a patient as well as the attitude to explain it to the patient and his/her family members fit in the intellectual dependability. On the other hand, taking a positive attitude and holding professional values (such as calling the patient by his/her name) set up conditions for developing moral dependability. Such classification contributes substantially to the internalization of professionalism values, favoring the learning ability³. Currently, at the universities, much emphasis is placed on exams and assessments¹. It is necessary to balance the emphasis on medical education, highlighting and adding weight to nontechnical abilities.

Either effective verbal or nonverbal communication is fundamental to the development of trust. Establishing a dialog can change the power dynamics within a traditional hierarchy into a more collaborative relationship, in which a patient is considered to be an expert in his/her own life, meeting equality of role in conversation¹. Doctors should encourage patients to express his/her doubts and personal anguish in order to soften the traditional paternalistic control in Medicine. Encouraging "questioning" on the part of patients increases trust. This space to voice one's rights requires responsible and close listening from doctors⁷. Because trust is both dynamic and relational,

it may be fostered by a form of communication that calls on individuals to engage themselves as human beings with one another. Dialogue requires thoughtful, exploratory exchanges with the goal of enhanced understanding through the shared appreciation for the identities, backgrounds, experiences, priorities, values, and perspectives that each participant brings.¹ It is important to recognize that other aspects of a patient background may affect his or her health. Therefore, cultural competence is an essential ability in the doctor-patient relationship⁸.

Once the patient is competent and aware of his/her state of health and the consequences of his/her choices, he/she is duly equipped to enjoy his/her autonomy⁹. This way, the shared decisions are relevant in building up trust. To many medical decisions, there is more than one possible way to take. Being such, patient's involvement in the decision-making process is of great value. In some cases, certain kinds of obstacles can hamper the process, such as patients with poor education. Therefore, it is of crucial importance that doctors effectively develop communication skills and display real affinity with their patients⁸. Some problems can come up due to internet access⁹. It is widely known that quite a few pieces of inaccurate information on health issues are disseminated by lay people through media, which can lead patients to doubt the doctor's competence.¹⁰

As it is clear to see, there are several reasons to ensure dependability. Other major factors to be counted are displayed as following.

When a doctor passes an undoubted opinion in accordance with an expert's viewpoint, it helps build up trust. On the other hand, trust can be seriously damaged if a doctor behaves overconfidently to the point of arrogance¹.

Time also seems to play a prominent role relative to how long a doctor spends his time caring for the patient during a visit, and to how long a doctor-patient relationship lasts.¹

Previous personal negative experiences with other care-and- attention moments certainly undermines the institution of credibility, even before the physician comes in the room. So many times patients are labeled as "hard to get along with" when, deep down there is a reason why they behave that way and voice their lack of trust in the physician. It is essential to listen to, treat patients with proper respect, and carry on a polite conversation¹.

Unfortunately, some factors draw the attention to bigoted attitude which negatively impacts on the trust patients put in doctors such as: gender, race, class, sexual orientation, nationality, age, and clothes¹.

A patient who places trust in his/her physician shows firm commitment to the treatment, a

relationship with not much misunderstanding, clear perception of the proper care provided, and stronger tendency to ease the stress from disappointing results not as planned^{7,8}. On the other hand, trustworthiness is also essential to the well-being of the physician since trustworthiness ensures job satisfaction.¹⁰ Colleges of Medicine are formally supposed to highlight the medical professionalism education. Doctors, when entering the job market, on the other hand, are duty-

bound to regularly carry out self-assessment of medical good practice, which aim for building up trust in the doctor-patient relationship.

Acknowledgements

The author would like to thank Jorge Chakr for English language review.

References

1. Hendren EM, Kumagai AK. A Matter of Trust. *Acad Med.* 2019;94(9):1270-2.
2. Souba W, Tsai A. Beyond Better, Safer, Cheaper Health Care: What's Ultimately at Stake? *Acad Med.* 2019;94(11):1679-84.
3. McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. Trustworthiness and Professionalism in Academic Medicine. *Acad Med.* 2020;95(6):828-32.
4. Rogers WA. Is there a moral duty for doctors to trust patients? *J Med Ethics.* 2002;28(2):77-80.
5. Kipnis A, Rhodes K V, Burchill CN, Datner E. The relationship between patients' perceptions of team effectiveness and their care experience in the emergency department. *J Emerg Med.* 2013;45(5):731-8.
6. Cutler S, Morecroft C, Carey P, Kennedy T. Are interprofessional healthcare teams meeting patient expectations? An exploration of the perceptions of patients and informal caregivers. *J Interprof Care.* 2019;33(1):66-75.
7. Bleakley A. Invoking the Medical Humanities to Develop a #MedicineWeCanTrust. Vol. 94, *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges.* United States; 2019. p. 1422-4.
8. Gupta N, Thiele CM, Daum JI, et al. Building Patient-Physician Trust: A Medical Student Perspective. *Acad Med.* 2020;95(7):980-3.
9. Davis JK. Dr. Google and Premature Consent: Patients Who Trust the Internet More Than They Trust Their Provider. *HEC Forum.* 2018;30(3):253-65.
10. Lynch TJ, Wolfson DB, Baron RJ. A Trust Initiative in Health Care: Why and Why Now? *Acad Med.* 2019;94(4):463-5.

Rescate de hipoxemia grave con uso de óxido nítrico inhalado y decúbito prono en neumonía COVID-19 en un lactante

Inhaled nitric oxide and prone position as a rescue therapy for severe hypoxemia in an infant with COVID-19 pneumonia

Alejandro Donoso Fuentes^a, Franco Diaz Rubio^{a,b}

^aUnidad Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago, Chile

^bEscuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile

Sr. Editor,

En el transcurso de los últimos meses se ha observado un número creciente de niños con neumonía COVID-19, situación distinta a lo advertido durante el primer año de pandemia¹. En niños, la enfermedad COVID-19 presenta un compromiso respiratorio heterogéneo, aunque en la mayoría de ellos se desarrollan síntomas leves, similares a otras infecciones virales respiratorias agudas². La literatura científica y medios de comunicación ha dado amplia cobertura a MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), una forma infrecuente de manifestación de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, el COVID-19 pediátrico puede presentarse como infección respiratoria baja, neumonía, y en su forma más grave, el Síndrome de *Distrés Respiratorio Agudo Pediátrico* (PARDS). Para el PARDS sus bases terapéuticas están basadas en las recomendaciones vigentes, fundadas en su característica complianza pulmonar reducida³. No obstante, en la actualidad es poco conocido el comportamiento de la neumonía grave por SARS-CoV-2 en población infantil, en un espectro similar al fenotipo L de CARDS (COVID-19 *associated* ARDS) en adultos⁴. Aún exis-

te escasa experiencia sobre esta presentación clínica y más aún en la efectividad de las diversas opciones de tratamiento ante la presencia de hipoxemia refractaria. Se reporta el enfoque terapéutico realizado en un lactante con neumonía COVID-19.

Paciente de 10 meses con antecedentes de prematuridad y displasia broncopulmonar, ingresó por insuficiencia respiratoria por neumonía COVID-19 (PCR aspirado nasofaríngeo positiva) asociada a coinfección por rino/enterovirus. Dada progresión hacia falla respiratoria aguda se inició ventilación mecánica (VM). A las 72 horas de evolución, bajo estrategia de VM protectora (PEEP 7 cm H₂O, Vt-espírorio 7 ml/kg, presión de distensión 12 cm H₂O) presentó hipoxemia refractaria (figura 1). El análisis gasométrico mostró PaO₂/FiO₂ de 40 e IOx > 20 por más de 6 h. No se realizaron maniobras de reclutamiento alveolar. Se efectuó angioTAC de tórax, el cual mostró opacidad en vidrio esmerilado en contexto de neumonía COVID-19. Se descartó tromboembolismo pulmonar. La hemodinamia se mantuvo estable. Se inició terapia con óxido nítrico inhalado (NOi) a 20 ppm y posteriormente se posicionó en decúbito prono (DP). Ecocardiograma con adecuada función cardíaca, sin evidencias de sig-

Correspondencia:
Franco Diaz Rubio
francodiazr@gmail.com



Figura 1. Radiografía de tórax AP con hiperinsuflación bilateral. Infiltrado intersticial extenso en pulmón izquierdo con relleno alveolar mayor en LSI y paracardíaco izquierdo. Broncograma aérea retrocardíaco izquierdo.

nos de hipertensión pulmonar. Gasometría a las 12, 36 y 60 h de evolución con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 (IOx: 11), 125 (IOx: 10), 170 (IOx: 7), respectivamente. El destete de NOi se realizó en 4 días. La duración DP fue de 4 días. Luego de supinar, fue extubado sin incidentes. Sin elementos de laboratorio compatible con estado hiperinflamatorio.

La neumonía grave COVID-19 compromete el intercambio gaseoso mediante alteración V/Q, incremento del espacio muerto y *shunt* intrapulmonar. Los posibles mecanismos causantes de la pérdida del control de la perfusión pulmonar y alteración V/Q pueden ser originados por la combinación de desregulación del

sistema renina-angiotensina, trombogénesis (inmuntrombosis), pérdida de la vasoconstricción hipóxica (control de perfusión) e hiperperfusión del tejido pulmonar colapsado (hiperemia inflamatoria mediada por citoquinas)⁵. La vasoconstricción hipóxica es regulada por las células del endotelio y del músculo liso de la vasculatura arterial pulmonar. El SARS-CoV-2 desempeña un papel importante en la pérdida de la homeostasis V/Q, ya que causa una extensa inflamación en el endotelio⁵. Además, el endotelio es fuente de óxido nítrico y su inflamación puede reducir su disponibilidad. Aún, no existe certeza si la pérdida de células endoteliales pulmonares reduce la eficiencia de la vasoconstricción hipóxica y juega un rol en la alteración V/Q observada en la neumonía SARS-CoV-2.

Se recomienda el uso de NOi ante hipertensión pulmonar documentada y/o falla ventricular derecha, sin embargo, una prueba con NOi puede mejorar la oxigenación si se asume que predomina la vasoconstricción pulmonar de zonas bien ventiladas. Por otra parte, el uso de DP está recomendado para PARDS grave con hipoxemia refractaria, especialmente si existe concomitantemente una complianza pulmonar reducida, empero, sus mecanismos de acción son diversos e involucran gravedad, estructura pulmonar y geometría fractal y regulación del tono vascular⁶.

En suma, los mecanismos fisiopatológicos que conducen a hipoxemia grave en COVID-19 son heterogéneos, y su importancia relativa pueden diferir de las cohortes de PARDS habituales. La sinergia de DP y NOi puede revertir la hipoxemia grave en COVID-19 cuando el *shunt* intrapulmonar aumentado es predominantemente por una desregulación de la vasoconstricción hipóxica, evitando la progresión de terapias potencialmente iatrogénicas y sus complicaciones.

Referencias

- Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248029.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
- Rimensberger PC, Kneyber MCJ, Deep A, et al. Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(1):56-67.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46:1099-102.
- Habashi NM, Camporota L, Gatto LA, Nieman G. Functional pathophysiology of SARS-CoV-2-induced acute lung injury and clinical implications. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(3):877-891.
- Lindahl SGE. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatr*. 2020;109(8):1539-1544.

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Reglamento de Publicaciones

ASPECTOS GENERALES

1. **Envío.** Andes Pediátrica 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.** Andes Pediátrica 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.

Andes Pediátrica 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 o 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 ruga incluirlo en su identificación para efectos de normalización en los motores de búsqueda.

3.14 Reconocimiento de contribuciones que no alcanzan autoría

En un lugar apropiado en el artículo (en la página del título, como nota al pie de la página o apéndice del texto según los requisitos de cada revista) deberán especificarse una o más declaraciones: a) contribuciones reconocidas que no justifican autoría; b) reconocimiento de ayuda técnica; c) reconocimientos de apoyo material y financiero, y d) relaciones financieras que pueden constituir conflicto de interés. El apoyo financiero o material de cualquier fuente deberá especificarse. Si el trabajo es aceptado también se debe incluir otras relaciones financieras que signifiquen conflicto de intereses, pero inicialmente éstas deberán ser señaladas en la carta adjunta.

4. ACTUALIDADES

Este tipo de artículo en general es solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Es escrito por expertos reconocidos en el tema, y contiene una visión general del problema, los aspectos más recientemente descritos, la experiencia personal del (de los) Autor (es), y una propuesta sobre el futuro del conocimiento sobre el tema tratado, desde un punto de vista clínico y/o experimental.

5. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Los artículos de revisión resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico basado en una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Debido a que los resultados de los estudios individuales de investigación pueden verse afectados por muchos factores, combinar los resultados de diferentes estudios sobre el mismo tema pueden ser de utilidad para llegar a conclusiones acerca de la evidencia científica para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad específica.

Entre sus características deben incluir un Resumen estructurado que contenga los principales aspectos examinados (límite 250 palabras), describir las fuentes de las cuales los autores han extraído la información, y describir la metodología empleada para la búsqueda y selección de los artículos en que basan la revisión. El número máximo de palabras es de 3500 y el máximo de citas bibliográficas es de 50

6. CARTAS AL EDITOR

Las cartas al editor ofrecen una manera para que los lectores de la revista expresen sus comentarios, preguntas o críticas sobre artículos publicados. Los reportes de investigación breves y reportes de casos también pueden ser publicados como cartas al editor. Esta sección habitualmente ocupa páginas numeradas de la revista, por lo cual dichas comunicaciones son registradas en los índices bibliográficos y pueden ser utilizadas, en caso necesario, como referencias bibliográficas. Su extensión no debe ser mayor a 2 páginas, 1 figura o tabla, no contener más de cinco referencias y debe incluir un título o encabezado que permita su identificación.

ENVÍO DE ARTÍCULO PARA PUBLICACIÓN

Carta Compromiso

De acuerdo al Reglamento de Publicaciones de Andes Pediátrica/Revista Chilena de Pediatría, envío a usted el artículo titulado:

para ser considerado para su publicación en esa Revista científica, señalando lo siguiente:

1. Es un artículo original, con temas de investigación clínica o experimental, salud pública, medicina social o bioética, que cumple íntegramente con los REQUISITOS UNIFORMES PARA LAS PUBLICACIONES ENVIADAS A REVISTAS BIOMÉDICAS del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, reproducidas en detalle en la Revista Chilena de Pediatría, 1999; vol. 70 (2):145-61.
2. Es un artículo inédito, que no ha sido enviado a revisión y no se encuentra publicado, parcial ni totalmente, en ninguna otra revista científica nacional o extranjera.
3. No existen compromisos ni obligaciones financieras con organismo estatal o privado de ningún tipo que puedan afectar el contenido, los resultados y las conclusiones de la presente publicación. En caso de existir fuentes de financiamiento o compromisos financieros de alguna índole, estas se detallan en carta adjunta.
4. Señale su contribución al trabajo presentado, identificando con la letra correspondiente junto a su nombre para las siguientes categorías: a. Diseño del estudio. b. Recolección de datos y/o pacientes.
c. Análisis de Resultados. d. Redacción del manuscrito. e. Evaluación estadística. f. Otros (especificar).

Nombre y firma de los autores que certifican la aprobación final al trabajo. Indicar autor responsable y dirección para correspondencia, indicando expresamente si acepta que su correo electrónico sea mencionado en la publicación:

Nombre y Apellidos	Contribución (complete según punto 4)	Firma autor

Dirección autor responsable: _____

Teléfono: _____ **Correo electrónico:** _____

Confidencial: Señale en esta área los eventuales conflictos de intereses en relación a posibles árbitros del presente trabajo:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

TABLA RESUMEN REVISIÓN EDITORIAL EDITORIAL REVIEW SUMMARY TABLE		
	DECLARADO Declared	NO CORRESPONDE Not Applicable
COMITÉ DE ÉTICA Ethics Approval		
FINANCIAMIENTO Financial Disclosure		
CONFLICTO DE INTERÉS Conflict of Interest		
ESTUDIOS ANIMALES Animal Care Committee		

Nombre artículo: _____
(Article Title)

Nombre y firma del autor de correspondencia: _____
(Name and signature corresponding author)

Instrucciones para completar la tabla por parte de los autores:

Cada Autor responsable (Corresponding author) debe completar la tabla, seleccionando las siguientes opciones para cada fila:

FILA 1. COMITÉ DE ÉTICA

- a. **Declarado/Declared.** Se adjunta carta de aprobación por Comité de Ética local, regional o Institucional (obligatorio en toda investigación que involucre a seres humanos). La carta de aprobación debe hacer mención específica a la existencia de Consentimiento/Asentimiento informado.

En los casos que el manuscrito considere fotografías de pacientes, se requiere el envío de la carta-autorización al respecto por parte de los padres o tutores de los pacientes.

- b. **No corresponde/Not applicable.** El estudio no requiere aprobación por Comité de Ética.

FILA 2. FINANCIAMIENTO

- a. **Declarado/Declared.** Todas las fuentes de financiamiento han sido declaradas en la página principal del manuscrito.
- b. **No corresponde/Not applicable.** El estudio no cuenta con financiamiento por parte de ninguna compañía o empresa, así como tampoco con fondos concursables.

FILA 3. CONFLICTO DE INTERÉS

- a. **Declarado/Declared.** Se han declarado en detalle los conflictos de interés de carácter económico, contractual, ético u otro, en la página principal del manuscrito.
- b. **No corresponde/Not applicable.** No existen conflicto de interés en este manuscrito de carácter económico, contractual, ético u otro.

FILA 4. ESTUDIOS ANIMALES

- a. **Declarado/Declared.** Se adjunta carta de aprobación para la experimentación con animales de parte del Comité de Ética local, regional o institucional.
- b. **No corresponde/Not applicable.** No existen experimentos en animales en este manuscrito.

ABREVIATURAS PARA UNIDADES DE MEDIDA

La siguiente lista indica las abreviaturas o símbolos de uso internacional que representan las unidades de medidas empleadas con mayor frecuencia en los trabajos publicados por la revista. Los autores deben utilizar estas abreviaturas o símbolos en el texto, tablas y figuras de los trabajos que envían a la Revista Chilena de Pediatría para su publicación.

TERMINOLOGÍA	Abreviatura o símbolo correcto	Abreviaturas alternativas que no deben usarse (incorrectas)
cuentas por minuto	cpm	CPM
cuentas por segundo	cps	CPS
curie	Ci	
grados celsius	°C	
desintegraciones por minuto	dpm	DPM
desintegraciones por segundo	dps	DPS
equivalente	Eq	
gramo	g	gr
hora	h	hr
unidad internacional	IU	
kilogramo	kg	Kg
litro	l	Lt
metro	m	mt
minuto	min	
molar	M	
mole	mol	
osmol	osmol	
revoluciones por minuto	rpm	RPM
segundo	s	seg
kilo-(prefijo)	k	
deci-(prefijo)	d	
centi-(prefijo)	c	
mili-(prefijo)	ml	
micro-(prefijo)	μ	
nano-(prefijo)	n	
pico-(prefijo)	p	
promedio (término estadístico)	x	
no significativo (estadístico)	NS	
número de observaciones (estadístico)	n	N°
probabilidad (estadístico)	p	P

Nótese que a ninguna abreviatura o símbolo se le agrega “s” para indicar plural.

Una lista más completa de abreviaturas o símbolos de uso común en biología y medicina aparece publicada en *Annals of Internal Medicine* 1979; 90: 98-99.

Referencias

1. *International Committee of Medical Journal Editors*. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *JAMA* 1997; 277: 927-934.
2. Requisitos uniformes para las publicaciones enviadas a revistas biomédicas. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-161.



**LA SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA
TIENE MUCHO QUE DECIR...**



**...SÍGUENOS EN
FACEBOOK E INSTAGRAM
Y ACÉRCATE A
CONTENIDOS DE INTERÉS
E INFORMACIÓN VIGENTE.**

**f Sociedad Chilena de Pediatría
Ya somos más de 82.000!**

**f Diario Mi Hijo
Estamos llegando a más de 32.000 padres y madres!**

**📷 @sociedadchilenadepediatra
Somos nuevos, pero ya tenemos 24.000 seguidores!**

**t @sochipe
Estamos cerca de superar los 7.000!**

Eucerin®

ATOPI CONTROL

ALIVIO INMEDIATO Y DURADERO PARA EL CICLO ATÓPICO*

NUEVA LÍNEA



CUIDADO DIARIO

FASE AGUDA

*Con el uso combinado de la Línea Eucerin ATOPI CONTROL. Producto cosmético sin acción terapéutica. Productos de Cuidado Diario aptos para el recién nacido. Productos de Fase Aguda utilizar según recomendación dermatológica.