

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Indexada en Medline/PubMed desde 2014

Volumen 93, N° 4 Julio - Agosto 2022

ISSN: 2452-6045 / www.scielo.cl

- **455 EDITORIAL / EDITORIAL**
 - ¿Por qué estudiar sobrecarga de fluidos en niños graves? Revocación médica, heterogeneidad y resistencia al cambio.

- **458 ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW**
 - Síndrome hipotónico del recién nacido y lactante.

- **470 ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES**
 - Evaluación psicométrica de la escala de autoeficacia de la lactancia materna.
 - Aptitud física en niños y adolescentes categorizados por nivel de masa grasa.
 - Caracterización de catarata congénita y resultado visual postoperatorio en una Unidad de Oftalmología Pediátrica en un país de ingresos medios.
 - Somatropina y talla final en población pediátrica mexicana con deficiencia de hormona de crecimiento.
 - Enfermedad de células falciformes en una unidad de referencia de hematología pediátrica.
 - Caracterización de una cohorte de pacientes pediátricos con Hiperplasia Suprarrenal Congénita.
 - Factores de riesgo de malnutrición a los dos años de edad corregida en prematuros menores de 32 semanas al nacer.
 - Asociación entre sobrecarga de fluidos y mortalidad en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.
 - Trayectoria del desarrollo psicomotor según estado nutricional en niños alimentados con lactancia materna.
 - Predictores de obstrucción alta de vías respiratorias posterior a la extubación en niños graves.

- **552 SERIE CLÍNICA / CLINICAL SERIE**
 - Mielitis flácida aguda e infección por enterovirus: una enfermedad grave emergente.

- **561 CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES**
 - Síndrome de Tatton-Brown-Rahman: Reporte de caso de variante en el gen DNTM3A no descrita previamente asociada al síndrome.
 - Utilidad del tamizaje prenatal de enfermedad de Chagas congénita.
 - Desarrollo de Síndrome nefrótico en paciente con Tiroiditis de Hashimoto.
 - Masa conjuntival como primera manifestación de infección por virus del Epstein Barr.
 - Nueva Variante Patogénica en el Gen NR0B1 Asociada a Hipoplasia Adrenal Congénita.

- **591 ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE**
 - Fortuna y Serendipia: historia de algunos fármacos empleados en Cuidados Intensivos Pediátricos.

- **599 CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR**

Vitde®

Vitamina D3 / PASTEUR

La vitamina D para todos



Libre de azúcar,
lactosa y edulcorantes



Múltiples
presentaciones
comprimidos y gotas



Gotas formuladas
en aceite de oliva



Calidad y respaldo de
Laboratorio Pasteur



www.lpasteur.cl

Material Promocional dirigido a Profesionales de la Salud. Queda prohibida su reproducción total o parcial.
Producto comercializado y promocionado en Chile por Laboratorio Pasteur S.A.
Ignacio Serrano 568, Concepción, Chile. Código Postal 4030635. Teléfono +56224383100. www.lpasteur.cl
Cualquier reporte de efectos adversos favor contactar a farmacovigilancia@lpasteur.cl

VITDE® ES UN SUPLEMENTO ALIMENTARIO

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 93, N° 4 Julio - Agosto 2022

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).

Encuétrenos en:



SOCHIPE



SciELO Chile



PubMed



Medes

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

VALORES 2022

Subscripción Nacional

Valor Anual	\$ 90.000
Número único año 2021	\$ 15.400
Número único año 2020	\$ 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

Valores no incluyen IVA.

Contacto para suscripción: socios@sochipe.cl

Venta de publicidad:
Sociedad Chilena de Pediatría

Andes Pediatría
Sitio Web: www.revistachilenadepediatria.cl
E-mail: andespediatria@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

Loreto Podestá

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 Comisión de

Investigación

Catalina Le Roy O.

Editora Revista

Estetoscopio y Sitio Web

Jimena Maluenda P.

Editor Diario Mi Hijo

Francisco Moraga M.

Presidentes de Filiales

Zona Norte:

Arica:

Leonor Schenone C.

Iquique:

Ana Moya O.

Antofagasta:

Claudia Rojo L.

El Loa:

Francisco Pérez D.

Atacama:

Yohanna Rincón O.

La Serena:

José Luis Zúñiga A.

Valparaíso:

Claudio Cisterna S.

Aconcagua:

Gustavo Espinoza V.

Zona Sur:

O'Higgins:

Rosa Martínez B.

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 B.

Anatomía Patológica

Luis Velozo 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 M.

Gastroenterología

Yalda Lucero A.

Genética

Esteban San Martín L.

Ginecología

María Rosa Olguí D.

Hematología-Oncología

Marcela Córdova A.

Infectología

Leonor Jofré M.

Inmuno-Reumatología

Pamela Morales M.

Intensivo Pediátrico

Adriana Diettes G.

Medicina del Deporte

Paulo Valderrama E.

Nefrología

Luis Bofill Chávez

Neonatología

Carolina Méndez B.

Neurología

Claudia Amarales O.

Nutrición

Claudia Torrejón S.

Oftalmología

Pablo Altschawer K.

Pediatría Ambulatoria

René Soto W.

Pediatría Hospitalista

Carmen Gloria Marambio Q.

Salud Mental

Nereyda Concha C.

Presidentes de Comités

Arte y Cultura

María Eugenia Ávalos

Becados

Sebastián Arrieta E.

Deglución

Teresa Alarcón O.

Emergencias Pediátricas

Ida Concha M.

Ética

Inés Araneda A.

Hepatología

María Paz Muñoz F.

Lactancia Materna

Macarena Moya I.

Medios y Salud Infantojuvenil

Francisco Moraga M.

NANEAS

José Urrea A.

Parasitología

Isabel Noemi H.

Pediatría Social

Iván Silva L.

PINDA

Julia Palma B.

Salud Ambiental Infantil

Sandra Cortés A.

Seguimiento RN Alto Riesgo

Ivonne Dapremont O.

Seguridad Niño Pasajero

Sergio Rendich S.

SIDA

Elba Wu H.

EDITORIAL / EDITORIAL

¿Por qué estudiar sobrecarga de fluidos en niños graves? Revocación médica, heterogeneidad y resistencia al cambio.
Why study fluid overload in critically ill children? Medical reversal, heterogeneity, and resistance to change.

Franco Díaz 455

ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW

Síndrome hipotónico del recién nacido y lactante.
Hypotonic infant.

Daniela Alarcón Benítez, María de los Angeles Beytía Reyes, Raúl G. Escobar, Alicia Núñez Fariás, María Eugenia López Bohner, Daniela Avila-Smirnow [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 458

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Evaluación psicométrica de la escala de autoeficacia de la lactancia materna.
Psychometric evaluation of breastfeeding self efficiency scale.

Daniela Andrade R., Claudio Bustos N., Héctor Brito C., Natalie Adasme D., Bárbara López B., Cristina Parra P., Benjamín Vicente P. [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 470

Aptitud física en niños y adolescentes categorizados por nivel de masa grasa.
Physical fitness in children and adolescents categorized by fat mass level.

Paz Pezoa-Fuentes, Rubén Vidal-Espinoza, Camilo Urrea-Albornoz, Cristian Luarte-Rocha, Marco Cossio-Bolaños, Anderson Marques de Moraes, Evandro Lázari, Rossana Gómez-Campos [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 477

Caracterización de catarata congénita y resultado visual postoperatorio en una Unidad de Oftalmología Pediátrica en un país de ingresos medios.

Characterization of congenital cataract and postoperative visual outcome in a Pediatric Ophthalmology Unit in a middle-income country.
Evelyn del Busto Wilhelm, Martin Arturo Zimmermann Paiz, Ana Marissa Ordóñez Rivas, Nancy Carolina Quezada del Cid, Verónica Yaneth Burgos Elías, Nora Lucía Oliva Castillo [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 488

Somatropina y talla final en población pediátrica mexicana con deficiencia de hormona de crecimiento.
Somatropin and final height in Mexican paediatric population with growth hormone deficiency.

Rivera-Hernández Aleida, Sánchez-García Fernanda, Zurita-Cruz Jessie, Balcázar-Hernández Lourdes [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 496

Enfermedad de células falciformes en una unidad de referencia de hematología pediátrica.
Sickle cell disease in a reference pediatric hematology unit.

Claudia Greppi Q., María Paulina Fuentes G., Cristián Sotomayor F., Patricia Verdugo L. [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 504

Caracterización de una cohorte de pacientes pediátricos con Hiperplasia Suprarrenal Congénita.
Characterization of a cohort of pediatric patients with Congenital Adrenal Hyperplasia.

Suárez D.V., Matorel E., Niño-Serna L., Toro-Ramos M. [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 511

Factores de riesgo de malnutrición a los dos años de edad corregida en prematuros menores de 32 semanas al nacer.
Risk factors for malnutrition at two years of corrected age in preterm infants under 32 weeks.

Patricia Vernal Silva, Patricia Mena Nannig, Alexis Diaz Gonzalez, Maria Teresa Henriquez Höfterd, Enrica Pittaluga Pierdiluga, Ivonne D'Apremont Ormeño, Monica Morgues Nudman, Jane Standen, Karla Johannessen Vasquez [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 520

Asociación entre sobrecarga de fluidos y mortalidad en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Asociation between fluid overload and mortality in pediatric patients in the intensive care unit.
Alexi Chávez-Valdivia, Paola Rojas-Vivanco, Alejandra Castañeda, María del Carmen Valdivia-Tapia, Nilton Yhuri Carreazo [SciELO](#) [Sochipe](#) [PubMed](#) 528

Trayectoria del desarrollo psicomotor según estado nutricional en niños alimentados con lactancia materna. Psychomotor development trajectories according to nutritional status in breastfed children. <i>Margarita Salinas, Luisa Schonhaut, Sergio Muñoz, Gerardo Weisstaub</i>	SciELO SochiPE PubMed	535
Predictores de obstrucción alta de vías respiratorias posterior a la extubación en niños graves. Predictors of upper airway obstruction following extubation in critically ill children. <i>Julia Inés Simonassi, María Tatiana Canzobre</i>	SciELO SochiPE PubMed	543
SERIE CLÍNICA / CLINICAL SERIE		
Mielitis flácida aguda e infección por enterovirus: una enfermedad grave emergente. Acute flaccid myelitis and enterovirus infection: a severe emerging disease. <i>Raúl Bustos B., Franco Díaz, Camila Cores, Francisca Castro Z., Pablo Cruces</i>	SciELO SochiPE PubMed	552
CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES		
Síndrome de Tatton-Brown-Rahman: Reporte de caso de variante en el gen <i>DNTM3A</i> no descrita previamente asociada al síndrome. Tatton-Brown-Rahman Syndrome: Case report and <i>DNMT3A</i> variant not previously reported associated to the syndrome. <i>Fernanda Martin M., Catherine Díaz S., Magdalena Mira O.</i>	SciELO SochiPE PubMed	561
Utilidad del tamizaje prenatal de enfermedad de Chagas congénita. Utility of prenatal screening for Congenital Chagas disease. <i>Josefina Pimentel González, María José Escalante Rivas, Rocío Inojosa Mackenzie, Carolina Vergara Zuñiga</i>	SciELO SochiPE PubMed	568
Desarrollo de Síndrome nefrótico en paciente con Tiroiditis de Hashimoto. Development of nephrotic syndrome in a patient with Hashimoto's Thyroiditis. <i>Gianfranco Tomarelli R., Camila Ampuero A., Pilar Hevia J., Alejandro Donoso F., Daniela Arriagada S.</i>	SciELO SochiPE PubMed	574
Masa conjuntival como primera manifestación de infección por virus del Epstein Barr. <i>Conjunctival mass as the first manifestation of Epstein Barr virus infection</i> <i>Laura Bettin Torres, María Alejandra Cerquera Jaramillo, Luis Alberto Ruiz Robles</i>	SciELO SochiPE PubMed	579
Nueva Variante Patogénica en el Gen <i>NR0B1</i> Asociada a Hipoplasia Adrenal Congénita. A Novel Pathogenic variant in <i>NR0B1</i> gene associated with Congenital Adrenal Hypoplasia. <i>Judith S. García-Medina, María Paula Sarmiento-Ramón, María V. Lopera-Cañaverall, Nora A. Zuluaga-Espinosa, Adriana C. Forero-Torres, Martín Toro-Ramos, Nicolás Pineda-Trujillo</i>	SciELO SochiPE PubMed	585
ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE		
Fortuna y Serendipia: historia de algunos fármacos empleados en Cuidados Intensivos Pediátricos. Fortuna and Serendipity: history of some drugs used in Pediatric Intensive Care. <i>Alejandro Donoso F., Megan Neumann B., Daniela Arriagada S.</i>	SciELO SochiPE PubMed	591
CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR		
Aumento de las Intoxicaciones intencionadas con Medicamentos en adolescentes durante la Pandemia: Una situación preocupante. Increase in Intentional Medication Poisoning in Adolescents during the Pandemic: A Worrying Situation. <i>Mónica Kyonen-López, Lily Acuña-Gutiérrez, Claudio Müller-Ramírez</i>	SciELO SochiPE PubMed	599
Encierro por COVID-19 y demanda de atención en salud de niños y adolescentes con quemaduras: Correspondencia. COVID-19 lockdown and demand for health care of children and adolescents with burns: Correspondence <i>Rujittika Mungmunpantipantip, Viroj Wiwanitkit</i>	SciELO SochiPE PubMed	601
Respuesta carta al editor titulada: Encierro por COVID-19 y demanda de atención en salud de niños y adolescentes con quemaduras: Correspondencia. Response to the letter of editor entitled: COVID-19 lockdown and demand for health care of children and adolescents with burns: Correspondence. <i>Fresia Solís F.</i>	SciELO SochiPE PubMed	603
Reglamento de Publicaciones		604

¿Por qué estudiar sobrecarga de fluidos en niños graves? Revocación médica, heterogeneidad y resistencia al cambio

Why study fluid overload in critically ill children? Medical reversal, heterogeneity, and resistance to change

Franco Díaz^{a,b}

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

^bEscuela de Post grado, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.



La sobrecarga de fluidos ha sido un tema de discusión recurrente durante los últimos 20 años en cuidados críticos. Inicialmente orientado al manejo de adultos, rápidamente se extendió a pacientes pediátricos. Al realizar una búsqueda bibliográfica de los últimos 20 años en la base de datos de literatura Biomédica y Ciencias de la Vida del National Institute of Health de Estados Unidos, se observa un aumento progresivo del número de publicaciones anuales, llegando a un incremento mayor a 7 veces en los últimos años. Los estudios que incluyen pacientes pediátricos varían entre 10 y 20% del total anual.

En este número de Andes pediaterica, Chávez-Valdivia y cols.¹, reportan el análisis de una cohorte de 170 niños graves en una unidad de cuidados intensivos pediátricos polivalente, determinando que la sobrecarga de fluidos es un factor independiente para mortalidad. Este estudio suma al cuerpo de evidencia actual, el rol de la sobrecarga de fluidos como un factor iatrogénico en pacientes graves, y no corresponde a un epifenómeno de la severidad.

La recomendación “considere la administración de fluidos en un niño gravemente enfermo para mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos y recuperar la homeostasis” instaurada hace más de 50 años permanece

vigente hasta hoy. Entonces, cabe preguntarse por qué seguimos estudiando la reanimación con fluidos y la sobrecarga de volumen.

La administración de líquidos a niños enfermos tiene una larga tradición en pediatría. Según datos de la Organización Mundial de Salud, la diarrea aguda es aún la tercera causa de muerte a nivel mundial en menores de 5 años². Alrededor de medio millón de niños menores de 5 años muere por diarrea anualmente en el mundo y un cuarto de ellos es por rotavirus. Los niños son especialmente susceptibles a la deshidratación aguda grave por aumento de las pérdidas gastrointestinales y la dependencia de sus cuidadores para la ingesta de agua. En los últimos 30 años gracias a los avances en acceso a agua potable, medidas higiénicas y sanitarias, como la vacuna contra rotavirus, la mortalidad fue reducida a un tercio¹. Una de las medidas exitosas establecidas desde los años 70, es la terapia de rehidratación oral, la cual en forma escalonada propone desde medidas que pueden ser utilizadas en todos los escenarios sanitarios como la reposición de agua y electrolitos con sales de rehidratación por vía oral, hasta medidas invasivas como fleboclisis para restablecer el medio interno.

Con el surgimiento de unidades especializadas para la atención de niños, servicios de urgencia infantil, uni-

Correspondencia:
Franco Díaz
francodiazr@gmail.com

dades de hospitalización general y de manejo de pacientes graves, la práctica exitosa de administración de líquidos fue rápidamente adoptada. Experiencias previas de medicina de guerra e infecciones graves en adultos, la plausibilidad biológica y asociaciones mecanísticas, quedaron plasmadas en pequeños estudios clínicos, estableciendo la hipovolemia como evento central característico en las infecciones graves, sepsis y falla multiorgánica en niños, una de las principales causas de ingreso a unidades críticas pediátricas³. Es así como durante más de dos décadas el desarrollo protocolos de tratamiento, guías clínicas y campañas internacionales, respaldadas por organizaciones científicas y la industria, insistieron en la administración endovenosa rápida de fluidos, equivalentes a casi una volemia, a niños con enfermedades agudas con alteraciones en el examen cardiovascular^{4,5}.

La sistematización del cuidado en “paquetes de medidas” (de la literatura anglosajona, *bundles*) ha tenido un impacto significativo en disminuir la morbimortalidad pediátrica en el ámbito pre-hospitalario, atención primaria y hospitalaria. Entre ellas destaca la *campaña sobreviviendo a la sepsis*, que incluye diagnóstico precoz, administración rápida y temprana de antibióticos, fluidos y drogas vasoactivas, aunque no se ha logrado establecer la importancia individual de las intervenciones. Aún en estudios contemporáneos de mejora de procesos clínicos, el cumplimiento de sus componentes y medidas es bajo y transitorio^{6,7}.

El uso indiscriminado de estos *bundles*, incuyó la administración ubicua de grandes cantidades de soluciones cristaloideas, como la solución salina normal y solución de Ringer-Lactato, dando por sentado durante mucho tiempo que carecía de efectos deletéreos. Por ejemplo, en forma frecuente los pacientes hospitalizados reciben fluidos como una respuesta refleja y automática ante signos tan inespecíficos como taquicardia o fiebre, denominado por algunos como *taquicardiofobia*. La inutilidad de la terapia planteada en forma inicial lentamente dio paso a reportes de grupos de riesgo en que la sobrecarga de fluidos se asociaba a peores resultados clínicos, especialmente en pacientes con mayor gravedad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. En los niños graves las causas de un balance neto progresivo de agua son múltiples, pero la administración de fluidos durante las primeras horas puede fácilmente aumentar al doble o triple de los requerimientos fisiológicos, independiente de la volemia efectiva. Esto se torna peor cuando estas prácticas se extienden a los días o semanas siguientes de hospitalización, como una cronificación de una terapia aguda^{8,9}. Como hemos comentado previamente en Andes pediátrica, el punto de quiebre en este tema fue el trabajo de Maitland y cols. en el año 2011, en el que demostró que la reanimación con líquidos parenterales aumentó la mortalidad en los niños de África sub-sahariana con infecciones graves en comparación con los niños que no los recibieron^{10,11}.

Desafortunadamente, la respuesta de la academia ha sido tremendamente insuficiente y solo recientemente algunas de las recomendaciones de la práctica clínica han sido tenuemente modificadas^{6,8,10,12}.

La resistencia al cambio de las prácticas no es algo nuevo. La reanimación con fluidos es uno de los casos más notables de *revocación médica* (del inglés *medical reversal*) de una terapia en cuidados intensivos pediátricos. En forma ideal, las prácticas usadas (tratamientos, procedimientos, diagnósticos, etc.) debieran ser cambiadas al surgir evidencia nueva, robusta y de calidad, lo que genéricamente denominamos un proceso de *reemplazo* de prácticas médicas¹³. Sin embargo, frecuentemente este reemplazo puede estar basado en evidencia imprecisa, sesgada o parcial, o peor aún impulsada por agendas de otras partes interesadas (*stakeholders*), políticas, de la industria y comerciales, entre otras. El déficit de datos y estudios de calidad lleva a recomendaciones, que, en su mayoría, son muy débiles. Sólo después de muchos años y miles de niños tratados en forma iatrogénica o fútiles, nos damos cuenta de la necesidad de revocación de una terapia previamente consensuada como la reanimación con fluidos hasta 60 ml/kg en niños graves, independiente de su estado cardiovascular, comorbilidades, terapia previa, curso de la enfermedad y antecedentes sociodemográficos de los pacientes^{6-8,10,12,14}.

La investigación de Chávez-Valdivia y cols.¹ nos recuerda que ha llegado el momento de acción, ya que el cambio de prácticas ha demorado más de una década. Es necesario que en forma global todos los involucrados en el manejo de niños instauremos iniciativas de mejora de la calidad de la atención, que incluya el manejo de fluidos y sobrecarga de volumen. En especial cuando la respuesta de la academia y sociedades científicas es lenta y deficiente, el manejo personalizado por los clínicos al lado de la cama del paciente debe forzar el cambio.

La academia propone un estudio controlado aleatorizado, de la más alta calidad para generar evidencia. Sin embargo, es necesario preguntarse quién consideraría tratar en la actualidad un grupo de niños graves con una administración fluidos no controlada o protocolizada (estrategia liberal). Luego de haber presenciado durante casi dos décadas los efectos negativos de fluidos y la consecuente sobrecarga de volumen, lo aconsejable a la luz de el conocimiento contemporáneo, es evaluar caso a caso, personalizar las mejores medidas de administración de fluidos y no aplicar en forma sistemática la terapia médica como es usada en la actualidad. Entonces, lo racional es decir que no, aún corriendo el riesgo de que a futuro debamos enfrentar una revocación de esta práctica médica.

Conflicto de intereses

Miembro del Comité Editorial de Andes Pediátrica/ Revista Chilena de Pediatría.

Referencias

- Chávez-Valdivia A, Rojas-Vivanco P, Castañeda A, Valdivia-Tapia M, Carreazo N. Asociación entre sobrecarga de fluidos y mortalidad en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Andes Pediatr*, 2022;93(4)-in press. doi: 10.32641/andespediatr.v93i4.4043.
- GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(9):897]. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(9):909-48. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1.
- Díaz Rubio F. Carga de enfermedad de sepsis en el lactante menor. Un gran desafío multidisciplinario para Latinoamérica. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4). doi: 10.32641/rchped.v91i4.2281.
- Aneja RK, Carcillo JA. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77:986-92.
- Arriagada D, Donoso A, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en unidad de cuidados intensivos: Enfoque actual en el tratamiento. *Revista chilena de pediatría*, 2015; 86(4):224-35. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.07.013.
- Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis para el tratamiento en niños del shock/choque séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis. Disponible en: <<https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients/Surviving-Sepsis-Guideline-Infographic-Spanish-Translations.pdf?lang=en-US>> accedido 22.06.22.
- Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis EF, López PA, Jagua-Gualdrón A. Effect of a Sepsis Educational Intervention on Hospital Stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19:e321-8. doi: 10.1097/PCC.0000000000001536
- Wooldridge G, O'Brien N, Muttalib F, Abbas Q, Appiah J, Baker T, et al. Desafíos de la utilización de las Guías Pediátricas Internacionales 2020 de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis en contextos de recursos limitados: Una visión del mundo real más allá de la academia. *Andes pediatr*. 2021; 92(6):954-962. doi: 10.32641/andespediatr.v92i6.4030.
- Van Regenmortel N, Verbrugge W, Roelant E, et al. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population. *Intensive Care Med* 2018; 44:409-17. doi: 10.1007/s00134-018-5147-37.
- Díaz F, Cruces P. ¿Debemos utilizar las directrices de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis en niños con sepsis temprana? Enfoque en infusión inicial rápida de fluidos. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90(2): 133-6. doi: 10.32641/rchped.v90i2.983.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483-95. doi: 10.1056/NEJMoa1101549.
- Cruces P. Sepsis desde la perspectiva de países de medianos y bajos ingresos. *Andes pediatr*. 2021;92(6): 829-30. doi: 10.32641/andespediatr.v92i6.4122.
- Herrera-Perez D, Haslam A, Crain T, et al. A comprehensive review of randomized clinical trials in three medical journals reveals 396 medical reversals. *Elife*. 2019;8:e45183.
- Díaz F, Gonzalez-Dambrauskas S, Hau Lee J, Cruces P. Consideraciones geográficas en la interpretación de los resultados de revisiones sistemáticas y meta-análisis: fluidos en sepsis pediátrica. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90(3):247-9. doi: 10.32641/rchped.v90i3.1091.
- Weiss SL, Balamuth, F, Long E et al. PRagMatic Pediatric Trial of Balanced vs nOrmaL Saline FLUId in Sepsis: study protocol for the PRoMPT BOLUS randomized interventional trial. *Trials* 2021; 22:77. doi: 10.1186/s13063-021-05717-4.

Síndrome hipotónico del recién nacido y lactante

Hypotonic infant

Daniela Alarcón Benítez^a, María de los Angeles Beytía Reyes^{a,b}, Raúl G. Escobar^a,
Alicia Núñez Farías^a, María Eugenia López Bohner^c, Daniela Avila-Smirnow^{a,b}

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

^bUnidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cNeurología Pediátrica, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Recibido: 01 de octubre de 2021; Aceptado: 22 de junio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome hipotónico del recién nacido y lactante es un diagnóstico de trabajo, que requiere de un exhaustivo estudio a fin de identificar su etiología. La evaluación clínica inicial es fundamental para identificar la sospecha diagnóstica y orientar al estudio de laboratorio.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Avances en imagenología y biología molecular han determinado cambios en los algoritmos diagnósticos. Actualmente debemos obtener diagnósticos de precisión, que permitirán programar el manejo en cada paciente, incluyendo neuro-rehabilitación, y en algunos casos terapias modificadores de enfermedad.

Resumen

La hipotonía del recién nacido y del lactante es un desafío diagnóstico frecuente en la práctica pediátrica. Se define como la disminución de la resistencia al movimiento pasivo. El síndrome hipotónico es un diagnóstico de trabajo y se debe identificar su causa para determinar morbilidades asociadas, pronóstico y manejo. Rápidos avances en bioinformática y pruebas genéticas moleculares permiten obtener diagnósticos de precisión tempranamente en el proceso diagnóstico, por lo cual se hace necesario realizar una revisión actualizada en este tema. El objetivo de esta actualización es describir la aproximación diagnóstica al síndrome hipotónico y sus principales etiologías. Se realizó una revisión de la literatura en PubMed y Scielo, incluyendo artículos relevantes en inglés y español publicados en los últimos 15 años. Se enfatiza el valor del examen e historia clínica en la localización de la causa de la hipotonía (central o periférica) como primer paso hacia el diagnóstico etiológico. Enfermedades sistémicas como encefalopatía hipóxico-isquémica, sepsis, insuficiencia cardíaca, alteraciones metabólicas y de electrolitos plasmáticos son aún causas comunes de hipotonía central. La hipotonía periférica implica trastornos del asta anterior de la médula espinal, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo, de origen hereditario o adquirido. El uso de imágenes del sistema nervioso central y músculo, paneles genéticos y exoma, constituyen los más recientes aportes al diagnóstico del síndrome hipotónico. Este artículo propone un enfrentamiento inicial basado en los principales elementos clínicos que orienten a un determinado diagnóstico. La terapia es de soporte, excepto por algunas condiciones que tienen tratamiento específico.

Palabras clave:

Hipotonía Muscular;
Hipotonía Neonatal;
Atrofia Muscular
Espinal;
Miopatías;
Creatina Quinasa

Abstract

Hypotonia of the newborn or infant is defined as decreased resistance to passive movement and is a frequent diagnostic challenge in pediatric practice. The hypotonic syndrome is a working diagnosis and its etiology must be identified to determine associated morbidities, prognosis, and management. Rapid advances in bioinformatics and molecular genetic testing allow for early accurate diagnoses in the diagnostic process. Therefore, it is necessary to carry out an updated review on this topic. The objective of this non-systematic narrative review is to describe the diagnostic approach to hypotonic syndrome and its main etiologies. A review of the literature from PubMed and Scielo databases was carried out, including relevant articles in English and Spanish published in the last 15 years. We emphasize the value of the clinical examination and history in locating the cause of hypotonia (central or peripheral) as the first step toward the etiological diagnosis. Systemic diseases such as sepsis, hypoxic-ischemic encephalopathy, heart failure, and metabolic and electrolyte abnormalities are still common causes of central hypotonia. Peripheral hypotonia involves disorders of the anterior horn of the spinal cord, peripheral nerve, neuromuscular junction and muscle, of inherited and acquired origin. The use of images of the central nervous system and muscle and genetic panels and exome, constitute the most recent contributions to the diagnosis of hypotonic syndrome. This article proposes an initial approach based on the main clinical clues leading to a certain diagnosis. Its therapy is supportive, except for some conditions that require specific treatment.

Keywords:

Muscle Hypotonia;
Neonatal Hypotonia;
Spinal Muscular
Atrophy;
Myopathies;
Creatine Kinase

Introducción

La hipotonía representa un motivo de consulta frecuente en la práctica pediátrica en recién nacidos (RN) y lactantes, ya que forma parte del cuadro clínico de un numeroso grupo de enfermedades. Se define como disminución de la resistencia al movimiento pasivo, que puede asociarse o no a disminución de la fuerza muscular¹. La hipotonía es un diagnóstico sindromático, o de trabajo, por lo que una vez identificada en un paciente, se debe determinar con precisión la localización (central o periférico), situando la lesión mediante la anamnesis, el examen neurológico detallado, y los exámenes complementarios adecuados. De la determinación de una correcta etiología, dependerá el pronóstico y el tratamiento².

En los RN la hipotonía se manifiesta clínicamente por la presencia de posturas anormales, y por una disminución de la resistencia muscular a los movimientos pasivos (figura 1). La hipotonía se puede asociar a debilidad muscular o falta de fuerza, la que se manifiesta principalmente como disminución de los movimientos anti-gravitatorios. Es clave identificar qué niños presentan debilidad muscular, ya que es en ellos en quienes debemos sospechar una hipotonía de origen periférico, es decir, una enfermedad neuromuscular³. Así mismo, debemos diferenciar la hipotonía de la hiperlaxitud, o aumento en el rango de movimiento de la articulación, que a menudo pueden coexistir⁴. En los lactantes, la hipotonía se puede manifestar con retraso en la adquisición de hitos del desarrollo psicomotor, además de los síntomas previamente mencionados en los RN⁵. Algunos elementos que orientan hacia una

hipotonía central son: antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica, epilepsia, retraso global del desarrollo psicomotor, y fuerza muscular y reflejos osteotendíneos preservados.

Gracias a los avances de la genética molecular, los algoritmos diagnósticos del síndrome hipotónico han experimentado cambios en los últimos años. Es por ello que consideramos necesario realizar esta revisión narrativa, en la que incluimos tanto los aspectos clínicos, como la contribución de la genética molecular al estudio de este síndrome.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Scielo a fin de identificar artículos relacionados a las aproximaciones diagnósticas al síndrome hipotónico, y sus principales etiologías. Se incluyeron artículos publicados entre enero 2005 y junio 2021, en inglés y español, de tipo observacional, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, conferencias de desarrollo de consenso, revisiones, y meta-análisis. Se excluyeron los artículos cuyo tópico no se adecuara a los objetivos de esta revisión y los que no estuviesen suficientemente actualizados.

Clasificaciones

La hipotonía se clasifica en 2 grandes categorías: central y periférica. Sin embargo, esta definición es arbitraria y puede existir superposición de características clínicas en un RN o lactante hipotónico⁶. La falta de fuerza o debilidad muscular es característica de la hipotonía periférica.

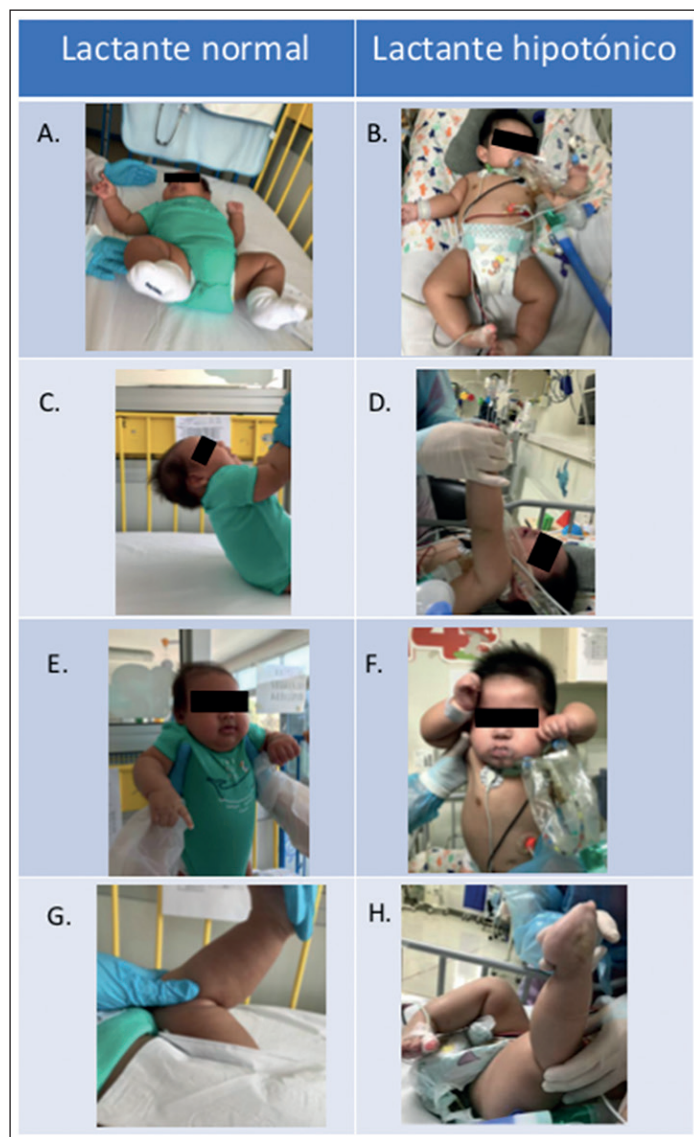


Figura 1. Maniobras para evaluación de hipotonía en un lactante sano, y en uno hipotónico y débil portador de miopatía nemalínica asociado a una variante patogénica en el gen *NEB*: **A:** postura en decúbito supino; **B:** postura de batracio con cadera en abducción; **C:** tracción ventral: cabeza alineada con tronco y flexión de extremidades superiores (EES); **D:** Rezago cefálico y extensión de EES; **E:** Suspensión vertical; **F:** hombros no oponen resistencia, tiende a deslizarse por las manos del examinador; **G:** ángulo poplíteo normal 0-3 meses 80-100°; **H:** ángulo articular aumentado. Hubo consentimiento de los padres para el uso de fotografías.

La hipotonía central puede estar asociada a las siguientes condiciones: enfermedad sistémica, hipotonía sindrómica o síndromes genéticos, disgenesia cerebral, cerebro estructuralmente normal, malformación cerebelosa y lesión de médula espinal⁷. La hipotonía central tiene origen en las estructuras y vías del sistema nervioso central (SNC) que activan la segunda motoneurona en el asta anterior de la médula, como el cerebro, tronco-encéfalo, cerebelo y médula espinal.

Por otro lado, la hipotonía periférica implica trastornos neuromusculares, incluyendo los del asta anterior de la médula espinal, las raíces y nervios periféricos, la unión neuromuscular y el músculo⁸. La patología neuromuscular ha sufrido importantísimos avances en el curso de los últimos años. Aunque muchas de las descripciones históricas de estas enfermedades siguen teniendo un gran valor diagnóstico, no es hoy suficiente para dar una explicación a la mayoría de las entidades que en ella se agrupan. El advenimiento de la genética molecular, de la secuenciación de próxima generación (SPG), y el mejor conocimiento de las proteínas de la fibra muscular, han sido la causa de que se creen nuevas clasificaciones de las enfermedades neuromusculares. A pesar de ello, esta gran evolución de los conceptos nosológicos está aún en desarrollo³.

Epidemiología

Si bien la hipotonía es un signo que se presenta de forma frecuente, hay poca información respecto a su prevalencia, ya que se trata de un diagnóstico sintomático y no etiológico, lo que dificulta el llevar a cabo estudios epidemiológicos. Un estudio mostró que del total de RN hipotónicos, 83% correspondió a causas centrales, destacando encefalopatía hipóxico-isquémica (49%) y genopatía (15%). Las causas periféricas correspondieron a 17%, destacando hipermagnesemia (68%) y miopatías (21%)¹.

Las condiciones donde la hipotonía central y periférica pueden coexistir son: distrofias musculares congénitas (figura 2), degeneración neuro axonal infantil, enfermedades por almacenamiento de lípidos, trastornos lisosomales y mitocondriales⁹.

Aproximación diagnóstica: principales elementos de la historia clínica y examen físico

La evaluación del tono depende de distintas variables, como experiencia del examinador, estado de alerta, edad gestacional, uso de medicamentos (sedación) y enfermedades intercurrentes¹⁰. Distintas maniobras pueden ayudar a evaluar el tono muscular en un lactante y en un RN (figura 1).

En opinión de los autores, una anamnesis detallada y un examen físico completo logran orientar aproximadamente un 50% de los diagnósticos diferenciales. Los exámenes complementarios deben solicitarse según los hallazgos clínicos (ver propuesta de enfrentamiento en figura 3 y 4). El examen físico del RN y lactante es distinto al examen del niño mayor, debido a procesos madurativos en curso. Sin embargo, es imprescindible realizarlo rigurosamente, al igual que una

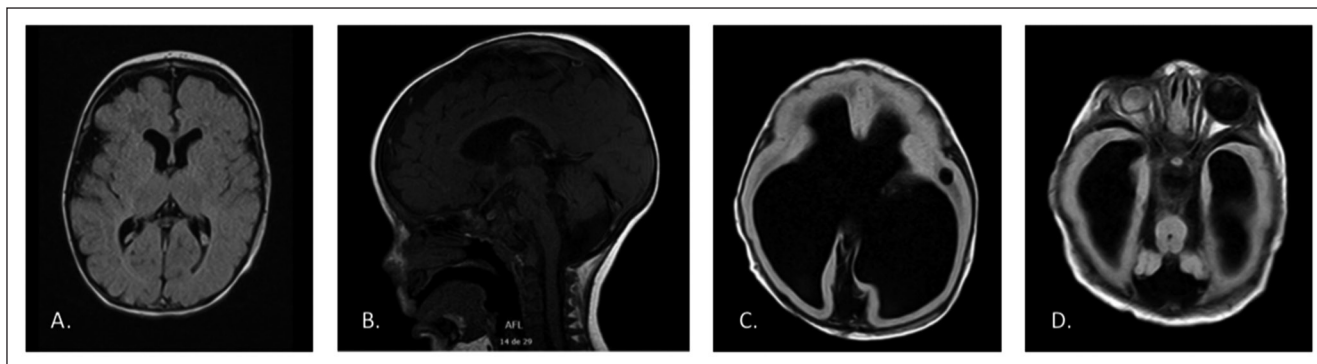


Figura 2. Ejemplos de estructura cerebral anormal en imágenes de resonancia magnética cerebral: (A) corte axial en secuencia FLAIR: cerebro normal (B) corte sagital en secuencia T1: Mega cisterna magna de amplia comunicación al cuarto ventrículo con hipoplasia del vermis cerebeloso (síndrome de Dandy-Walker) (C-D) corte axial en secuencia FLAIR: acentuada hidrocefalia con ausencia de septum pellucidum y lisencefalia temporo-parietal y occipital, microftalmia derecha asociada a signos sugerentes de vítreo primario hiperplásico persistente (paciente con distrofia muscular congénita con compromiso cerebral, del tipo Síndrome de Walker-Warburg).

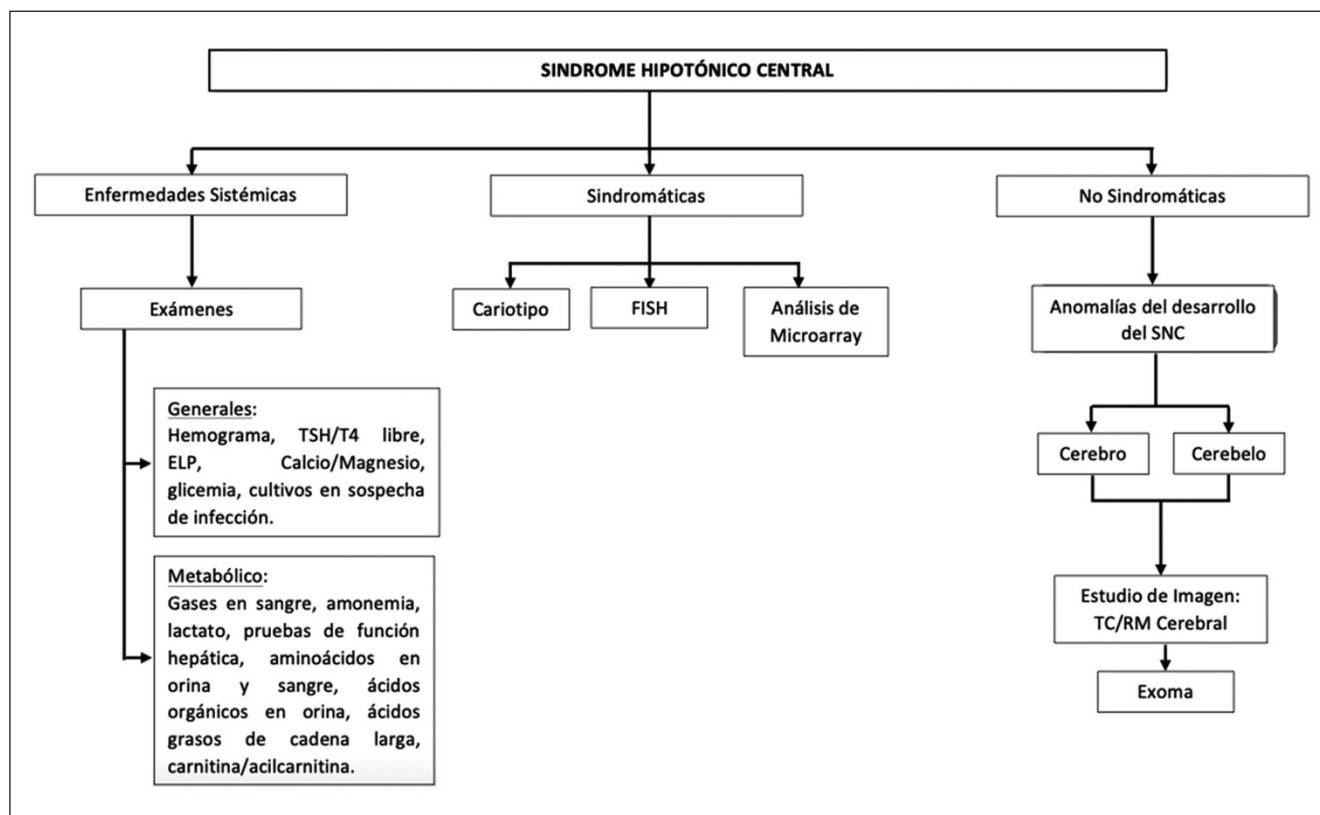


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en el síndrome hipotónico central. Es indicativo de afectación central los signos de disfunción cerebral, rasgos dismórficos, malformaciones asociadas, reflejos arcaicos conservados, reflejos osteotendinosos normales o aumentados y debilidad muscular escasa o ausente. Dentro de las posibles etiologías, la enfermedad sistémica es la más importante y frecuente en el RN, afectando el SNC en forma difusa. Otra causa importante es la presencia de síndromes genéticos conocidos por su asociación con hipotonía, siendo las condiciones más comunes: síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Prader Willi, síndrome de Angelman y síndrome de Edwards (trisomía 18). Finalmente, las causas no sindrómicas son pacientes que no reúnen características dismórficas reconocibles, pero tienen alteraciones del SNC que resultan en hipotonía. TSH, thyroid stimulating hormone. T4L, tiroxina libre. ELP, electrolitos plasmáticos. FISH, fluorescence in situ hybridization (hibridación fluorescente in situ). SNC, sistema nervioso central. TC, tomografía computada. RM, resonancia magnética.

anamnesis detallada, a fin de orientar hacia el origen de la hipotonía, como se detalla en la tabla 1.

En el examen físico es cardinal evaluar si el niño presenta debilidad muscular, lo que sugiere una alteración en el sistema nervioso periférico (SNP). Los elementos en el examen físico que orientan a debilidad muscular son posición de “batercio” (caderas abducidas y rodillas flectadas), menor resistencia al examen al estimular mediante tacto, ausencia de movimientos anti-gravitatorios, compromiso respiratorio sin causa

y un RN > 34 semanas que no deglute, entre otros (tabla 1)⁴.

El estudio de un RN o lactante en el que sospechamos un síndrome hipotónico central dependerá de la causa más probable (figura 3). Si sospechamos compromiso cerebral estructural, las neuroimágenes serán fundamentales para corroborar el diagnóstico etiológico. En cambio, si estamos pensando en un síndrome genético, solicitaremos la prueba genética más apropiada.

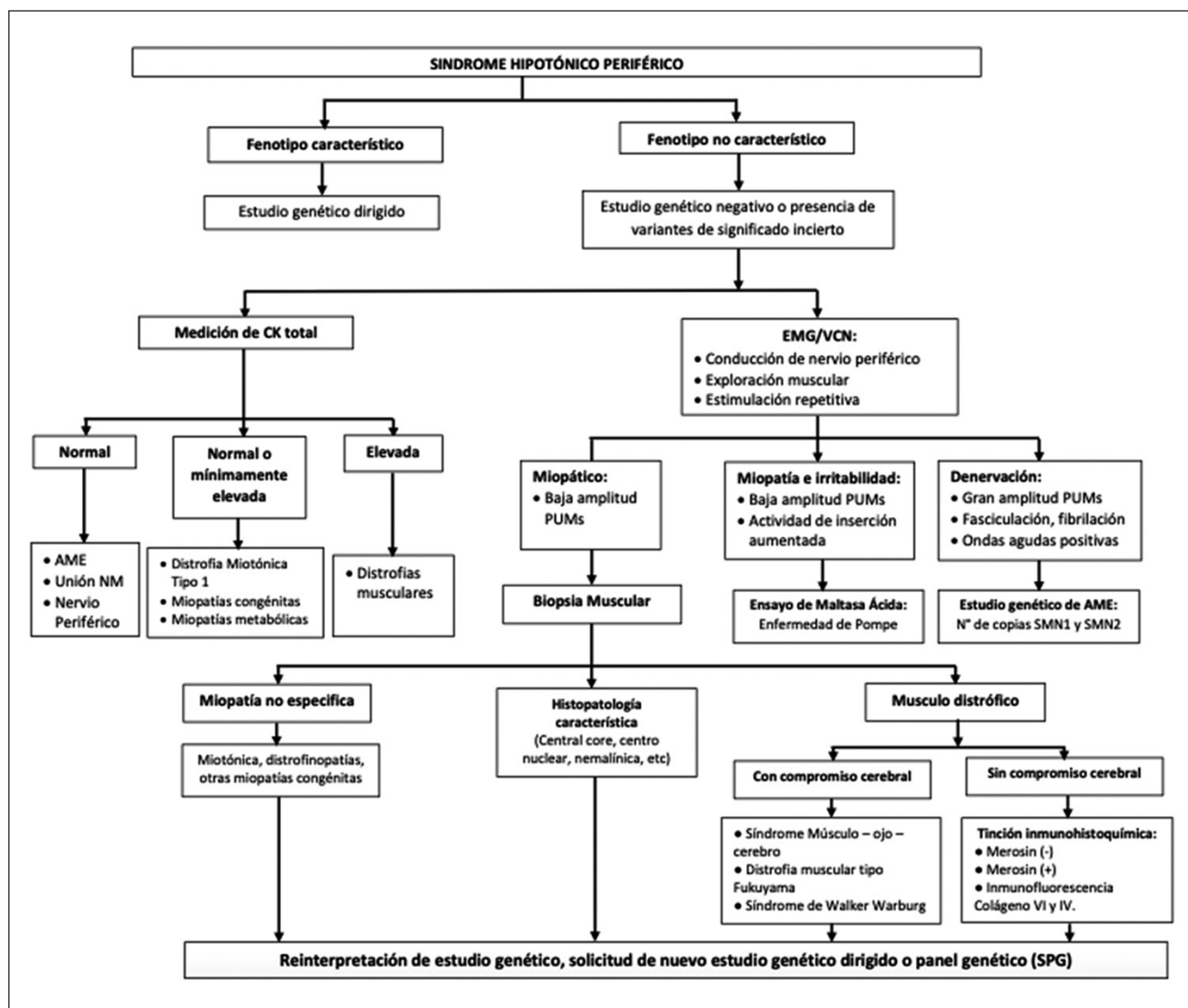


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en el síndrome hipotónico periférico. Es indicativo de afectación periférica la ausencia de signos de disfunción cerebral, rasgos dismórficos o malformaciones; presencia de debilidad muscular acentuada, atrofia muscular, fasciculaciones, reflejos osteotendíneos disminuidos o abolidos. Cuando existe sospecha de un fenotipo característico, el siguiente paso es considerar estudio genético dirigido para patologías específicas. Si no se logra identificar etiología, debe realizarse determinación de creatina quinasa sérica y EMG/VCN. La EMG mostrará un patrón miopático en miopatías o denervativo en AME y neuropatías. La VCN es útil en neuropatías hereditarias sensitivas y motoras, distinguiendo entre axonal y desmielinizante. La biopsia, hoy en día se utiliza con menos frecuencia por la disponibilidad de test genéticos específicos para muchas condiciones bajo consideración. Sin embargo, en algunas situaciones sigue siendo fundamental para guiar la evaluación. –CK, creatinquinasa. AME, atrofia músculo espinal. Unión NM, unión neuromuscular. SPG, secuenciación de próxima generación. EMG, electromiografía. VCN, velocidad de conducción nerviosa. PUMs, potenciales de unidad motora.

Tabla 1. Síndrome hipotónico central versus periférico: elementos claves en la historia y examen físico

	Central	Periférico
<i>Historia clínica</i>		
Historia familiar	Abortos repetidos, muerte infantil temprana (genético)	Antecedente familiar de ENM, madre con miastenia gravis o distrofia miotónica tipo 1
Embarazo	Drogas teratogénicas, RCIU, HTA materna	Hipocinesia fetal (artrogriposis)
Líquido amniótico	Oligohidroamnios	Polihidroamnios
Parto	Parto dificultoso, asfixia neonatal	Distocias de posición
Periodo neonatal	Prematurez, PEG, hiperbilirrubinemia, sepsis, HIV, malformación de otros órganos.	Trastorno de succión-deglución, requerimiento de VM sin causa cardiopulmonar clara.
<i>Examen físico</i>		
Compromiso cognitivo	Puede estar presente	Generalmente ausente
Retraso del DSM	Global	Predominio motor
Estado mental alterado	Presente	Ausente
Crisis epilépticas	Presente	Ausente
Perímetro craneano	Micro o macrocefalia	Normal
Dismorfias	Puede estar presente	Facie miopática
Malformaciones	Puede estar presente	Generalmente ausente
Hipoacusia/amaurosis	Puede estar presente	Ausente
Fasciculaciones	Ausente	Puede estar presente
Movs antigravitatorios	Presentes	Disminuidos
Reflejos arcaicos	Persistentes	Disminuidos
ROT	Normal o aumentados	Ausentes o disminuidos
Reflejo plantar	Extensor o asimétrico	Flexor
Clonus	Presente	Ausente
Otros	Postura en tijera, pulgares incluidos	Respiración paradójica, llanto débil, oftalmoplejía, ptosis, fatigabilidad
ENM enfermedad neuromuscular, RCIU, retardo del crecimiento intrauterino, HTA, hipertensión arterial, PEG pequeño para la edad gestacional. HIV, hemorragia intraventricular. VM, ventilación mecánica. Movs., movimientos. ROT, reflejos osteotendíneos.		

Ante la sospecha de un síndrome hipotónico de causa periférica, se deben realizar pruebas séricas generales como cuantificación de creatinquinasa, y de transaminasas que tienen una fracción de origen muscular, y luego un test genético específico si se sospecha una entidad definida, como por ejemplo ante la sospecha clínica de AME o distrofia miotónica tipo 1 (figura 4). En ausencia de una sospecha específica, debo proceder a la SPG, mediante paneles genéticos disponibles en forma comercial. Sin embargo, la SPG puede arrojar variantes de significado incierto, por lo que deberemos completar el estudio con las pruebas diagnósticas complementarias clásicas, como biopsia muscular, estudio electrofisiológico e imágenes musculares, a fin de interpretar correctamente los resultados genéticos³. Por

otro lado, por su elevado costo, la SPG no está siempre rápidamente disponible en los centros hospitalarios y debemos comenzar por un estudio electrofisiológico y/o biopsia muscular para aproximarnos al diagnóstico.

Examen físico de los padres

El examen físico de los padres también puede proporcionar información en relación con el diagnóstico, especialmente porque un padre puede tener síntomas leves y el RN estar severamente afectado como ocurre en la Distrofia miotónica tipo 1 congénita y Miastenia gravis neonatal transitoria, causas periféricas que se mencionarán en la sección de hipotonía periférica.

Síndrome hipotónico central v/s periférico y sus etiologías

Hipotonía Central

Es la principal causa de hipotonía en el RN.

1) Causas sistémicas

La causa más importante y frecuente en el RN, que afecta todo el SNC en forma difusa, incluyendo encefalopatía hipóxico-isquémica, insuficiencia cardíaca, errores innatos del metabolismo, sepsis e infecciones congénitas, entre otras causas. La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más frecuente de hipotonía central, asociada a alteración de conciencia en el período inmediato de RN, y que persiste con hipotonía más allá del periodo neonatal. Posteriormente, los niños pueden evolucionar con una examen motor normal, o con espasticidad, y/o presentar distonía⁷.

Los errores innatos del metabolismo también pueden presentarse como encefalopatía aguda neonatal con hipotonía, asociada a otros síntomas como vómitos, rechazo del alimento, dificultad respiratoria, apnea, bradicardia, y convulsiones⁷. Deben sospecharse en un embarazo y parto normal, con desarrollo de hipotonía después del 1° o 2° día de vida. Dentro de los errores innatos del metabolismo con esta presentación destacan la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos, enfermedades lisosomales, peroxisomales, mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, y déficit de sulfito-oxidasa.

La infección congénita por citomegalovirus, también puede asociarse a hipotonía en los casos más severos, acompañada de microcefalia/macrocefalia, petequias, trombocitopenia, hepatomegalia e hipoacusia. Las neuro-imágenes pueden mostrar calcificaciones intracraneanas y dilatación ventricular^{11,12}.

Los desórdenes tiroideos son una causa tratable de hipotonía congénita central. Destaca el recientemente caracterizado, déficit de MCT8 (monocarboxilato transporter 8), un desorden subdiagnosticado y que no responde a terapias farmacológicas habituales¹³.

2) Síndromes genéticos

Una causa importante de hipotonía, es la presencia de síndromes genéticos. Dentro de ellos destacan:

- **Síndrome de Edwards (trisomía 18):** Se caracteriza por marcado retraso del desarrollo psicomotor, microcefalia, fontanela amplia, occipucio prominente, esternón corto, agenesia o hipoplasia de pulgar, mano trisómica y cardiopatía congénita^{14,15}.

- **Síndrome de Down (trisomía 21):** Presentan las siguientes características físicas y fenotípicas: hendiduras palpebrales oblicuas, epicanto, puente nasal plano, orejas de implantación baja, braquicefalia, macroglosia, pliegue palmar único, cuello corto y ancho e hiperlaxitud¹⁶.
- **Síndrome de Prader Willi (defecto del cromosoma 15):** Es un ejemplo clásico de hipotonía central, que puede simular hipotonía periférica en el período neonatal e infantil temprano. Se caracteriza por hipotonía severa, disminución de movimientos espontáneos y un trastorno de deglución severo. En etapas posteriores de la vida, se observa discapacidad intelectual leve, hiperfagia, obesidad, pubertad precoz e hipogonadismo^{17,18}.

3) Causas no sindrómicas

Son pacientes sin características dismórficas específicas, pero que tienen alteraciones del SNC, por ejemplo Síndrome de Dandy-Walker y malformación de Chiari. Dentro de este grupo, el Síndrome de Joubert podría presentar algunos rasgos faciales distintivos.

- Cerebro:

- **Disgenesia cerebral:** Grupo de pacientes que tiene evidencia de anomalías, habitualmente menores, del desarrollo encefálico en la RM. Ocasionalmente, podemos observar anomalías mayores como esquizencefalia o lisencefalia, entre otras. Frecuentemente tienen déficit tanto cognitivo, como motor⁷.
- **Cerebro normal:** Pacientes cuyos estudios de neuroimagen no muestran anomalías estructurales, sin embargo su cuadro clínico sugiere una hipotonía de origen central.

- **Cerebelo:** Se detectan en los estudios de neuroimagen en el curso de evaluación de lactante hipotónico².

- **Malformación de Chiari:** Se clasifica en 4 subtipos^{19,20}:

Tipo 1: La más frecuente, ectopia tonsilar cerebelosa con descenso de las amígdalas por debajo del foramen magno.

Tipo 2: Descenso del cerebelo y bulbo, en general asociado a un mielomeningocele y espina bífida. Dependiendo del daño medular, si compromete asta anterior de la médula espinal, podría agregarse una parálisis flácida y manifestarse como debilidad en el nivel afectado.

Tipo 3: Herniación cerebelar que conforma el cuadro de encefalomielocele.

Tipo 4: Hipoplasia cerebelosa sin herniación.

- **Síndrome de Dandy-Walker:** Constituido por una hipoplasia o agenesia del vermis cerebeloso y expansión quística del IV ventrículo con fosa posterior amplia (figura 2).

- **Síndrome de Joubert “cerebelo-óculo-renal”:** El cuadro clásico se caracteriza por tres hallazgos principales: malformación distintiva del tronco-encefálico e hipoplasia del vermis cerebeloso denominada “signo del diente de molar”, hipotonía y retraso del desarrollo motor. A menudo, estos hallazgos se acompañan de taquipnea o apnea episódica, anomalías oculomotoras y enfermedad renal quística. Actualmente se conocen varios genes asociados, siendo los más descritos AHI1, ARLI3B, CC2D2A, CEP290, NPHP1, RPGRI-PIL, TMEM67¹¹.
- **Médula espinal:** La lesión medular como causa de hipotonía en RN y lactante es rara, generalmente relacionada a traumatismo por dificultad en la extracción del RN durante el parto. Resulta en una parálisis flácida por debajo del nivel de la lesión, que puede ser asimétrica y que evoluciona con un síndrome piramidal posteriormente^{5,6}.

Hipotonía Periférica

Cualquiera de los componentes de la unidad motora puede ser el origen de condiciones que resultan en hipotonía. A continuación se presentan en orden anatómico, desde segunda motoneurona en el asta ante-

rior de la médula espinal hasta músculo⁵. En la tabla 2 se resumen las entidades más frecuentes en cada una de las localizaciones anatómicas y sus características principales.

1) *Atrofia muscular espinal (AME)*

Causada por deleciones del exón 7, o de los exones 7 y 8, en el gen *SMN1*. Existen 4 tipos, pero sólo la AME tipo 1 y 2 se inicia en el periodo lactante, y los tipos 3 y 4 en etapas posteriores de la vida²². Si bien existe una forma de inicio neonatal, esta es inhabitual. En los lactantes con AME tipo 1, el más común, la enfermedad se presenta con fasciculaciones linguales, debilidad de predominio proximal, arreflexia, tórax en campana y dificultad respiratoria²³. La mímica facial, el desarrollo social y cognitivo típicamente están preservados. En ausencia de tratamiento específico y soporte ventilatorio, el tipo 1 progresa con compromiso de la deglución, falla respiratoria, y sobrevive hasta los 2 años de edad²⁴⁻²⁶. Sin embargo, nuevos tratamientos están cambiando la historia natural de esta enfermedad^{25,27,28}.

2) *Neuropatía*

Las neuropatías pueden clasificarse como primariamente desmielinizantes o axonales y, además, como hereditarias o adquiridas. La enfermedad de Charcot-

Tabla 2. Síndrome hipotónico periférico: entidades más frecuentes, cuadro clínico y estudios complementarios

	Localización			
	Entidades más frecuentes			
Entidad	2ª motoneurona	Nervio periférico	Unión neuromuscular	Músculo
	Atrofia Muscular Espinal (AME)	Charcot Marie Tooth (CMT)	Síndromes miasténicos congénitos	Distrofia miotónica tipo 1 Distrofias musculares congénitas Miopatías congénitas. Miopatías metabólicas: - Enfermedad de Pompe, mitocondriales Trastornos de los canales iónicos
	Examen físico y estudios complementarios			
Debilidad	Proximal	Distal, ascendente	Normal o generalizada	Proximal
ROTs	Ausentes	Ausente distal	Normales	Disminuidos
Compromiso sensitivo	No	Sí	No	No
Atrofia	Generalizada	Distal	No	Atrofia o hipertrofia
Otros	Fasciculaciones linguales		Fluctuación Fatigabilidad Ptosis, oftalmoparesia	Facie miopática Signo de Gowers (+)
Exámenes	- Análisis genético molecular: deleción o mutación del gen SMN1 - EMG: Denervación generalizada	EMG/VCN: Ralentización de conducciones nerviosas	EMG con estimulación repetitiva Estudio de fibra única estimulada Test de edrofonio o test de piridostigmina Test de hielo	Ck total EMG/VCN Biopsia muscular

EMG, electromiografía. VCN, velocidad de conducción nerviosa. CK, creatinquinasa.

Marie-Tooth (CMT, neuropatía motora y sensitiva hereditaria), es la forma más común de neuropatía hereditaria. Muy rara vez las neuropatías pueden presentarse como síndrome hipotónico en el lactante. Una neuropatía hereditaria se sospecha en un lactante por hipotonía, hiporreflexia, compromiso distal motor, deformidades del pie y artrogriposis^{29,30}. Puede observarse compromiso respiratorio en los casos más graves. Más de 80 genes diferentes están asociados con CMT³¹. En lactantes el espectro mutacional corresponde a *MPZ*, *PMP22*, *PRX* y *SH3TC2* en el 70% de los pacientes^{32,33}.

3) Síndromes miasténicos congénitos

Son un grupo de trastornos hereditarios heterogéneos causados por variantes patogénicas en genes que codifican proteínas esenciales para la transmisión neuromuscular. Los genes asociados con más frecuencia incluyen: *CHAT*, *CHRNE*, *COLQ*, *DOK7*, *GFPT1* y *RAPSN*. Se caracterizan por fatigabilidad del músculo esquelético, con inicio en el período neonatal o primera infancia. Las principales manifestaciones en el período neonatal incluyen: insuficiencia respiratoria, dificultades en la alimentación, llanto débil, ptosis palpebral, debilidad facial y bulbar generalizada³⁴.

4) Miastenia gravis neonatal transitoria

Propio del RN hijo de madre con Miastenia Gravis. Independiente del control de enfermedad materna, ocurre inactivación del receptor de acetilcolina del recién nacido por anticuerpos maternos que se dirigen hacia él. Puede presentarse como un cuadro caracterizado por hipotonía, ptosis, compromiso respiratorio y de deglución autolimitado, generalmente dentro de los primeros 4 días de vida. Un cuadro recientemente descrito es el Síndrome de inactivación del receptor de acetilcolina fetal gamma (FARIS) que se manifiesta como síndrome de akinesia fetal (hipomotilidad fetal, hipoplasia pulmonar, artrogriposis múltiple congénita), con características persistentes más allá de los 3 meses de vida^{34,35}.

5) Miopatía congénita

Comprenden un grupo clínico, histopatológico y genético heterogéneo de enfermedades musculares hereditarias, que se definen por características de estructura anormal en las fibras musculares. Se clasifican en 5 subgrupos: miopatías centralcore, miopatías nemalínicas, miopatías centronuclear, miopatías por desproporción del tipo de fibras y miopatía por almacenamiento de miosina³⁶. Se presentan con hipotonía, debilidad muscular, facie miopática y a menudo dificultad respiratoria³⁷. Tradicionalmente el diagnóstico y estudio se realizaba tras una evaluación clínica exhaustiva y biopsia muscular. Esta aproximación diag-

nóstica está cambiando, ya que las pruebas genéticas están cada vez más disponibles permitiendo la confirmación etiológica. Sin embargo, la biopsia muscular aún es imprescindible en algunos casos^{38,39}.

La miopatía nemalínica se puede asociar a trastornos de succión-deglución, debilidad de la musculatura facial, facie elongada y paladar alto, y en los casos más severos a artrogriposis y falla ventilatoria. La causa genética más frecuente de miopatía nemalínica autosómica recesiva (AR) son las mutaciones en el gen de la nebulina (*NEB*) (figura 1), mientras que las mutaciones en el gen de la alfa-actina 1 (*ACTA1*) son la principal causa de miopatía nemalínica autosómica dominante (AD)³⁷.

La causa principal de la miopatía centralcore son variantes patogénicas en el gen del receptor de rianodina 1 (*RYR1*), con formas AR en la infancia severas o moderadas³⁷.

En las miopatías centronucleares se encuentra la miopatía miotubular ligada al X, por variantes patogénicas en el gen de la miotubularina 1 (*MTM1*), con forma prenatal o neonatal severa, que afecta a hombres y se manifiesta con debilidad severa e insuficiencia respiratoria, artrogriposis múltiple y oftalmoparesia^{37,39}.

Mutaciones en el gen de la alfa-tropomiosina 3 (*TPM3*) AD o AR, es la causa más común de miopatías por desproporción del tipo de fibras⁴⁰.

6) Distrofia miotónica tipo 1 congénita

Se hereda como un trastorno autosómico dominante, debida a una expansión del triplete CTG ubicado en la región promotora de *DMPK*⁴¹, lo que se asocia a un fenómeno genético de anticipación, caracterizado por un fenotipo que será más severo con el curso de las generaciones⁴². Se presenta en hijos de madres con Distrofia miotónica, porque el fenómeno de anticipación es más frecuente en las mujeres. El RN presenta hipotonía marcada e hiporreflexia, diplejia facial, insuficiencia respiratoria, trastorno de succión deglución y contracturas osteo-articulares. Habitualmente la madre está afectada en forma leve y desconoce su enfermedad. Al examen de la madre se observa miotonía por agarre, miotonía por percusión en el músculo tenar o lengua, ptosis y/o debilidad distal^{11,42}.

7) Distrofias musculares congénitas

Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que comprometen el músculo de modo progresivo, de origen genético, y herencia AR en la mayoría de los pacientes⁴⁴. Los síntomas son evidentes desde el nacimiento, incluyendo hipotonía, debilidad e hiporreflexia de predominio proximal, CK elevada y un patrón distrófico en la biopsia muscular⁴⁵. Pueden estar asociadas o no a compromiso cerebral con discapacidad intelectual o anomalías estructurales (figura 2)^{44,46}.

Son numerosos los genes implicados, siendo los principales *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*, *LAMA2*, *SEPN1*, y *LMNA*^{47,48}.

Estudios complementarios

1) Creatina-quinasa total (CK total)

Corresponde a la determinación más valiosa en sangre. Está elevada en distrofias musculares congénitas (> 10 veces su valor normal, encabeza lista de diagnósticos diferenciales), en algunas miopatías metabólicas (ej. Enfermedad de Pompe) y mínimamente elevada o normal en Distrofia miotónica congénita y miopatías congénitas. Las transaminasas de origen hepato-muscular también pueden estar elevadas junto con la CK total, pero son menos específicas³.

2) Neuroimagen (TC, RM, espectroscopía por RM), RM de columna vertebral, RM muscular y ultrasonografía muscular

Como vimos, las etiologías centrales son las más frecuentes, por lo que está dentro del estudio de primera línea. La RM y ultrasonografía muscular pueden mostrar patrones de compromiso que pueden orientar hacia el estudio genético de un niño con síndrome hipotónico, o formar parte de la interpretación de paneles genéticos^{49,50}.

3) Pruebas genéticas específicas

- **Cariotipo rutinario:** Técnica de citogenética que organiza los pares de cromosomas en orden descendente de tamaño y de acuerdo con la posición del centrómero. Detecta anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, por ej. Síndrome de Down⁵¹.
- **Análisis para delección/duplicación:**
 - **FISH:** “fluorescent in situ hybridization”, técnica mixta de citogenética-molecular que permite diagnóstico de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales más pequeñas, con mayor resolución que el cariotipo, no permite analizar todo el genoma sino regiones específicas. Ej. Síndrome de Prader Willi^{17,51}.
 - **Array CGH:** “hibridación genómica comparativa”, técnica de citogenética-molecular que permite identificación de ganancia o pérdida cromosómica por rastreo del genoma completo en una sola etapa^{43,51}.
 - **MLPA:** “multiplex ligation-dependent probe amplification”, este ensayo permite el análisis de variaciones en el número de copias en regiones críticas de distintos cromosomas donde se pueden presentar alteraciones que causan un fenotipo clínico para la detección de síndromes por microdelección-microduplicación. Ej. neuropatías hereditarias y AME^{51,52}.

- **Determinación del número de repeticiones del triplete CTG en *DMPK*.** Se realizan dos metodologías en paralelo, mediante técnica con tipos de PCR⁵³.
- **Paneles genéticos mediante SPG, exoma y genoma:** Exámenes basados en secuenciación, útiles para el diagnóstico y descubrimiento de condiciones monogénicas^{32,54}:
 - **Panel:** Selección de genes asociados a fenotipo específico, secuenciación variable de 4-1.000 genes.
 - **Exoma:** Genes codificantes para proteínas, secuencia 22.000 genes aproximadamente.
 - **Genoma:** Regiones exónicas, intrónicas y regulatorias, de 50-100 veces el tamaño de un exoma.

4) Estudios metabólicos

Los errores congénitos del metabolismo presentan una baja incidencia, pero pueden manifestarse desde el período neonatal con hipotonía severa, compromiso de conciencia progresivo, crisis epilépticas refractarias, apneas o dificultad respiratoria y estancamiento ponderal. Tras la sospecha, es necesaria la búsqueda inmediata de trastornos del metabolismo energético, de aminoácidos, metabolismo de ácidos grasos y funcionamiento del ciclo de la urea⁵⁵.

5) Estudios Neurofisiológicos

- **Electromiografía:** La electromiografía con electrodo aguja mostrará un patrón miopático en miopatías o denervativo en AME y neuropatías agudas o subagudas, con signos de re-inervación^{3,43}.
- **Estudio de conducción nerviosa:** Es un estudio útil en la investigación de neuropatías hereditarias, sensitivas y motoras, distinguiendo entre axonal y desmielinizante⁷.
- **Estudio de fibra única estimulada:** Jitter aumentado en trastornos de la transmisión neuromuscular⁷.
- **Estimulación nerviosa repetitiva:** Alterada en enfermedades de la unión neuromuscular con un patrón decremental en defectos de transmisión postsinápticos o facilitación post tetánica en los pre-sinápticos. Es técnicamente difícil pues suele ser poco tolerado en niños pequeños⁷.

6) Estudios histopatológicos

La biopsia muscular, en un principio fue el test más útil en el diagnóstico de hipotonía periférica, pero actualmente se utiliza menos por la disponibilidad de test genéticos. Sin embargo, en algunas situaciones la biopsia muscular, sigue siendo fundamental para guiar la evaluación⁸.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico del síndrome hipotónico en enfermedades específicas

Entidad	Gen	Fármaco	Mecanismo
AME tipo I y II	<i>SMN1</i> y <i>SMN2</i>	Nusinersen	Oligonucleótido antisentido
		Onasemnogene abeparvovec-xioi	Constructo vector AAV-9 (vector viral adeno-asociado que contiene ADNc del gen <i>SMN</i>)
		Risdiplam	Molécula pequeña/modificador del splicing
Enfermedad de Pompe	<i>GAA</i>	Terapia de reemplazo enzimático	Alfa alglucosidasa humana recombinante
Síndrome miasténico congénito	ChAT, GFPT1, DAPGT1, ALG2, ALG14, RAPSN, PREPL	Piridostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa
		Neostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa
		Salbutamol	Agonista β_2 adrenérgico
Miastenia neonatal transitoria		Piridostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa

Medidas de tratamiento generales y específicas

El tratamiento es multidisciplinario e incluye educación a la familia, kinesioterapia, terapia ocupacional, manejo ortopédico, psicológico, soporte respiratorio y nutricional. En casos de extrema gravedad y mal pronóstico, se hará necesario adecuar el esfuerzo terapéutico. Existen terapias farmacológicas específicas, las que se detallan en la tabla 3.

tiva evaluación clínica, a fin de reconocer la etiología subyacente. La mayor disponibilidad de neuroimágenes y estudios genéticos, permiten actualmente obtener diagnósticos de precisión y de este modo orientar el pronóstico y tratamiento de los niños. Es de especial interés el obtener un diagnóstico precoz en los casos en los que debemos utilizar terapias farmacológicas específicas y en la adecuación del esfuerzo terapéutico.

Conclusiones

El síndrome hipotónico requiere de una exhaustiva

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Núñez AF, Aránguiz JR, Kattan JS, Escobar RH. Síndrome hipotónico del recién nacido Hypotonic syndrome in the newborn. *Rev Chil Pediatr* 2008;79:146-51.
- Gaona VA. Síndrome hipotónico del lactante. *Rev Neurol* 2013;57:23-35.
- Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. En: L.S. de Vries and H.C. Glass, Editors. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 162. 1st ed. Elsevier B.V., 2019.
- Leyenaar J, Camfield P, Camfield C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr Child Health*. 2005; 10:397-400.
- Fahey M. Floppy baby. *J Paediatr Child Health* 2015;51:355-6.
- Al-Ghamdi F, Ghosh PS. Clinical Reasoning: A tale of a hypotonic infant. *Neurology* 2016;87:e11-6.
- Bodensteiner JB. The Evaluation of the Hypotonic Infant. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:10-20.
- Bing Q, Hu J, Li N, Shen HR, Zhao Z. Clinical and skeletal muscle biopsy characteristics of 25 patients with floppy infant syndrome. *Clin Neuropathol* 2013;32:471-9.
- Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: Perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:586-99.
- Sparks SE. Neonatal Hypotonia. *Clin Perinatol* 2015;42:363-71.
- Çelikel E, Tezer H, Kanik-Yukse S, Gülhan B, Ozkaya-Parlakay A, Yarali N. Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. *Eur J Pediatr* 2015;174:1101-7.
- Arnouts L, Van Mechelen K, Laroche S, et al. Non-primary CMV infection not always innocent. A case-report and literature review. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* 2020;00:1-5.
- Groeneweg S, Peeters R, Moran C, et al. Effectiveness and safety of the triiodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 695-706.
- Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:1.
- Kepple JW, Fishler KP, Peebles ES. Surveillance guidelines for children with

- trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 2021;185:1294-303.
16. Dupre C, Weidman-Evans E. Musculoskeletal development in patients with Down syndrome. *J Am Acad Physician Assist* 2017;30:38-40.
 17. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:207-44.
 18. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome-insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 2016;12:584-93.
 19. Horn SR, Shepard N, Vasquez-Montes D, et al. Chiari malformation clusters describe differing presence of concurrent anomalies based on Chiari type. *J Clin Neurosci* 2018;58:165-71.
 20. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TAGM. Chiari Malformations and Syringohydromyelia in Children. *Semin Ultrasound, CT MRI* 2016;37:129-42.
 21. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:1-10.
 22. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71.
 23. Alvarez K, Suarez B, Palomino MA, et al. Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77:470-7.
 24. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103-15.
 25. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.
 26. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28:197-207.
 27. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-35.
 28. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.
 29. Yiu EM, Ryan MM. Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:32-52.
 30. Yiu EM, Ryan MM. Genetic axonal neuropathies and neuronopathies of prenatal and infantile onset. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:285-300.
 31. Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol* 2019;15:644-56.
 32. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain* 2011;134:2664-76.
 33. Eggermann, Kurth, Gess, Häusler, Hahn, Weis. Hereditary neuropathies: Clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:91-7.
 34. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus* 2020; 12: e6922.
 35. Allen N, Hacohen Y, Palace J, Beeson D, et al. Salbutamol-responsive fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome. *Neurology* 2016;86:692-694.
 36. Natera De Benito D, Ortez C, Carrera García L, Expósito J, Bobadilla E, Nascimento A. Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas. *Med (Buenos Aires)* 2019;79:82-6.
 37. Claeyss KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:297-302.
 38. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:1640-61.
 39. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, et al. Congenital myopathies: Clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr* 2017;43:1-16.
 40. Pelin K, Wallgren-Pettersson C. Update on the Genetics of Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2019;29:12-22.
 41. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:572-80.
 42. Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology* 2019;92:e852-65.
 43. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:99-108.
 44. Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Carlier RY, Willis TA, Straub V. Congenital muscular dystrophies. En: Wattjes M, Fischer D. Ed. *Neuromuscular Imaging*, New York: Springer, 2013;177-98.
 45. O'Grady GL, Lek M, Lamande SR, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy: We are halfway there. *Ann Neurol* 2016;80:101-11.
 46. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2015;84:1369-78.
 47. Zambon AA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies: What is new? *Neuromuscul Disord* 2021;31:931-42.
 48. Sframeli M, Sarkozy A, Bertoli M, et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord* 2017;27:793-803.
 49. Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Carlier RY, et al. Whole body muscle MRI protocol: Pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord* 2012; 22 Suppl 2:S68-84.
 50. Hankiewicz K, Carlier RY, Lazaro L, et al. Whole-body muscle magnetic resonance imaging in SEPNI-related myopathy shows a homogeneous and recognizable pattern. *Muscle and Nerve* 2015;52:728-35.
 51. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A: Principles of clinical cytogenetics. En: Thomson and Thomson ed. *Genetics in Medicine*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007;59-82.
 52. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med* 2011;13:686-94.
 53. Carson NL. Analysis of repetitive regions in myotonic dystrophy type 1 and 2. *Curr Protoc Hum Genet* 2009;61:1-19.
 54. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:236-8.
 55. Campistol J. Enfermedades metabólicas en el periodo neonatal con presentación neurológica. *Medicina (B Aires)* 2007;67:561-8.

Evaluación psicométrica de la escala de autoeficacia de la lactancia materna

Psychometric evaluation of breastfeeding self efficiency scale

Daniela Andrade R.^{a,e}, Claudio Bustos N.^{b,f}, Héctor Brito C.^{c,d}, Natalie Adasme D.^{a,e},
Bárbara López B.^{a,e}, Cristina Parra P.^{a,g}, Benjamín Vicente P.^b

^aM-SSR Grupo de Investigación de Matronería en Salud Sexual y Salud Reproductiva, Carrera Obstetricia y Puericultura, Universidad Autónoma de Chile, Chile.

^bDepartamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^cCIRESA Unidad de Investigación en Ciencias de la Rehabilitación en Salud, Departamento de Kinesiología, Universidad Autónoma de Chile, Chile.

^dKinesiólogo.

^eMatrona.

^fPsicólogo.

^gInterna.

Recibido: 30 de octubre de 2020; Aceptado: 2 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La autoeficacia de la lactancia materna es un conjunto de creencias con respecto a las habilidades para realizar un comportamiento con éxito, indicador asociado a la salud mental de la puerpera y a la mantención de la lactancia materna exclusiva.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Permite una valoración ajustada a la población chilena en el rol de la autoeficacia en la lactancia materna, con el fin de apoyar la instauración y mantenimiento de la lactancia materna, además de promover la salud mental.

Resumen

La autoeficacia de la lactancia materna es uno de los indicadores asociados a la salud mental de la puerpera y a la mantención de la lactancia materna exclusiva. **Objetivo:** Evaluar las propiedades psicométricas de un instrumento para medir la autoeficacia para amamantar al segundo día postparto en población chilena. **Sujetos y Método:** Se tomó una muestra por conveniencia de 320 puerperas que voluntariamente participaron en una entrevista al segundo día postparto. La confiabilidad se evaluó por medio del coeficiente alfa de Cronbach. Para valorar su estructura factorial, se realizó un análisis factorial exploratorio. **Resultados:** Los resultados indican que el instrumento final, que posee dos factores “Pensamientos Intrapersonales” compuesto por seis reactivos y “Técnicas de Amamantamiento” compuesto por ocho reactivos, cuya consistencia interna por factor y total de la escala fue: F1 = 0,90, F2 = 0,91 y Total = 0,94. **Conclusión:** La escala de autoeficacia de la lactancia materna mostró buenas características psicométricas en puerperas chilenas de segundo día.

Palabras clave:

Lactancia Materna;
Autoeficacia;
Puerperio;
Estudios de Validación

Abstract

Breastfeeding self-efficacy is one of the indicators associated with the mental health of puerperal women and the maintenance of exclusive breastfeeding. **Objective:** To evaluate the psychometric properties of an instrument to measure self-efficacy to breastfeed on the second postpartum day in the Chilean population. **Subjects and Method:** A convenience sample of 320 puerperal women who volunteered to participate in an interview on their second postpartum day was evaluated. Reliability was evaluated using the coefficient Cronbach's alpha. To assess its factorial structure, an exploratory factor analysis was performed. **Results:** The results indicate that the final instrument, which has the factors "Intrapersonal Thoughts", composed of six items and "Breastfeeding Techniques", composed of eight items, presented an internal consistency by factor and total scale of $F1 = 0.90$, $F2 = 0.91$, and $Total = 0.94$, respectively. **Conclusion:** The breastfeeding self-efficacy scale showed good psychometric characteristics during the second postpartum day among Chilean puerperal women.

Keywords:
Breastfeeding;
Self-Efficacy;
Puerperium;
Validation Studies

Introducción

La autoeficacia, es un concepto derivado de la Teoría Social Cognitiva de Bandura, que se refiere al conjunto de creencias de una persona con respecto a su habilidad para realizar un comportamiento particular con éxito¹. La autoeficacia ha sido estudiada desde dos perspectivas: la autoeficacia específica, definida como la creencia sobre el nivel de competencia en situaciones particulares, y la general, que se refiere a la sensación de competencia total de la persona que la habilita para enfrentar nuevas tareas y hacer frente a una gran variedad de situaciones difíciles¹.

La autoeficacia de la lactancia materna se define como la percepción de la madre de sus habilidades para ser y sentirse capaz de amamantar a su hijo(a), afrontando satisfactoriamente este proceso y está influenciada por la experiencia previa de la madre, el aprendizaje por observación, la persuasión verbal, su estado fisiológico y afectivo, entre otros².

Durante el periodo postparto, la autoeficacia de la madre es clave en el logro de roles, en la capacidad para realizar de manera competente los cuidados del lactante y otras tareas parentales que dependen de su confianza en sus habilidades maternas³.

En esta etapa una de las recomendaciones a las madres es iniciar y mantener la lactancia materna exclusiva idealmente durante los primeros seis meses, acción que está ampliamente documentada en relación con sus beneficios en el niño(a) y la madre⁴.

En diversos estudios se ha identificado que existe una asociación entre la autoeficacia de la lactancia materna y la lactancia materna exitosa, reflejado en mayor duración de la lactancia materna y exclusividad hasta los seis meses, estableciendo que un fracaso en la instauración de la lactancia materna está relacionado con mayor riesgo de presentar trastornos mentales como depresión o ansiedad, en comparación con madres que tuvieron una lactancia materna exitosa²⁻¹⁰.

La evidencia muestra que las variables predictoras de mayor autoeficacia de lactancia materna son: la intención de la lactancia materna, el apoyo de la pareja, el apoyo de los profesionales de salud durante el parto y puerperio, asistir a clases de lactancia durante el embarazo, el inicio de la lactancia materna (tiempo desde el parto al inicio), la experiencia previa de la lactancia materna^{11,12}, el inicio temprano y exitoso de la lactancia materna, el alojamiento conjunto y la lactancia materna exclusiva durante la estancia hospitalaria¹³, edad, apoyo social percibido y paridez^{14,15} se asocian con mayor autoeficacia de la lactancia materna.

Con relación al impacto de una mayor autoeficacia de la lactancia materna, un estudio longitudinal desde el segundo día postparto al sexto mes postparto encontró que la autoeficacia alta a los 2 días posparto predijo un ajuste emocional positivo y menos síntomas depresivos a las 6 semanas posparto, así como una lactancia exclusiva a los 6 meses postparto. Entre las madres angustiadas, las preocupaciones sobre la lactancia materna se encuentran entre las razones más comúnmente mencionadas para el estrés postparto, junto con la falta de sueño, la falta de apoyo social y las abrumadoras demandas de aprendizaje relacionadas con la maternidad¹⁶.

A pesar de la importancia de la autoeficacia de la lactancia materna en la salud mental de la madre y en el éxito de la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses postparto, repercutiendo en la salud de niños y niñas, en Chile no se cuentan con instrumentos para medir la autoeficacia relacionada con la lactancia materna exclusiva en mujeres en el periodo postparto.

A nivel internacional se cuenta con la BSES-SF (Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form) que es una adaptación abreviada de la escala original, ambas creadas por Dra. Cindy-Lee Dennis. Esta versión abreviada ha sido traducida a distintos idiomas y se ha utilizado en diversos países, reportando propiedades psicométricas adecuadas¹⁷⁻¹⁹. Fue traducida en España el año 2011²⁰ obteniendo un alfa de Cronbach de 0,79. En

Brasil se adaptó al portugués obteniendo una consistencia interna de 0,88²¹. Sin embargo, no se encuentra validada en población chilena.

El objetivo de esta investigación fue evaluar las propiedades psicométricas de la BSES-SF para medir la autoeficacia para amamantar al segundo día postparto en púerperas chilenas.

Sujetos y Método

Se realizó un muestreo no probabilístico, en el periodo comprendido entre junio del 2019 a marzo 2020 a 320 púerperas al segundo día postparto, que tuvieron su parto en el Hospital Regional de Talca, Chile.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 19 años, firmar el consentimiento informado, mujeres inscritas en centros de salud familiar pertenecientes a la comuna de Talca, tener como lengua nativa español.

Los criterios de exclusión fueron: ruralidad, patología psiquiátrica diagnosticada previo al estudio (diagnóstico se obtuvo de la revisión de ficha perinatal y agenda de la mujer), púerpera con déficit cognitivo (diagnóstico se obtuvo de la revisión de ficha perinatal y agenda de la mujer), púerpera que tenga a su recién nacido hospitalizado en la unidad de neonatología.

Tabla 1. Reactivos Escala de autoeficacia de la lactancia materna (BSES-SF)

N°	Reactivo
1	Puedo determinar que mi hijo está recibiendo suficiente leche de mi pecho
2	Puedo enfrentar con éxito el amamantamiento igual como he enfrentado otros desafíos en mi vida
3	Puedo darle pecho a mi hijo sin necesidad de utilizar fórmulas lácteas (relleno)
4	Puedo asegurar que mi hijo está apropiadamente agarrado de mi pecho mientras se alimenta
5	Puedo manejar a mi bienestar la situación del amamantamiento
6	Puedo manejar la situación del amamantamiento incluso si mi hijo está llorando
7	Puedo mantener el deseo de amamantar
8	Puedo dar pecho cómodamente cuando los miembros de mi familia están presentes
9	Puedo estar satisfecha con la experiencia de amamantar
10	Puedo enfrentar el hecho de que la lactancia materna me ocupará tiempo
11	Puedo terminar de amamantar a mi hijo de un pecho, antes de cambiarlo al otro pecho
12	Puedo amamantar a mi hijo cada vez que este lo necesite
13	Puedo cumplir con los requerimientos de amamantamiento de mi hijo
14	Puedo reconocer cuando mi hijo ha terminado de tomar pecho

Instrumentos

La escala de autoeficacia de la lactancia materna, versión abreviada (BSES-SF) consta de 14 ítems auto-aplicados (tabla 1). Cada ítem se puntúa mediante una escala tipo Likert de 1 a 5, donde 1 indica «muy insegura» y 5 indica «muy segura»

Para recolectar la información sociodemográfica y clínica relevante, se consultaron los datos de ficha clínica, información que fue recogida por la matrona clínica de turno.

Procedimiento

Se acudió diariamente al Hospital Regional de Talca en la Unidad de Puerperio a contactar a púerperas entre junio del 2019 a marzo 2020, identificando que se encontraran en el segundo día postparto. El reclutamiento se planificó a través de la jefa de la unidad de puerperio, invitando a las púerperas a participar voluntariamente, posteriormente se entregó el consentimiento informado. La recolección de información se realizó en una entrevista de 10 a 15 minutos de duración.

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Chile (CEC N° 15-19)

Análisis estadísticos

La descripción general de la muestra se hizo mediante estadísticas de resumen, tales como: media (Me), Desviación Estándar (DE) y de frecuencia porcentual.

En el análisis factorial exploratorio se utilizó un método iterativo para determinar el número de factores iniciales posibles de extraer del conjunto de reactivos originales. Como procedimiento se empleó el Análisis Paralelo de Horn²². Una vez determinado el número de factores, se generó una solución utilizando como método de extracción de factores el método de mínimos cuadrados ponderados sobre la matriz de correlaciones de variables categóricas, seguido de una rotación oblicua Geomin. Los análisis de confiabilidad se llevaron a cabo mediante alfa de Cronbach²³.

La información se codificó y procesó usando los paquetes estadísticos R versión 3.

Resultados

Descripción de la muestra

La población correspondió a 320 púerperas con una edad media de 29 años (DE = 6,26), con educación media completa (41,6%), estado civil conviviente (44,7%), casadas (25,6%) y solteras (29,4%). Un 46,9% presenta obesidad; los tipos de parto más frecuentes fueron parto vaginal (59,3%) y cesárea (35,8%), en

donde la mayoría no tuvo distocias del parto (90,6%). Para la mayoría era su primer hijo(a) (40,3%) y para el resto, segundo hijo(a) (33,1%) y tercer o más hijos(as) (26,6%).

La alimentación del recién nacido hasta los dos días posparto fue en su mayoría lactancia materna exclusiva en un 92,6% (n = 296).

Con respecto a la planificación del embarazo, el 55,9% de las mujeres no planificó su embarazo. Sin embargo, el 100% lo categorizaron como aceptado (tabla 2).

Análisis Factorial Exploratorio

La evaluación de la matriz de datos empleando el índice de adecuación de la muestra Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) fue 0,95 y de la prueba de Bartlett arrojó un $\chi^2(91) = 2.701$ que equivale a un $p < 0,001$. Ambos muestran que la matriz de correlaciones es apta para el análisis factorial exploratorio.

Para determinar el número de factores se realizó un análisis a través de la prueba estadística Paralelo de Horn que arrojó dos factores. La solución de mínimos cuadrados de dos factores explica un 65% de la varianza, con todas las cargas factoriales sobre 0,4 (tabla 3).

El factor 1 que comprende del reactivo 1 al 6 “pensamientos intrapersonales” expresa las percepciones de las madres a sus capacidades intelectuales para llevar a cabo el amamantamiento. El factor 2 que comprende del reactivo 7 al 14 “técnicas de amamantamiento” corresponde a la percepción del logro de destrezas motoras necesarias para emprender y mantener la lactancia materna. Se observa una correlación positiva entre ambos factores $r = 0,77$, lo que indica que la percepción de las capacidades intelectuales se relaciona con la realización de la técnica de amamantamiento.

Análisis de confiabilidad

En el análisis de confiabilidad, la consistencia interna por factor arrojó en el factor 1 “Pensamientos Intrapersonales” un alfa Cronbach de 0,90 y en el factor 2 “técnicas de amamantamiento” un alfa Cronbach de 0,9. Mientras que la escala total presentó un alfa Cronbach de 0,94.

El análisis descriptivo de los puntajes, arrojaron para el factor 1, pensamientos intrapersonales, una $Me = 3,8$ ($DE = 0,9$) y en el factor 2, técnicas de amamantamiento, una $Me = 4,1$ ($DE = 0,8$), lo que muestra puntajes altos en ambos factores. La distribución, en ambos factores mostró una asimetría negativa, evidenciando que la mayoría de las mujeres tuvo una percepción positiva, sin embargo, existió una acumulación mayor en el segundo factor, entre los puntajes 3 y 4 de un total de 5. En la escala total se obtuvo una media de 3,99 ($DE = 0,24$) mostrando una puntuación

Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas

	Media	Desviación Estándar
Edad	27,8	6,29
Variable	n	%
<i>Nivel educacional</i>		
Básica incompleta	12	3,8
Básica completa	17	5,3
Media incompleta	40	12,5
Media completa	133	41,6
Universitaria incompleta	28	8,8
Universitaria completa	42	13,1
Técnico incompleto	8	2,5
Técnico completo	40	12,5
<i>Estado civil</i>		
Soltera	94	29,4
Casada	82	25,6
Conviviente	143	44,7
Separada	1	0,3
<i>Estado nutricional</i>		
Bajo peso	3	0,9
Normal	74	23,1
Sobrepeso	93	29,1
Obesidad	150	46,9
<i>Tipo parto</i>		
Parto vaginal no instrumental	190	59,3
Cesárea	115	35,8
Fórceps	15	4,9
<i>Distocias parto</i>		
Sí	30	9,4
No	290	90,6
<i>Alimentación del recién nacido</i>		
LME*	296	92,5
Mixta	20	6,3
LA**	4	1,3
<i>Nº hijos(as)</i>		
1º hijo(a)	129	40,3
2º hijo(a)	106	33,1
3º hijo(a)	56	17,5
4º hijo(a)	22	6,9
5 o más	7	2,2
<i>Embarazo planificado</i>		
Sí	141	44,1
No	179	55,9
<i>Embarazo aceptado</i>		
Sí	320	100,0

*LME: Lactancia materna exclusiva; **LA: Lactancia artificial.

Tabla 3. Matriz de coeficiente de configuración

N°	Reactivos	Factores	
		1	2
1	Puedo determinar que mi hijo está recibiendo suficiente leche de mi pecho	0,01	0,79
2	Puedo enfrentar con éxito el amamantamiento igual como he enfrentado otros desafíos en mi vida	0,24	0,60
3	Puedo darle pecho a mi hijo sin necesidad de utilizar fórmulas lácteas (relleno)	0,21	0,67
4	Puedo asegurar que mi hijo está apropiadamente agarrado de mi pecho mientras se alimenta	-0,13	0,96
5	Puedo manejar a mi bienestar la situación del amamantamiento	0,12	0,75
6	Puedo manejar la situación del amamantamiento incluso si mi hijo está llorando	0,24	0,57
7	Puedo mantener el deseo de amamantar	0,53	0,29
8	Puedo dar pecho cómodamente cuando los miembros de mi familia están presentes	0,72	0,02
9	Puedo estar satisfecha con la experiencia de amamantar	0,68	0,22
10	Puedo enfrentar el hecho de que la lactancia materna me ocupará tiempo	0,84	-0,12
11	Puedo terminar de amamantar a mi hijo de un pecho, antes de cambiarlo al otro pecho	0,68	0,12
12	Puedo amamantar a mi hijo cada vez que este lo necesite	0,85	0,02
13	Puedo cumplir con los requerimientos de amamantamiento de mi hijo	0,88	0,00
14	Puedo reconocer cuando mi hijo ha terminado de tomar pecho	0,45	0,33

Tabla 4. Descriptivos de escalas por dimensión y total

Escala	n*	Media	DE	Mínimo	Máximo	Asimetría	Curtosis
Factor 1	6	3,79	0,95	1	5	-0,79	0,15
Factor 2	8	4,14	0,83	1	5	-1,69	3,43
Total	14	3,99	0,24	3,49	4,33	-0,37	-0,31

*Número de reactivos

positiva de autoeficacia en la lactancia materna, donde la mayoría de los puntajes estuvieron entre 3 a 4, revelando un efecto techo, es decir un nivel en el cual ya no se distingue una puntuación negativa. Esto se ve reflejado en el valor que entrega el indicador de asimetría (-0,37) (tabla 4).

En el análisis de la autoeficacia de la lactancia materna, 69,4% de la muestra refiere una alta autoeficacia, 26,9% moderada autoeficacia y sólo 3,8% refiere una baja autoeficacia de la lactancia materna.

Discusión

La escala de autoeficacia de la lactancia materna compuesta por 14 reactivos posee una estructura de dos dimensiones, que explican el 65% de la varianza total del instrumento, mostrando una confiabilidad superior a 0,9, en cada dimensión y en la escala total de 0,94. Estos resultados sugieren que la escala posee

propiedades psicométricas adecuadas, por lo que se puede utilizar como herramienta válida y confiable en puerperas con el objetivo de evaluar su autoeficacia de la lactancia materna, lo que confirman otros estudios en mujeres con características similares al segundo día postparto, edad cercana a los 30 años y un mayor porcentaje de mujeres multíparas^{17,19,25-26}.

En este estudio, se encontraron puntajes altos de autoeficacia, lo que adquiere gran relevancia en la práctica clínica. Con respecto al puntaje obtenido de la escala de autoeficacia de la lactancia materna y a pesar de la heterogeneidad de la muestra, se observó una media de 54,7 (DE 13,2) lo que según su puntaje de corte se categoriza en una alta autoeficacia al segundo día postparto²⁵.

En el caso de las características diferenciales socio-demográficas de esta población, se encontró un alto porcentaje de educación media completa y mayoritariamente era su primer y segundo hijo, a diferencia de otras poblaciones^{15,18}, características que pueden inci-

dir en la percepción diferenciada de la autoeficacia de la lactancia materna en dos dimensiones.

Los resultados psicométricos de esta investigación son muy similares a los obtenidos en estudios previos^{15,18,26-28} los cuales encontraron un alfa de Cronbach entre 0,70 a 0,93. La primera escala construida por Dennis Cindy Lee²⁹ fue de 33 reactivos con dos dimensiones, sin embargo, la versión corta de 14 reactivos mostró una sola dimensión³⁰. Los resultados psicométricos presentados en este estudio mantienen la configuración factorial inicial de la autora. La identificación de dos dimensiones coincide con lo concluido en otros estudios³¹⁻³², al contrario de otros estudios que muestran solo una dimensión^{17,19,24}.

La escala de autoeficacia con dos dimensiones puede tener una mayor especificidad en las problemáticas de la lactancia materna desde su detección y acompañamiento. La dimensión pensamiento intrapersonales, hace mayor énfasis en las características de autopercepción que, como se menciona en otros estudios, podría asociarse al riesgo de alteraciones de la salud mental³³, siendo un factor determinante para la mantención y éxito de la lactancia materna³⁴.

Este instrumento, tiene la ventaja de ser breve y puede aplicarse a diversas poblaciones, mostrando características psicométricas adecuadas, pero podría ser bueno realizar un análisis confirmatorio para corroborar la necesidad de mantener dos factores o reducirlo a uno.

Las mujeres con bajos puntajes en la escala de autoeficacia tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones en el inicio de la lactancia materna o abandono de la lactancia materna exclusiva^{12,28} y presentan un aumento del riesgo de alteraciones de la salud mental en las mujeres^{2,3}. Por esta razón, la autoeficacia de la lactancia materna debe ser un aspecto

por considerar en la práctica clínica con el fin de apoyar la instauración y mantenimiento de la lactancia materna, promover la salud mental de las madres y así, favorecer el adecuado desarrollo y crecimiento de niños y niñas.

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

Fondo de apoyo a la investigación N° DIUA161-2019; Dirección de Investigación de la Universidad Autónoma de Chile, Chile. Proyecto ejecutado 2019-2020.

Referencias

- Bandura A. Self-efficacy: Toward a Unifying Theory of Behavioral Change. *Psychol Rev.* 1977;84(2):191-215.
- Assarian F, Moravveji A, Ghaffarian H, et al. The Association of Postpartum Maternal Mental Health with Breastfeeding Status of Mothers: A Case-Control Study. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(3).
- Leahy-Warren P, McCarthy G, Corcoran P. First-time mothers: Social support, maternal parental self-efficacy and postnatal depression. *J Clin Nurs.* 2012;21(3-4):388-97.
- Horta BL. Breastfeeding: Investing in the Future. *Breastfeed Med.* 2019;14(S1):11-2.
- Loke AY, Chan L-KS. Maternal breastfeeding self-efficacy and the breastfeeding behaviors of newborns in the practice of exclusive breastfeeding. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN.* 2013;42(6):672-84.
- Gerçek E, Sarıkaya Karabudak S, Ardiç Çelik N, et al. The relationship between breastfeeding self-efficacy and LATCH scores and affecting factors. *J Clin Nurs.* 2017; 26(7-8):994-1004.
- Kılıç H, Çoban A. The Correlation Between Breastfeeding Success in the Early Postpartum Period and the Perception of Self-Efficacy in Breastfeeding and Breast Problems in the Late Postpartum. *Breastfeed Med.* 2016;11(4):188-95.
- Souza EF do C, Fernandes RÁQ, Souza EF do C, et al. Breastfeeding self-efficacy: a cohort study. *Acta Paul Enferm.* 2014;27(5):465-70.
- Conde RG, Guimarães CM de S, Gomes-Sponholz FA, et al. Autoeficácia na amamentação e duração do aleitamento materno exclusivo entre mães adolescentes. *Acta Paul Enferm.* 2017;30(4):383-9.
- Alegría TDM, Martínez DM, Gómez MJM, et al. Valores de referencia españoles para la versión reducida de la Escala de Autoeficacia para la Lactancia Materna BSES-SF. *An Sist Sanit Navar.* 2014;37(2):203-12.
- Yang X, Gao L-L, Ip W-Y, et al. Predictors of breast-feeding self-efficacy in the immediate postpartum period: A cross-sectional study. *Midwifery.* 2016;41:1-8.
- Shorey S, Chan SW-C, Chong YS, et al.

- Predictors of Maternal Parental Self-Efficacy Among Primiparas in the Early Postnatal Period. *West J Nurs Res*. 2015; 37(12):1604-22.
13. Koskinen KS, Aho AL, Hannula L, et al. Maternity hospital practices and breastfeeding self-efficacy in Finnish primiparous and multiparous women during the immediate postpartum period. *Midwifery*. 2014;30(4):464-70.
 14. Aghdas K, Talat K, Sepideh B. Effect of immediate and continuous mother-infant skin-to-skin contact on breastfeeding self-efficacy of primiparous women: a randomised control trial. *Women Birth*. 2014;27(1):37-40.
 15. Henshaw EJ, Fried R, Siskind E, et al. Breastfeeding Self-Efficacy, Mood, and Breastfeeding Outcomes among Primiparous Women. *J Hum Lact*. 2015;31(3):511-8.
 16. Shorey S, Chan SW-C, Chong YS, et al. Maternal parental self-efficacy in newborn care and social support needs in Singapore: a correlational study. *J Clin Nurs*. 2014;23(15-16):2272-82.
 17. Juárez Castelán MA, Rojas Russell ME, Serrano Alvarado K, et al. Diseño y validación de un instrumento para medir la autoeficacia para lactar de mujeres embarazadas mexicanas. *Psychologia* 2018;12(1):25-34.
 18. Boateng GO, Martin SL, Tuthill EL, et al. Adaptation and psychometric evaluation of the breastfeeding self-efficacy scale to assess exclusive breastfeeding. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1).
 19. Amini P, Omani-Samani R, Sepidarkish M, et al. The Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form (BSES-SF): A validation study in Iranian mothers. *BMC Res Notes* 2019;12(1):622.
 20. Llopis-Rabout-Coudray M, López-Osuna C, Durá-Rayó M, et al. Fiabilidad y validez de la versión española de una escala de autoeficacia en la lactancia materna. *Matronas Prof*. 2011;12(1):3-8.
 21. Oriá MOB, Ximenes LB, de Almeida PC, et al. Psychometric Assessment of the Brazilian Version of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale. *Public Health Nurs*. 2009;26(6):574-83.
 22. Zientek LR. Exploratory and Confirmatory Factor Analysis: Understanding Concepts and Applications. *Struct Equ Model A Multidiscip J*. 2008;15(4):729-34.
 23. Ventura-León J, Caycho-Rodríguez T. El coeficiente Omega: un método alternativo para la estimación de la confiabilidad. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud* 2017;15(1):625-7
 24. Oliver-Roig A, D'Anglade-González ML, García-García B, et al. The Spanish version of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form: Reliability and validity assessment. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(2):169-73.
 25. Basadre C, Bello H, Benavides J, et al. Lactancia materna exitosa en púerperas de menos de 48 horas en el Hospital de Apoyo María Auxiliadora. *Horiz Med*. 2013;13 (2):28-39.
 26. Yang Y, Guo L, Shen Z. Psychometric properties of the modified breastfeeding self-efficacy scale-short form (BSES-SF) among Chinese mothers of preterm infants. *Midwifery*. 2020;91.
 27. Brandão S, Mendonça D, Dias CC, et al. The breastfeeding self-efficacy scale-short form: Psychometric characteristics in Portuguese pregnant women. *Midwifery*. 2018;66:49-55.
 28. Asgarian A, Hashemi M, Pournikoo M, et al. Translation, Validation, and Psychometric Properties of Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form Among Iranian Women. *J Hum Lact*. 2020;36(2):227-35.
 29. Dennis CL, Faux S. Development and psychometric testing of the breastfeeding self-efficacy scale. *Res Nurs Heal*. 1999;22(5):399-409.
 30. Dennis CL. The Breastfeeding Self Efficacy Scale: Psychometric Assessment of the Short Form. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003;32(6):734-44.
 31. Horn JL. A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*. 1965;30(2):179-85.
 32. Maleki-Saghooni N, Amel Barez M, Karimi FZ. Investigation of the relationship between social support and breastfeeding self-efficacy in primiparous breastfeeding mothers. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(18):3097-102.
 33. Vieira E de S, Caldeira NT, Eugênio DS, et al. Breastfeeding self-efficacy and postpartum depression: A cohort study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26.
 34. Borra C, Iacovou M, Sevilla A. New Evidence on Breastfeeding and Postpartum Depression: The Importance of Understanding Women's Intentions. *Matern Child Health J*. 2015;19(4):897-907.

Aptitud física en niños y adolescentes categorizados por nivel de masa grasa

Physical fitness in children and adolescents categorized by fat mass level

Paz Pezoa-Fuentes^a, Rubén Vidal-Espinoza^b, Camilo Urra-Albornoz^a, Cristian Luarte-Rocha^c, Marco Cossio-Bolaños^a, Anderson Marques de Moraes^d, Evandro Lázari^e, Rossana Gómez-Campos^f

^aUniversidad Católica del Maule. Talca, Chile.

^bUniversidad Católica Silva Henríquez. Santiago, Chile.

^cEscuela de Educación Física, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

^dFaculdade de Educacao Física, Pontificia Universidad Católica de Campinas. Sao Paulo, Brazil.

^eFaculdade de Ciências Aplicadas Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP). Sao Paulo, Brasil.

^fDepartamento de Diversidad e Inclusividad Educativa, Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

Recibido: 2 de julio de 2021; Aceptado: 13 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La aptitud física es reconocida como uno de los marcadores de salud importantes, como predictor de morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta datos importantes sobre la relación entre aptitud física y composición corporal. Nuestros resultados indican que niveles aceptables de masa grasa se asocian a un mejor desempeño en pruebas de aptitud física como el salto horizontal, agilidad y velocidad en varones, y en salto horizontal y agilidad en mujeres.

Resumen

La aptitud física es uno de los marcadores de salud importantes como predictor de morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares. **Objetivos:** Evaluar la relación entre masa grasa con indicadores antropométricos y comparar el desempeño de la aptitud física entre niños y adolescentes categorizados con adecuado y exceso de masa grasa. **Sujetos y Método:** estudio transversal descriptivo en 863 escolares entre 6 a 17,9 años. Se midió el peso, estatura, circunferencia de cintura. Se evaluó la aptitud física (velocidad, agilidad y salto horizontal). Se calculó la masa grasa por ecuación antropométrica, se calculó el índice de masa corporal, índice ponderal, e índice cintura estatura. Se agruparon los datos por edad en 6 grupos. **Resultados:** Los niños de ambos sexos categorizados con adecuados niveles de masa grasa presentaron valores inferiores de índice de masa corporal, índice ponderal e índice cintura estatura en relación a los niños con elevados niveles de masa grasa. En la aptitud física, los niños con masa grasa adecuada fueron mejores que sus contrapartes con masa grasa elevada. En las niñas con masa grasa adecuada, se observó mejores resultados en el salto horizontal

Palabras clave:

Aptitud Física;
Masa Grasa;
Niños;
Adolescentes

y agilidad durante la adolescencia. No hubo diferencias en la prueba de velocidad. **Conclusión:** La masa grasa puede ser considerada como una herramienta valiosa para determinar el exceso de grasa corporal y categorizar a niños y adolescentes con adecuado y exceso de masa grasa. Además, presentar niveles aceptables de masa grasa puede contribuir a una mejor forma física en los niños en el salto horizontal, agilidad y velocidad y en las niñas únicamente en el salto horizontal y agilidad.

Abstract

Physical fitness is one of the important health markers as a predictor of cardiovascular disease morbidity and mortality. **Objectives:** To evaluate the relationship between fat mass with anthropometric indicators and, secondly, to compare the performance of physical fitness among children and adolescents categorized with adequate and excess fat mass. **Subjects and Method:** A descriptive cross-sectional study was conducted with 863 schoolchildren aged 6 to 17.9 years. Weight, height, and waist circumference were measured. physical fitness [speed (20m), agility (10x5m), and horizontal jump] was evaluated. Fat mass was calculated by anthropometric equation, body mass index, ponderal index, and waist to height ratio. Data were grouped into 6 age groups. **Results:** Children of both sexes categorized as having adequate levels of fat mass had lower values of body mass index, ponderal index, and waist to height ratio than children with high levels of fat mass. In physical fitness, children with adequate fat mass were better than the ones with elevated fat mass. In girls with adequate fat mass, better results were observed in horizontal jump and agility during adolescence. There were no differences in the speed test. **Conclusion:** Fat mass can be considered as a valuable tool for determining excess body fat and categorizing children and adolescents with adequate and excess fat mass. In addition, having acceptable levels of fat mass may contribute to better physical fitness in boys in horizontal jump, agility, and speed and, in girls, only in horizontal jump and agility.

Keywords:

Physical Fitness;
Fat Mass;
Children;
Adolescents

Introducción

El interés por estudiar la Aptitud Física (ApF) en niños y adolescentes ha aumentado ostensiblemente en los últimos años. Prueba de ello, es que varios estudios consideran a la ApF como uno de los marcadores de salud más importantes, así como un predictor de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) y otras causas¹⁻³.

La ApF es modificable por el aumento racional de actividad física diaria relacionada con la ocupación, la actividad de tiempo libre o mediante la participación en un programa de ejercicios estructurados⁴, por lo que adecuados niveles de ApF permiten desenvolverse en el trabajo o en cualquier actividad física o deportiva de manera eficiente y sin fatiga excesiva⁵.

En general, durante la infancia y la adolescencia se presentan cambios físicos, psicológicos y sociales, los que deben ser atendidos oportunamente para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo. Por ejemplo, en los últimos años, los niños y adolescentes pasan más tiempo realizando actividades sedentarias que hace una década atrás⁶, lo que conlleva a un deterioro de la salud⁷, mala forma física, obesidad infanto-juvenil, y consecuentemente, incremento de adiposidad corporal⁸.

En ese contexto, la obesidad y el sobrepeso son pro-

blemas especialmente preocupantes durante la infancia y la adolescencia a nivel mundial⁹, y específicamente para Chile, dado que, según el Ministerio de Salud, la prevalencia de sobrepeso es 39,8% y de obesidad 31,2 %¹⁰.

En consecuencia, al parecer las complicaciones relacionadas con el exceso de grasa corporal y el sedentarismo representan un importante problema de salud pública en diversos países y específicamente en Chile, por lo que estudiar el desempeño de la ApF en niños y adolescentes con adecuados y elevados niveles de masa grasa puede ser relevante, puesto que el exceso de grasa corporal se asocia a graves consecuencias sobre la salud¹¹, bajos niveles de ApF^{12,13} y un aumento significativo del riesgo de mortalidad prematura^{14,15}.

En esencia, comprender la necesidad de mantener adecuados niveles de masa grasa durante la infancia y adolescencia puede contribuir a mantener un mejor desempeño físico en la población escolar, especialmente en pruebas como la agilidad, velocidad y el salto horizontal, en vista de que estas habilidades motoras se entrenan y se evalúan de forma cotidiana en las clases de educación física.

El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre masa grasa con indicadores antropométricos, y comparar el desempeño de la ApF entre niños y adolescentes categorizados con adecuado y exceso de masa grasa.

Sujetos y Método

Tipo de estudio y muestra

Estudio descriptivo transversal en escolares de la ciudad de Talca (Chile) La comuna de Talca cuenta con 31 instituciones escolares en la zona urbana, siendo la población 16.202 escolares, 8.035 niños y 8.167 niñas. La muestra de estudio fue seleccionada mediante un muestreo aleatorio estratificado, considerando la edad y el sexo como criterios de estratificación quedando conformada por 863 escolares con un rango de edad de 6 a 17,9 años; 500 hombres (6,2%) y 363 mujeres (4,5%), los que corresponden al 10,7% de la población.

Los escolares investigados pertenecen a colegios públicos, y tanto niños como adolescentes realizaban clases de educación física dos veces por semana (el primer día, 90 min/día y el segundo día 45 min/día).

Todos los padres y apoderados fueron invitados a una reunión, donde se les informó del estudio y se respondió a las dudas. Posteriormente se les solicitó la firma del consentimiento informado. Los escolares recibieron información sobre los objetivos del proyecto y firmaron un el asentimiento informado. Los protocolos utilizados para medir la antropometría y las pruebas físicas se realizaron de acuerdo a las sugerencias descritas por el comité de ética de la (UCM-2018) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial) para seres humanos.

Procedimientos

Los datos de la fecha de nacimiento (día, mes y año) se recolectaron desde las fichas de matrícula de cada alumno. Estos datos, junto a la fecha de evaluación se registraron en una ficha elaborada para este estudio. Las evaluaciones antropométricas y de aptitud física se recolectaron en las instalaciones de cada colegio en horario escolar de 8:30 a 12:30 14:30 a 18:00 horas de lunes a viernes durante los meses de agosto a octubre del 2019.

Las medidas antropométricas se evaluaron de acuerdo al protocolo descrito por Ross, Marfell-Jones¹⁶. El peso corporal (kg) se evaluó sin zapatos, con camiseta y short, utilizando una balanza electrónica (Tanita, Reino Unido, Ltd.) con un rango de 0-150 Kg y una precisión de 100 g. La estatura de pie se midió sin zapatos, según el plano de Frankfurt utilizando un estadiómetro portátil (Seca GmbH & Co. KG, Hamburgo, Alemania) con una precisión de 0,1 mm. La circunferencia de la cintura (CC) (cm) se midió utilizando una cinta métrica de metal, marca Seca, graduada en milímetros con una precisión de 0,1 cm. Todas las variables antropométricas se midieron en dos oportunidades durante el mismo día, donde el error técnico de medida osciló desde 1,0 a 1,4%.

A partir de los datos antropométricos recolectados, se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) [IMC = peso (kg)/estatura² (m)], el Índice Ponderal (IP) [IP = peso (kg)/estatura³ (m)] y el Índice Cintura-Estatura (ICE) [ICE = Circunferencia de cintura (cm)/Estatura (cm)]. La masa grasa libre de grasa (MLG) fue estimada por medio de una ecuación antropométrica propuesta por Cossio-Bolaños et al¹⁷, utilizando variables como la edad, peso y estatura. Las ecuaciones utilizadas presentan un R²= entre 0,83 a 0,87% y un error estándar de estimación EEE entre 3,37 a 5,0. Las ecuaciones son:

Niños: $MLG = -28.669 + 0,887 * Edad + 0,298 * Peso + 0,255 * Altura$

Niñas: $MLG = -16.264 + 0,182 * Edad + 0,302 * Peso + 0,198 * Altura$.

La masa grasa (MG) fue deducida a partir de: $MG = \text{Peso corporal} - MLG$, y el %GC a partir de: $\%MG = (MG * 100) / \text{Peso corporal}$. Para categorizar a los escolares con adecuado y exceso de masa grasa (adiposidad corporal) se utilizó los puntos de corte del estudio de Cossio-Bolaños et al¹⁸ (p10 a p85 adecuado y >p85 elevado).

Las pruebas de ApF se evaluaron en las instalaciones de cada colegio (gimnasio). Previamente se efectuó un calentamiento del 10 a 15 min. Luego se evaluó las pruebas físicas en el siguiente orden: Salto horizontal (SH), Velocidad 20 m (V20 m) y agilidad (10 x 5 m).

La Prueba de *Salto horizontal* (cm) evalúa la fuerza explosiva de las extremidades inferiores¹⁹. Se utilizó cinta métrica de metal de 3 m con una precisión de 0,1 cm. Se demarcó una línea de base, donde el alumno se ubicó con ambos pies (coincidiendo la punta de los pies con línea de base) para luego efectuar movimientos preparatorios y realizar un impulso máximo para saltar de la línea base hacia adelante. El salto se efectuó tres veces y se registró la mayor distancia.

La prueba de *velocidad* de 20 m (V-20 m) se evaluó utilizando un cronómetro digital Casio® (1/100 Seg), siguiendo los procedimientos de Grosser y Starischka²⁰. Se demarcó el recorrido con 3 líneas en el piso (cada uno con un cono), una línea de base de salida, una segunda línea a los 20 m y una tercera línea a los 25m. A la indicación del evaluador, el alumno sale a velocidad de la línea de base hasta completar los 25 m, y el evaluador debe ubicarse en la línea de los 20 m para registrar el tiempo de los 20 m. Este procedimiento se evaluó dos veces, registrando el mejor tiempo.

La prueba de *agilidad*. Se marcó dos líneas (separados en 5 m) según lo descrito por Verschuren et al.²¹. El sujeto deberá correr a máxima velocidad de un lado a otro, repitiendo 10 veces sin parar (cubriendo 50 metros en total). Se controló el tiempo que demora en

efectuar las 10 repeticiones (seg). Se registró el mejor tiempo de las dos repeticiones.

Para controlar la calidad de las medidas, se calculó el ETM, resultados los valores entre 1,5 a 2,2%. En todos los casos altamente aceptables.

Estadística

La normalidad de los datos fue verificada por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis estadístico se llevó a cabo en SPSS 18.0. Se calculó estadística descriptiva (promedio, desviación estándar y rango). La distribución normal de las variables se confirmó utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las asociaciones entre la MG e indicadores antropométricos se realizaron utilizando Coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de determinación R^2 . Las comparaciones entre ambos sexos se efectuaron por medio de test t para muestras independientes. Se conformaron 6 grupos de edad (6 a 7, 8 a 9, 10 a 11, 12 a 13, 14 a 15, 16 a 17 años) y se categorizó en dos grupos (adecuada y elevada MG). Las comparaciones entre los grupos de adecuada y elevada MG se efectuaron por medio de test t para muestras relacionadas. En todos los cálculos se consideró $p < 0,05$.

Resultados

Las variables antropométricas, indicadores de adiposidad corporal y los valores de las pruebas de ApF se muestran en la tabla 1. Los niños presentaron mayor peso y estatura que las niñas en la mayoría de los grupos por edad, excepto en el peso entre los 12 a 13 años y la estatura entre los 12 y 15 años. En la CC, los niños presentaron valores más altos que las niñas a los 15 a 16 años. En los demás grupos de edad no hubo diferencias entre ambos sexos. En el IMC e ICE tampoco encontramos diferencias significativas entre ambos sexos en todos los rangos de edad. Respecto a la MG, las niñas presentaron valores significativos más altos que los niños desde los 12 a 13 hasta los 16 a 17 años ($p < 0,05$). En la MLG no hubo diferencias en el primer grupo de edad, sin embargo, desde los 8 a 9 años hasta los 16 a 17 años, los niños presentaron valores más altos significativamente en relación a las niñas.

Respecto a las pruebas físicas, en la V-20 m, no hubo diferencias en los tres primeros grupos de edad (6 a 7, 8 a 9 y 10 a 11 años). A evaluar los resultados en adolescentes encontramos que los niños fueron más rápidos que las niñas ($p < 0,05$). En el SH y agilidad, los niños presentaron valores inferiores en relación a las niñas en todos los grupos de edad ($p < 0,05$).

En la figura 1 se observa la asociación entre la MG con los indicadores antropométricos (IMC, IP e ICE).

Los tres indicadores mostraron relaciones positivas con la MG en ambos sexos. Las correlaciones oscilaron desde 0,63 a 0,96 en niños y de 0,45 a 0,96 en niñas. Las mejores relaciones fueron con el IMC, seguidas del IP y finalmente con el ICE.

En la tabla 2 se puede observar las comparaciones entre las categorías de MG adecuada y excesiva en niños y adolescentes de ambos sexos. Los índices de adiposidad (IMC, IP e ICE) fueron alineados de acuerdo a los niveles de MG por rangos de edad y sexo. Se observó diferencias significativas entre ambas categorías (MG adecuada exceso de MG) en todos los rangos de edad y en ambos sexos ($p < 0,000$). En general, los niños de ambos sexos categorizados con adecuados niveles de MG presentaron valores inferiores de IMC, IP e ICE.

Las comparaciones entre niños de ambos sexos categorizados con adecuado y exceso de MG se pueden observar en la figura 2. En los niños, en la prueba de SH no hubo diferencias significativas en el primer grupo de edad (6 a 7 años), sin embargo, en los siguientes grupos etareos las diferencias son significativas hasta los 16 y 17 años ($p < 0,05$). Las diferencias de medias en los niños categorizados con MG adecuada mostraron un mejor desempeño desde ~5,5 hasta ~21,8 cm en comparación a los que tenían exceso de MG.

En la prueba de agilidad encontramos diferencias desde los 8 y 9 años hasta los 16 y 17 años ($p < 0,05$). Los valores medios de los niños con adecuada MG fueron mejores en agilidad en relación a sus pares con exceso de MG (los que oscilan desde ~0,9 hasta ~3,5 seg). En la prueba de velocidad, no hubo diferencias a los 6 y 7 años, sin embargo, en las demás edades hasta los 16 y 17 años, los niños con MG adecuada reflejaron un mejor rendimiento en la velocidad, los valores medios oscilaron desde ~0,3 hasta ~0,6 seg aproximadamente.

En las niñas, en el SH, no se observó diferencias en los tres primeros grupos etareos (6 y 7 años, 8 y 9 años, 10 y 11 años), posteriormente, las diferencias fueron significativas, las niñas categorizadas con MG adecuada presentaron un mejor desempeño que sus pares con exceso de MG, las diferencias de medias oscilan desde ~8,5 hasta ~11 cm, respectivamente. En la agilidad, en los tres primeros grupos de edad no se observó diferencias, posteriormente desde los 12 y 13 años hasta los 16 y 17 años, las niñas con MG adecuada presentaron un mejor rendimiento que sus contrapartes con MG elevada (las diferencias de medias oscilan desde ~0,9 hasta ~5,3 segundos). En la velocidad, no se observó diferencias significativas en todos los grupos etareos. El desempeño de la velocidad fue similar, tanto en niñas con adecuados y exceso de MG (los valores oscilaron desde ~0,1 hasta ~0,3 seg.).

Tabla 1. Características antropométricas y de aptitud física de niños y adolescentes de la muestra estudiada

Edades (años)	n	Peso (kg)		Estatura (cm)		IMC (kg/m ²)		IP (kg/m ³)		ICE (a.d)		MG (kg)		MLG (kg)		V-20m (seg)		SH (cm)		Agilidad (seg)			
		X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE		
Hombres																							
6 a 7	54	28,6*	6	124,4*	6,9	61,6	8,5	18	2,7	15	2,1	0,50	0,06	11,1	3	17,6	3,7	5,2	0,5	96,8*	20	25,5*	2,8
8 a 9	77	35,7*	8,9	133,1*	7,3	65,2	9,2	20	3,7	15	2,6	0,49	0,06	12,2	5	23,4*	4,5	4,9	0,6	108,4*	24	23,2*	3,4
10 a 11	75	43,4*	11	144	8,5	68,9	10	21	4,1	15	2,7	0,48	0,06	13,2	6,6	30,2*	5,1	4,6	0,5	126,9*	22	21,6*	2,8
12 a 13	38	49,7	11	153	8,4	71,7	8,8	21	3,9	14	2,7	0,47	0,06	13,4*	6,8	36,3*	4,9	4,3*	0,5	143,5*	25	20,5*	2,8
14 a 15	96	64,8*	14	166,6*	7,9	78,8	12	23	4,4	14	2,7	0,47	0,07	18,4*	9,1	46,4*	5,6	3,9*	0,6	164,9*	30	18,4*	2,6
16 a 17	132	71,0*	17	170,6*	5,9	80,7*	13	24	5,3	14	3,1	0,47	0,07	19,9*	12	51,1*	5,9	3,7*	0,6	179,8*	27	17,1*	2
Total	472	53	21	153	19	72,9	13	22	4,8	14	2,8	0,48	0,06	15,7	9	37,3	13	4,3	0,8	144	40	20,3	3,9
Mujeres																							
6-7	59	25,6	6,1	121,6	7,0	60,2	8,3	17,2	3,0	14,1	2,4	0,49	0,06	8,8	3,5	16,7	3,0	5,2	0,9	90,2	20,0	26,5	2,5
8-9	69	33,8	8,5	131,6	7,0	65,8	10,0	19,4	3,7	14,7	2,7	0,50	0,07	12,3	5,1	21,5	3,7	4,6	0,7	101,0	20,8	25,0	2,2
10-11	75	41,1	10,6	143,7	8,6	66,4	9,2	19,7	3,7	13,8	2,6	0,46	0,06	14,6	6,4	26,5	4,5	4,4	0,5	118,2	19,6	23,4	2,8
12-13	45	48,9	10,8	153,4	7,0	70,5	8,9	20,7	4,0	13,5	2,6	0,46	0,06	17,8	6,9	31,1	4,2	4,0	0,7	110,9	18,6	23,2	2,7
14-15	50	62,9	12,9	158,2	6,7	79,5	11,2	25,2	5,2	15,9	3,4	0,50	0,07	26,1	8,7	36,7	4,4	4,2	0,7	119,3	22,5	20,9	4,0
16-17	56	61,1	9,6	159,9	5,9	77,1	7,5	23,8	3,2	14,9	2,1	0,48	0,05	24,2	6,1	36,9	3,7	4,9	0,7	121,2	21,4	18,9	4,8
Total	354	44,3	16,6	143,5	15,6	69,3	11,3	20,8	4,6	14,5	2,7	0,48	0,06	16,7	8,6	27,6	8,4	4,6	0,8	109,9	23,3	23,2	4,0

X: Promedio, DE: Desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, IP: Índice ponderal, CC: Circunferencia de la cintura, ICE: Índice cintura-Estatura, MG: Masa grasa, MLG: Masa libre de grasa, V-20 m: velocidad, SH: Salto horizontal, *: diferencia significativa de los hombres en relación a las mujeres.

Tabla 2. Comparación entre adecuado y exceso de adiposidad corporal según indicadores antropométricos

Edad (años)	MG (kg)						IMC /kg/m ²				IP /kg/m ³				ICE (a.d)			
	Adecuado			Exceso			Adecuado		Exceso		Adecuado		Exceso		Adecuado		Exceso	
	n	X	DE	n	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE
Hombres																		
6 a 7	38	9,39*	1,5	16	15,0	1,8	17,0*	1,6	22	1,5	13,9*	1,5	16,9*	1,6	0,47*	0,05	0,54	0,05
8 a 9	61	10,3*	3,3	16	19,6	3,1	18,5*	2,7	25	2,0	14,0*	2,0	18,4*	1,7	0,48*	0,06	0,53	0,06
10 a 11	63	10,8*	3,8	12	25,5	4,5	19,5*	2,6	28	2,6	13,7*	2,0	18,7*	2,1	0,46*	0,05	0,57	0,06
12 a 13	30	10,8*	4,9	8	23,2	2,0	19,5*	2,9	27	2,2	12,8*	1,9	17,0*	2,5	0,45*	0,05	0,53	0,04
14 a 15	62	12,8*	3,4	34	28,7	6,9	20,6*	1,9	28	3,3	12,5*	1,5	16,8*	2,2	0,44*	0,04	0,53	0,06
16 a 17	91	13,8*	4,8	41	33,3	10,9	21,5*	2,4	30	5,0	12,7*	1,5	17,7*	2,9	0,44*	0,04	0,54	0,07
Mujeres																		
6 a 7	55	8,12*	2,3	4	18,5	2,6	16,6*	2,1	25	1,8	13,7*	1,8	19,7*	1,8	0,49*	0,05	0,60	0,04
8 a 9	57	10,5*	3,4	12	20,9	2,2	18,1*	2,8	25	1,7	14,0*	2,2	18,3*	1,9	0,48*	0,06	0,58	0,06
10 a 11	62	12*	2,8	13	26,7	4,8	18,4*	2,2	26	2,2	13,0*	1,9	17,5*	2,1	0,45*	0,05	0,53	0,05
12 a 13	40	16*	4,4	5	32,2	6,8	19,7*	2,5	29	4,1	12,9*	1,7	18,7*	2,7	0,45*	0,05	0,54	0,05
14 a 15	31	20,5*	3,7	19	35,3	6,5	21,9*	2,0	30	4,3	13,9*	1,5	19,3*	3,1	0,46*	0,04	0,57	0,06
16 a 17	48	22,4*	4,3	8	34,9	3,9	22,9*	2,1	29	3,0	14,4*	1,4	18,2*	2,6	0,47*	0,04	0,55	0,05

X: Promedio, DE: Desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, IP: Índice ponderal, ICE: Índice cintura-Estatura, *: diferencia significativa en relación al grupo de exceso de peso.

Discusión

Nuestros resultados muestran una correlación positiva, de moderada a alta, entre la MG con los indicadores antropométricos. Además, los niños categorizados con adecuados niveles de MG reflejaron valores de IMC, IP e ICE inferiores respecto a sus contrapartes con exceso de MG. Estos hallazgos son relevantes, puesto que la evaluación de la composición corporal permite obtener información importante sobre los compartimentos corporales a nivel de tejido adiposo, esquelético y muscular para cantidades y distribuciones según edad y sexo²². La estimación de la MG puede realizarse midiendo el perímetro abdominal y la cintura, ambos parámetros asociados con un mayor riesgo de diabetes, enfermedades cardíacas, hiperlipidemia y mortalidad general^{23,24}. Además, este indicador podría servir como herramienta precisa para diagnosticar y determinar el exceso de tejido adiposo, así como en la vigilancia de la salud pública y en la investigación¹⁸.

De hecho, en los últimos años, varios estudios han confirmado que los niños y jóvenes categorizados con exceso de grasa corporal presentan mayor riesgo de pa-

decer deterioro del desempeño físico, diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta²⁵⁻²⁸. El exceso de grasa corporal, generado principalmente del desequilibrio energético calórico²⁹, dificulta la realización de programas de ejercicios debido al aumento de la fatiga³⁰.

Desde esa perspectiva, destacando que los valores de MG adecuados pueden traer beneficios no solo para salud general de los niños y adolescentes, sino también para preservar una mejor forma física, es que este estudio se propuso como un segundo objetivo, comparar el desempeño de la ApF entre niños y adolescentes categorizados con adecuado y exceso de MG.

Nuestros resultados sugieren que los niños con adecuados niveles de MG han evidenciado un mejor desempeño físico en las pruebas de SH, agilidad y velocidad, excepto en el primer grupo etario. Sin embargo, en las niñas, se observó un mejor rendimiento físico en el SH y agilidad durante la adolescencia, mientras que, en la velocidad, no hubo diferencias, en todos los grupos de edad.

Los estudios en general destacan que el exceso de MG está asociado a un mayor costo metabólico, lo que

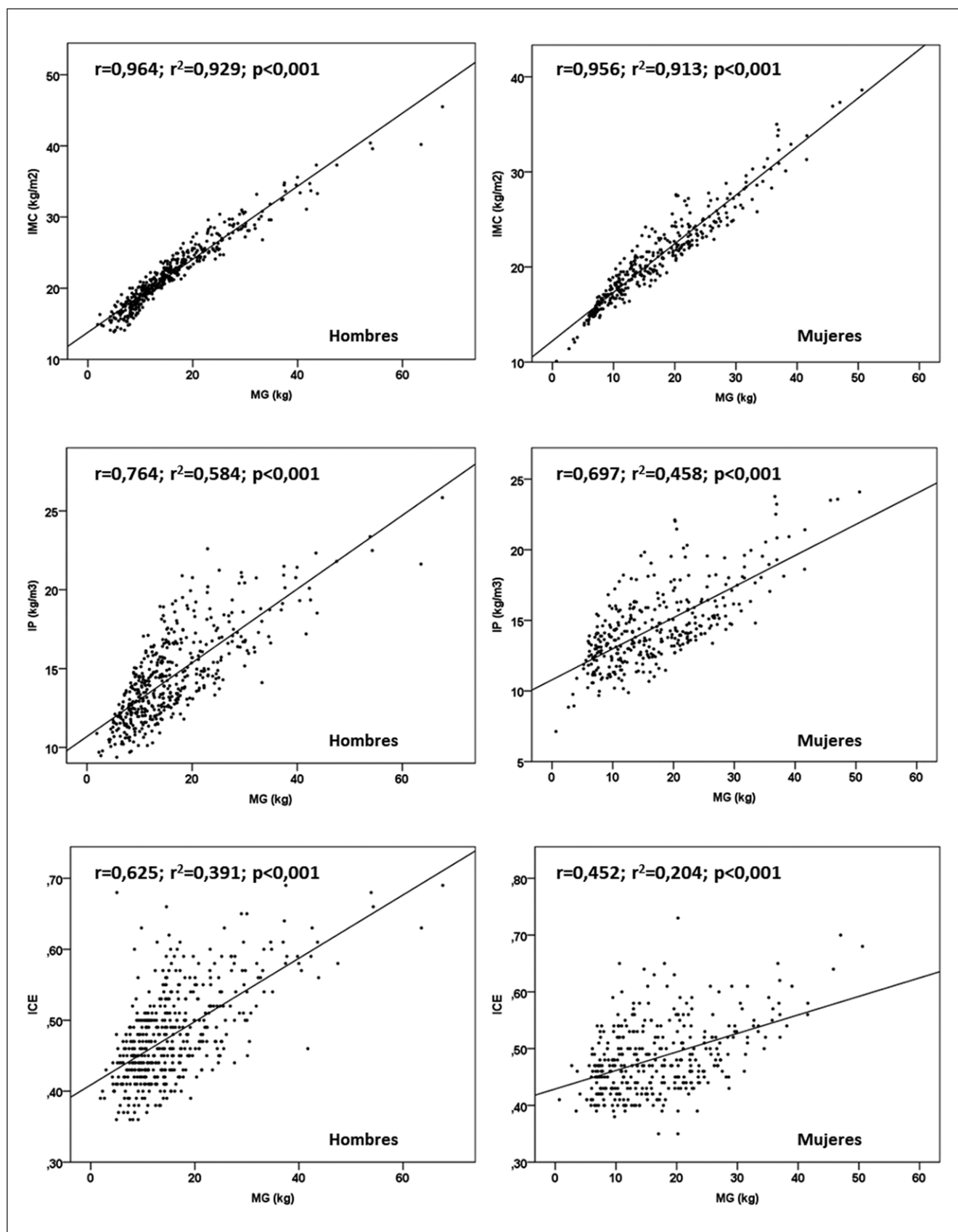


Figura 1. Relación entre masa grasa (MG) con indicadores antropométricos (IMC=índice de masa corporal, IP=índice ponderal, ICE= índice cintura estatura) en ambos sexos.

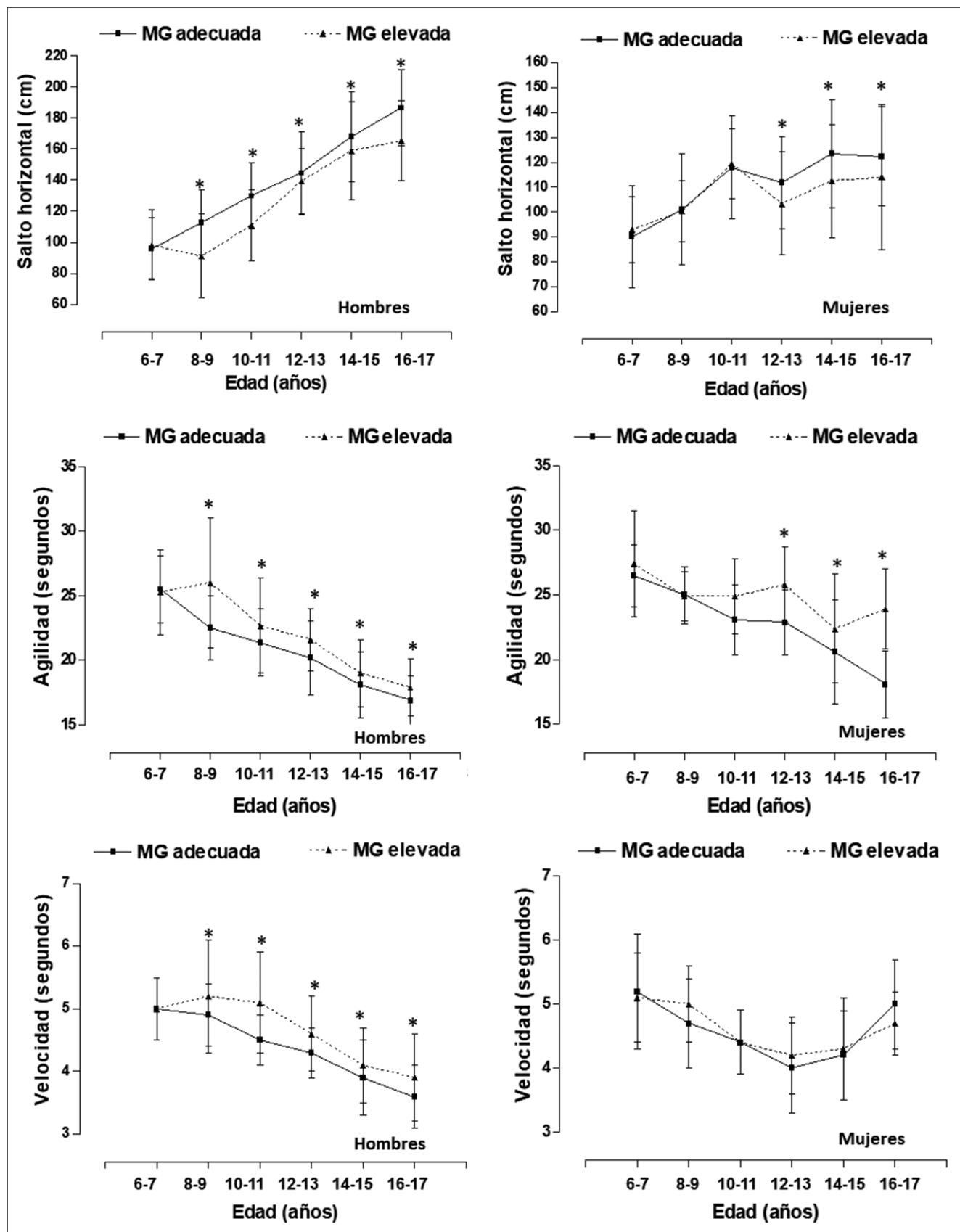


Figura 2. Comparación del desempeño físico de niños y adolescentes categorizados con adecuado y exceso de masa grasa (MG). * diferencia significativa en relación al grupo de MG adecuada.

hace que los sujetos sean menos eficientes en pruebas que requieran tareas de elevación y propulsión^{31,32}, como se observó en este estudio. Sin embargo, en las niñas no hubo diferencias entre ambas categorías (adecuada y exceso de MG) en la prueba de velocidad. Estos hallazgos podrían deberse tal vez, a que la prueba de 20 m utilizada en este estudio, no incluye las tres fases de la velocidad (aceleración inicial 0-10 m, transición 10-36 m y velocidad máxima 36-100 m)³³, y solamente abarca las dos primeras fases (inicial y transición), por lo que futuros estudios deben tomar en cuenta este aspecto relevante, ya que al parecer para alcanzar una verdadera velocidad máxima se requiere al menos 40 m de distancia.

En esencia, este estudio permitió confirmar que los niños que presentan adecuados niveles de MG reflejan un mejor desempeño del componente musculoesquelético (SH) y del componente motor (agilidad y velocidad), excepto las niñas en la velocidad.

Los resultados del estudio permiten enfatizar la importancia de promover programas de ejercicio en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad^{34,35}, puesto que este tipo de intervención es un factor importante para modificar la composición corporal y puede contribuir a mejorar los niveles de fuerza muscular y el desempeño físico.

En ese sentido, es necesario planificar los ejercicios físicos de acuerdo con las características individuales, la edad y el sexo³⁵. Por lo general, estas incluyen actividades comunes como correr, saltar y lanzar, las que se realizan cotidianamente mediante el juego³⁶ durante las clases de educación física y en programas de iniciación deportiva.

El exceso de MG y los bajos niveles de ApF observados en los niños y adolescentes de este estudio combinado con un estilo de vida sedentario se asocia a deterioro en la función cardiorrespiratoria y la resistencia muscular³⁷.

El estudio en general presenta algunas limitaciones, puesto que no fue posible evaluar la participación en programas deportivos por parte de los niños investigados, así como la estimación de la MG por medio de antropometría podría reflejar ligeros sesgos en los resultados del estudio, además, el diseño del estudio transversal se limita a describir los resultados obtenidos. Para confirmar nuestros hallazgos es relevante que los futuros estudios utilicen cohortes seguidas prospectivamente. No obstante, este estudio, es una de las primeras investigaciones a nivel nacional que realizado en una muestra probabilística, abarcando varios rangos de edad (desde los 6 hasta los 17 años), lo cual,

permite generalizar los resultados a poblaciones con similares características.

Conclusión

A partir de los resultados obtenidos en este estudio, se destaca que la MG puede ser considerada como una herramienta valiosa para determinar el exceso de grasa corporal total y categorizar en adecuado y exceso nivel de MG. Además, presentar valores aceptables de MG según su edad y sexo, puede contribuir a una mejor forma física, especialmente en los niños en todas las edades en el SH, agilidad y velocidad y en las niñas únicamente en el SH y agilidad durante la adolescencia.

Perspectivas y futuras direcciones

La mejora del estado nutricional y la ApF pueden ser una meta importante la prevención de enfermedades crónicas³⁸, pues la MG puede ser un factor determinante a la hora de evaluar el rendimiento en pruebas de ApF entre los niños y adolescentes escolares³⁹. Nuestros resultados muestran la necesidad de mejorar la ApF, especialmente en los niños categorizados con exceso de MG. Se requieren más estudios que evalúen los promover programas de ejercicio para prevenir la obesidad en niños y jóvenes a nivel nacional⁴⁰.

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

- Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003;290:1600-7.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(1):1-11.
- Colley RC, Clarke J, Doyon CY, et al. Trends in physical fitness among Canadian children and youth. *Health Rep*. 2019;30(10):3-13.
- Cruz-Flores I, Vargas-Vittoria R, Jirón-Amaro O, Gomez-Campos R. Aptitud física en niños y adolescentes: un aspecto necesario para el ámbito escolar. *Revista Peruana de Ciencias de la Actividad Física y del deporte*. 2018;5(3):655-65.
- Laverde RG. Aptitud física y salud de corredores aficionados: una revisión documental. *Hallazgos*. 2011;8(15):215-35.
- Chinapaw MJM, Proper KI, Brug J, Van Mechelen W, Singh AS. Relationship between young peoples' sedentary behaviour and biomedical health indicators: A systematic review of prospective studies. *Obes. Rev*. 2011;12:e621-32.
- Robinson TN. Television viewing and childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America*. 2001;1;48(4):1017-25.
- Mann KD, Howe LD, Basterfield L, et al. Longitudinal study of the associations between change in sedentary behavior and change in adiposity during childhood and adolescence: Gateshead Millennium Study. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(7):1042-7.
- Masini A, Gori D, Marini S, et al. The Determinants of Health-Related Quality of Life in a Sample of Primary School Children: A Cross-Sectional Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 21; 18(6):3251.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Santiago: MINSAL; 2017. [Acceso: 3 de junio de 2020]. Disponible em: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>.
- Arriscado D, Muros JJ, Zabala M, Dalmau JM. Relationship between physical fitness and body composition in primary school children in northern Spain (Logroño). *Nutr Hosp* 2014; 30: 385-94.
- Sepúlveda Cáceres X, Méndez Cornejo J, Duarte Farfán C, et al. Relación entre adiposidad corporal y salto horizontal en niños y adolescentes escolares. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(6):701-8.
- Floody PD, Navarrete FC, Devia CP, Mayorga DJ, Salazar CM. Relationship in obese Chilean school children between physical fitness, physical activity levels and cardiovascular risk factors. *Nutrición hospitalaria*. 2019; 36(1):13-9.
- McGee DL. Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol* 2005; 15:87-97.
- Simmonds M, Burch J, Llewellyn A et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2015; 19:1-336.
- Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. *Physiological Testing of the high performance athlete*. In: Kinanthropometry. 2nd Edn. pp. 223-308.
- Cossio Bolaños MA, Andruske CL, de Arruda M, et al. Muscle Mass in Children and Adolescents: Proposed Equations and Reference Values for Assessment. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10: 583.
- Cossio-Bolaños M, de Arruda M, Sulla Torres J, Urrea Albornoz C, Gómez Campos R. Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):453-61.
- Castro-Piñero J, Ortega FB, Artero EG, et al. Assessing muscular strength in youth: usefulness of standing long jump as a general index of muscular fitness. *J Strength Cond Res*. 2010; 24: 1810-17.
- Grosser M, Starischka S. Test de la condición física. Barcelona: Ediciones Martínez Roca, S.A.; 1988. p. 9-29.
- Verschuren O, Takken T, Ketelaar M, Gorter JW, Helder PJM. Reliability of running tests for measuring agility and anaerobic muscle power in children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther* 2007; 19: 107-15.
- Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *Journal of diabetes science and technology*. 2008;2(6): 1139-46.
- Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med*. 2010;170:1293-1301
- Cornier MA, Després JP, Davis N, et al; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition; Physical Activity and Metabolism; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
- Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2010; 89: 309-19.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-78.
- Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:197.
- Marmeleira J, Veiga G, Cansado H, Raimundo A. Relationship between motor proficiency and body composition in 6-to 10-year-old children. *Journal of Paediatric Child Health*. 2017;53(4):348-53.
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front. Endocrinol*. 2016; 7:1-16.
- Valero G, Zurita Ortega F, San Román Mata S, Pérez Cortés J, Puertas Molero P, Chacón Cuberos R. Análisis de la capacidad aeróbica como cualidad esencial de la condición física de los estudiantes: Una revisión sistemática. *Retos*. 2018; 34: 395-402.
- Artero EG, Espana-Romero V, Ortega FB, et al. Health-related fitness in adolescents: underweight, and not only overweight, as an influencing factor. *The AVENA study*. *Scand J Med Sci Sport*. 2010; 20: 418-27.
- Dumith SC, Ramires VV, Souza MA, et al. Overweight/obesity and physical fitness among children and adolescents. *J Phys Act Health*. 2010; 7: 641-8.
- Delecluse C, Van Coppenolle H, Willems E, Van Leemputte M, Diels R, Goris M. Influence of high-resistance and high-velocity training on sprint performance. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1203-9.
- Santos Silva D, Petroski E, Pellegrini A. Effects of aerobic exercise on the body composition and lipid profile of overweight adolescents. *Rev. Bras. Ciênc. Esporte, Florianópolis*. 2014; 36(2): 295-309.
- Büllbül S. Exercise in the treatment of childhood obesity. *Turk pediatri arsivi*. 2020;55(1): 2-10. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.60430>.

36. Milanese C, Sandri M, Cavedon V, Zancanaro C. The role of age, sex, anthropometry, and body composition as determinants of physical fitness in nonobese children aged 6-12. *Peer J*. 2020;8:e8657.
37. Schubert A, Januário RS, Casonatto J, Sonoo CN. Body image, nutritional status, abdominal strength, and cardiorespiratory fitness in children and adolescents practicing sports. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):71-6. doi: 10.1590/s0103-05822013000100012.
38. Flynn MA, McNeil DA, Maloff B, et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with best practice recommendations. *Obes Rev*. 2006; 7(Suppl 1):7-66.
39. Institute of Medicine (IOM). Institute of Medicine (IOM) Fitness measures and health outcomes in youth. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2012.
40. Whittemore R, Jeon S, Grey M. An internet obesity prevention program for adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2013;52(4):439-47.

Caracterización de catarata congénita y resultado visual postoperatorio en una Unidad de Oftalmología Pediátrica en un país de ingresos medios

Characterization of congenital cataract and postoperative visual outcome in a Pediatric Ophthalmology Unit in a middle-income country

Evelyn del Busto Wilhelm^a, Martín Arturo Zimmermann Paiz^a, Ana Marissa Ordóñez Rivas^a, Nancy Carolina Quezada del Cid^a, Verónica Yaneth Burgos Elías^a, Nora Lucía Oliva Castillo^a

^aBenemérito Comité Pro-Ciegos y Sordos de Guatemala. Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles Valverde". Instituto de Ciencias de la Visión. Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neuro-Oftalmología, Dra. Ana María Illescas Putzeys". Ciudad Guatemala, Guatemala.

Recibido: 11 de junio de 2021; Aceptado: 22 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La comprensión del período crítico del desarrollo visual ha conllevado a considerar necesaria una intervención quirúrgica de catarata congénita antes de los 3 meses de vida (entre 6-12 semanas) para el apropiado desarrollo de la visión binocular, evitando así una pérdida visual profunda e irreversible y disminuir el riesgo de glaucoma en afaquia.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En un país de ingresos medios se obtiene un resultado de impedimento visual o peor posterior a una cirugía de catarata congénita ya que su diagnóstico y tratamiento quirúrgico fueron tardíos y debido a que el abandono del seguimiento posoperatorio es alto.

Resumen

El resultado visual funcional posterior a una cirugía de catarata es influenciado por varios factores como la edad del diagnóstico, el tratamiento quirúrgico y la rehabilitación visual. **Objetivo:** Describir las características demográficas y clínicas de pacientes con catarata congénita y conocer el resultado visual postoperatorio en un centro de atención oftalmológico en Guatemala. **Pacientes y Método:** Estudio transversal y retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de todos los pacientes operados de catarata congénita en los años 2014 y 2015. Se registró la agudeza visual posoperatoria, edad del diagnóstico y cirugía, sexo, lateralidad, etiología y morfología de la catarata, factores de mal pronóstico visual preoperatorios y seguimiento posoperatorio. **Resultados:** Cincuenta y nueve pacientes fueron operados de catarata pediátrica en este período, con edades entre 1 mes a 13 años (mediana 48 meses) siendo 23 de etiología congénita (38.98%) incluidos para este estudio. De estos, 14 eran

Palabras clave:

Catarata Congénita;
Agudeza Visual;
Extracción de Catarata;
Rehabilitación Visual

de sexo masculino, 16 bilaterales, la edad mediana del diagnóstico y de cirugía fue de 7 y 12 meses respectivamente. Sólo 13 pacientes cumplieron seguimiento postoperatorio a los 3 años. Se logró cuantificar la agudeza visual a los 3 años postoperatorios en 11 pacientes y 8 obtuvieron una clasificación de impedimento visual o peor. El 82.6% fueron consultas tardías (mayores a 3 meses de edad). **Conclusiones:** El diagnóstico de catarata congénita y su tratamiento quirúrgico fueron tardíos en esta serie. El abandono del seguimiento posoperatorio es alto. El resultado visual a los 3 años postoperatorios en su mayoría es de impedimento visual o peor.

Abstract

The functional visual outcome after cataract surgery is influenced by several factors such as the age at diagnosis and surgical treatment, as well as visual rehabilitation. **Objective:** to characterize congenital cataract patients and assess the postoperative visual outcome in an ophthalmological care center in Guatemala. **Patients and Method:** A cross-sectional retrospective study. Clinical records of all congenital cataract patients who underwent congenital cataract surgery from 2014 and 2015 were reviewed. The following was recorded: postoperative visual acuity, age at diagnosis and surgery, sex, unilateral or bilateral involvement, etiology and morphology of the cataract, preoperative poor visual prognosis factors, and postoperative follow-up. **Results:** Fifty-nine patients underwent pediatric cataract surgery in this period, ages ranging from 1 month to 13 years (median 48 months), and 23 were congenital (38.98%). Fourteen were male, 16 bilateral, and the mean age at diagnosis and surgery was 7 and 12 months, respectively. Only 13 patients completed 3 years of follow-up visits. Visual acuity was recorded at 3 years after surgery, observing in 11 patients and 8 patients visual impairment or worse, respectively. Delayed consultations occurred in 82.6% of the patients (older than 3 months of age). **Conclusion:** In this series, the diagnosis of congenital cataract and its surgical treatment were delayed, observing a high rate of patients unable to complete follow-up visits. The visual outcome at 3 years after congenital cataract surgery was mostly visual impairment or worse.

Keywords:

Congenital Cataract;
Visual Acuity;
Cataract Extraction;
Visual Rehabilitation

Introducción

La catarata congénita se define como cualquier opacidad del cristalino presente al nacimiento o en la infancia temprana. A pesar de no ser común, con una prevalencia de 4,24 por 10.000 habitantes¹, tiene un impacto significativo en los pacientes afectados debido a la privación visual que causa ambliopía subsecuente. La etiología de las cataratas congénitas es variable, siendo idiopática la más frecuente (63%), seguida por la genética (34%) e infecciosa (3%)². A nivel mundial un estimado de 1,4 millones de niños son ciegos, de los cuales el 4% son a consecuencia de cataratas bilaterales no operadas, ambliopía por una cirugía tardía, complicaciones de cirugías o la presencia de otras anomalías asociadas³. La pérdida visual secundaria a cataratas representa un enorme problema en países en vías de desarrollo en términos de morbilidad, pérdida económica y carga social³. Actualmente continúa siendo una causa importante de ceguera prevenible en niños^{4,5}.

El manejo de las cataratas congénitas es largo, complejo e intensivo⁶⁻⁸. El resultado funcional de una cirugía de catarata pediátrica es influenciado por varios factores como la edad del diagnóstico, edad del tratamiento quirúrgico y la rehabilitación visual¹. Estudios previos de catarata congénita en otros países,

han reportado un promedio de agudeza visual (AV) postoperatoria en casos bilaterales de 20/50 a < 20/400 y unilaterales de 20/200 a < 20/400^{6,8,9,10}. En la tabla 1 se resumen los hallazgos de estos estudios.

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas y clínicas de pacientes con catarata congénita y conocer el resultado visual postoperatorio en un centro de atención oftalmológico en Guatemala.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo de todos los casos de catarata congénita atendidos en el período comprendido del año 2014 y 2015 previa aprobación del Comité de Ética del Instituto de Ciencias de la Visión Of. 45/2020, en la Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neuro-Oftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V." Instituto de Ciencias de la Visión, Benemérito Comité Pro Ciegos y Sordos de Guatemala.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes menores de 14 años con diagnóstico de catarata pediátrica operados en los años 2014 y 2015. Fueron inclui-

Tabla 1. Resultado de agudeza visual (AV) postoperatoria en extracción de catarata congénita reportado previamente

Autor	País	No. pacientes	Lateralidad	AV mejor corregida postoperatoria	Edad de cirugía
Rong X ⁶	China	66	Bilateral	20 / 50	7,45 ± 4,73 meses
Khanna RC, et al. ⁹	India	107	Bilateral / unilateral	< 20 / 400 ambos	55,2 meses
Chack M, et al. ¹⁰	Inglaterra	153	Bilateral / unilateral	20 / 60 / 20 / 200	3,78 meses
Lundvall A ⁸	Suecia	22	Bilateral / unilateral	20 / 50 / 20 / 200	0 a 11 meses

No.: número.

dos para análisis de los datos todos los casos con diagnóstico de catarata de etiología congénita. Se investigaron las siguientes variables demográficas, clínicas y etiológicas: edad del diagnóstico, sexo, afectación uni o bilateral, etiología de la catarata, tipo de catarata según su morfología (nuclear, total, polar anterior, otras), factores de mal pronóstico visual preoperatorios (nistagmo, estrabismo, edad del diagnóstico, unilateral, edad a la que se practicó la cirugía), complicaciones postoperatorias (glaucoma, endoftalmitis, otros), implante de LIO (primario, secundario, afaquia), edad de colocación de LIO, tipo de rehabilitación (gafas, parcheo por ambliopía, estimulación visual). Para determinar el resultado visual, se registró la mejor AV corregida en el mejor ojo en los casos bilaterales, y del ojo operado en los casos unilaterales, con la tabla de Snellen o la connotación “centra, sostiene y mantiene” al año, a los 3 años y 5 años postoperatorios, clasificándose según la World Health Organization Prevention of Blindness (WHO/PBL) a los 3 años postoperatorios¹¹. Para el análisis estadístico, los datos fueron consignados en una hoja electrónica diseñada en Microsoft® Excel 2017 versión 15.37 (170815).

A cada paciente se le realizó una evaluación oftalmológica completa preoperatoria. A los pacientes que se les colocó LIO (polimetilmetacrilato de una pieza no plegable en sulcus), se les realizó biometría a los 2 años de edad utilizando el equipo IOLMaster® 700 SWEPT Source OCT biometer Carl Zeiss Meditec o el Accutome AccuSonic a-scan plus® en base a la fórmula Sanders-Retzlaff-Kraff (SRK/T)¹². La técnica quirúrgica utilizada fue la descrita en el manual Cataracts in Childhood de ORBIS Telemedicine, Cyber-Sight¹³. Se operó el segundo ojo con un mes de diferencia en los casos bilaterales. Los pacientes fueron evaluados periódicamente según el protocolo de nuestra unidad, el cual incluye consultas al siguiente día, a los 3 días y a la semana. Todos los pacientes fueron tratados con fluoroquinolonas tópicas, acetato de prednisolona 1% tópico y prednisolona oral (1 mg/kg/día). Se realizó medición de agudeza visual con cartillas de Snellen o la connotación “centra, sostiene y mantiene” (según la

colaboración del paciente), evaluación de la alineación y motilidad ocular, refracción, segmento anterior con lámpara de hendidura y segmento posterior con oftalmoscopia indirecto. Todos los pacientes recibieron rehabilitación con gafas, parcheo por ambliopía en casos unilaterales y estimulación visual, reevaluándolos cada 6 meses o según fuera necesario.

Resultados

Durante un periodo de dos años (2014 y 2015) se realizó extracción de cataratas en 59 pacientes pediátricos, de los cuales 23 (38,98%) tenían etiología congénita, los que fueron incluidos en este estudio. En la tabla 2 se resumen las características de cada uno de ellos. Catorce pacientes fueron de sexo masculino y dieciséis casos tuvieron cataratas bilaterales. En cuanto a la etiología, 13 fueron de causa idiopática, 8 infecciosas, 2 con características clínicas del Síndrome de Hallermann Streiff y uno con síndrome dismórfico sin catalogar. Con respecto a la morfología de la catarata, el tipo nuclear fue el más frecuente (9 pacientes), seguida de la total (6 pacientes), polar anterior y subcapsular posterior (2 pacientes cada una), una de tipo mixta y 3 sin especificación. La mayoría tuvo factores de mal pronóstico visual preoperatorios: cirugía tardía (mayores a 3 meses de edad) en 21 pacientes, estrabismo en 12 pacientes, nistagmo en 14 pacientes, unilateralidad en 7 pacientes y microcórnea en 2 pacientes.

La mediana de la edad diagnóstico fue de 7 meses (rango 2-120 meses) y la mediana de la edad de la cirugía fue de 12 meses (rango 2 meses-120 meses). En 5 pacientes se implantó el LIO en el mismo tiempo quirúrgico, 4 en segunda intención y 14 permanecieron en afaquia (por falta de colaboración para realizar biometría y que no se cuenta con el equipo necesario para realizarla bajo anestesia general, microcórnea y padres en desacuerdo con implantación secundaria). La mediana de la edad de implantación de LIO en intervención secundaria fue de 5 años (rango 2-10 años) y fue colocado 2,5 años (rango 0-4 años) después de la

Tabla 2. Características de los pacientes operados de catarata congénita

No. paciente	Edad de diagnóstico / edad cirugía	Sexo	Lateralidad	Etiología de la catarata	Morfología de la catarata	Factores de mal pronóstico previo a la cirugía	Implante de LIO	Otros factores que influyeron en el resultado visual	AV mejor corregida en el mejor ojo al año	AV mejor corregida en el mejor ojo a los 3 años	AV mejor corregida en el mejor ojo a los 5 años
1	2 meses / 3 meses	M	Bilateral	Infeciosa	Nuclear	Nistagmo	Afaquia	Padres en desacuerdo con implantación secundaria y demora en realizar preoperatorios	C	C y M	20/100
2	2 meses / 2 meses	M	Bilateral	Infeciosa	Polar anterior	Ninguno	Afaquia	RPM (no colaboración para realizar biometría), glaucoma en afaquia	C y S	C y S	No C, no S ni M
3	3 meses / 4 meses	M	Bilateral	Idiopática	Nuclear	Nistagmo	Afaquia	Microcórnea	C	20/400	Abandono
4	4 meses / 6 meses	M	Bilateral	Idiopática	Nuclear	Nistagmo, estrabismo y consulta tardía	Secundario	Demora de padres en realizar preoperatorios	C	C y M	20/100
5	5 meses / 8 meses	M	Bilateral	Idiopática	Total	Nistagmo y consulta tardía	Afaquia	RPM (no colaboración para realizar biometría), demora de padres en realizar preoperatorios	C	Abandono	Abandono
6	6 meses / 8 meses	M	Bilateral	Genética	Total	Nistagmo y consulta tardía	Afaquia	RPM, Sx de Hallermann Streiff, demora de padres en realizar preoperatorios, abandono antes de los 2 años de edad.	C	Abandono	Abandono
7	7 meses / 11 meses	M	Bilateral	Idiopática	Total	Nistagmo, estrabismo y consulta tardía	Afaquia	RPM, no colaboración para realizar biometría, Sx de Hallermann Streiff, demora de padres en realizar preoperatorios	C	C	No cuantificable
8	24 meses / 24 meses	M	Bilateral	Idiopática	Polar anterior	Consulta tardía	Afaquia	No colaboración para realizar biometría	C, S y M	C, S y M	Abandono
9	24 meses / 36 meses	M	Bilateral	Infeciosa	Total	Nistagmo, estrabismo y consulta tardía	Primario	Demora de padres en realizar preoperatorios	C, S y M	Abandono	Abandono
10	60 meses / 60 meses	M	Bilateral	Infeciosa	Total	Nistagmo y consulta tardía	Primario		Abandono	Abandono	Abandono
11	72 meses / 72 meses	M	Bilateral	Idiopática	Total	Consulta tardía	Primario		20/40	Abandono	Abandono

primera cirugía. El glaucoma fue la única complicación que se manifestó en dos pacientes. Trece pacientes fueron rehabilitados exclusivamente con gafas, 7 requirieron parcheo por ambliopía (por ser unilaterales) y el 100% fue enviado a terapias de estimulación visual. Diez pacientes abandonaron el seguimiento antes de 3 años postoperatorios, siendo la duración promedio de seguimiento de 17,28 meses. Trece pacientes cumplieron con las evaluaciones a los 3 años postoperatorios y 9 a los 5 años. A 11 pacientes se les logró cuantificar la agudeza visual a los 3 años postoperatorios, de los cuales más de la mitad (8 pacientes) obtuvieron una clasificación de impedimento visual o peor. En la tabla 3 se muestra la caracterización del resultado visual según la clasificación de la WHO/PBL en los pacientes con seguimiento de 3 años postoperatorio.

Discusión

Las cataratas congénitas pueden comprometer el desarrollo visual por privación visual y competencia interocular en los casos unilaterales y comprometer el desarrollo visual en los casos bilaterales¹⁴ debido a la ausencia de estimulación foveal por imágenes enfocadas inadecuadamente (ambliopía ex anopsia)¹⁵.

La comprensión del período crítico del desarrollo visual ha conllevado a considerar necesaria una intervención quirúrgica antes de los 3 meses de vida (entre 6-12 semanas) para el apropiado desarrollo de la visión binocular, evitando así una pérdida visual profunda e irreversible^{7,16,18} y disminuir el riesgo de glaucoma en afaquia¹⁹. En esta serie, 21 pacientes fueron operados después de los 3 meses de edad, debido a una consulta tardía, probablemente por un estatus socioeconómico bajo, poca escolaridad, falta de acceso a servicios de salud y algunos aspectos culturales como lo descrito por Schwering en una caracterización demográfica, socio-cultural y socioeconómica de 53 pacientes en Malawi²⁰. En este estudio se reporta una baja conciencia del diagnóstico de catarata, sus causas y tratamiento, así como la lejanía a centros de salud, consulta a curanderos tradicionales, miedo a la cirugía y creencias sobrenaturales²⁰.

La mediana de la edad del diagnóstico en nuestro estudio fue de 7 meses, lo cual podría explicar el mal resultado visual encontrado en esta serie. La mediana de la edad de la cirugía fue de 12 meses, la cual es mayor a lo encontrado en otros estudios (tabla 1)^{6,8,9,10}. Debido a que los pacientes acuden en primera instancia a evaluación pediátrica, la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Academia Americana de Oftalmología (AAO) y la Academia Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo (AAPOS) han establecido que, como mínimo, se debe realizar la

Tabla 3. Caracterización según la clasificación de la WHO/PBL para determinar el resultado visual en los pacientes con seguimiento de 3 años postoperatorio¹¹

Categoría WHO	AV	Bilateral	Unilateral
Ceguera	NPL a < 20/400	0	1
Impedimento visual severo	< 20/200 a 20/400	2	0
Impedimento visual	< 20/60 a 20/200	4	1
Sin impedimento	20/60 o mejor	1	0
No cuantificable	No centra, no sostiene y/o no mantiene	3	0
	Centra, sostiene y mantiene	0	1
Total		10	3

WHO/PBL: World Health Organization Prevention of Blindness, AV: agudeza visual, NPL: no percepción de luz.

exploración ocular con maniobra de Brückner (rojo pupilar) al nacimiento para descartar leucocoria y referir inmediatamente al paciente con un oftalmólogo pediatra para su evaluación^{21,22}. La catarata congénita conlleva un riesgo de 20 veces mayor de obtener un pobre resultado visual comparada con una catarata del desarrollo⁹.

La catarata congénita de etiología infecciosa en este estudio fue secundaria a infecciones congénitas al igual que en otros estudios²³. Trece (56,52%) de los pacientes con catarata congénita fueron de etiología idiopática, lo cual es similar a lo reportado en la literatura donde el 60% son de origen idiopático²⁴. En la literatura se ha encontrado que el 6-7% de las cataratas congénitas son parte de síndromes²³. En este estudio, 2 pacientes estuvieron asociados a síndrome de Hallermann Streiff y síndrome dismorfogénico no catalogado.

El estrabismo y el nistagmo preoperatorios son factores de mal pronóstico visual descritos en niños con catarata congénita, con frecuencias reportadas de 27-100% y 71% respectivamente⁶. Estos datos son similares a lo observado en este estudio en donde el estrabismo fue encontrado en 52,17% de los casos y el nistagmo en 61%.

Catorce pacientes permanecieron en afaquia a los 3 años postoperatorio debido a que no colaboraron para realizar una biometría (33,33%), por microcornea, abandono antes de los 2 años de edad y por decisión de los padres. Sin embargo, no se reporta que la afaquia sea un factor de mal pronóstico para el resultado visual funcional²⁵.

En los pacientes con seguimiento a 3 años, la única

complicación observada en nuestra serie fue glaucoma (2 pacientes), siendo esta incidencia menor a lo reportado previamente (17-58,7%)^{17,24,26}. Dado que fue realizada una capsulotomía posterior y vitrectomía anterior como parte de la técnica quirúrgica, no se observó opacidad de cápsula posterior como complicación, a diferencia de otros estudios que reportan una incidencia del 30,9%²⁶.

La rehabilitación visual posterior a una cirugía de catarata congénita es larga, compleja e intensiva^{6,8}. Un seguimiento postoperatorio a largo plazo es importante para obtener un mejor resultado visual, sobre todo en catarata congénita⁹, ya que esto permite la rehabilitación con corrección del error refractivo periódicamente, el tratamiento de la ambliopía y las terapias de estimulación visual^{7,8}. En esta serie, el porcentaje de abandono del seguimiento antes de los 3 años fue alto (43,47%). Sin embargo, la duración promedio del seguimiento fue de 17,28 meses, lo cual es mayor a otros estudios donde se ha reportado un seguimiento promedio de 13,1 meses⁹. En nuestro estudio, entre mayor tiempo postoperatorio, mayor es el abandono, lo que podría explicarse por la condición socioeconómica, la distancia de su residencia, la barrera lingüística y la falta de escolaridad de los padres y/o encargados.

Trece pacientes cumplieron un seguimiento de 3 años postoperatorio, 10 eran cataratas bilaterales y 3 unilaterales. De ellos en 11 pacientes se logró cuantificar la AV (9 bilaterales y 2 unilaterales). Seis de los casos bilaterales y 2 unilaterales fueron catalogados con impedimento visual a impedimento visual severo. Este resultado es peor a lo reportado en la literatura en los casos bilaterales (20/50, sin impedimento visual según la clasificación WHO/PBL)^{6,7,10} y similar en los unilaterales (20/200 y < 20/400, impedimento visual severo o peor según la clasificación WHO/PBL)^{6,7,9,10}.

Una limitante importante de este estudio es que este no fue de tipo prospectivo, y que el seguimiento no fue estandarizado. Se trata de una serie pequeña que proviene de un hospital de referencia, por lo que las conclusiones no pueden aplicarse a otras poblaciones. Sería interesante poder realizar un estudio que incluya a la población de otros centros de atención de oftalmología pediátrica de la región, con seguimiento prospectivo estandarizado.

Conclusiones

En nuestra serie, el diagnóstico y la cirugía de catarata congénita fueron tardíos, probablemente por demora en la consulta. La mayoría de los pacientes a

los 3 años posteriores a extracción de catarata de etiología congénita tienen un resultado visual de impedimento visual o peor. El abandono de la rehabilitación postoperatoria es alto y es directamente proporcional al tiempo transcurrido.

Recomendaciones

El resultado visual postoperatorio y el seguimiento de la rehabilitación muestran datos preocupantes en esta serie. Para lograr un mejor resultado visual, es primordial una consulta temprana y mejor apego al tratamiento postoperatorio. Son múltiples las razones por las cuales esto no sucede y muchas de ellas son difíciles de solucionar. Podemos sugerir las siguientes recomendaciones:

1. Concientizar a los médicos pediatras y médicos en general sobre la referencia temprana de los pacientes a evaluaciones oftalmológicas según las recomendaciones dadas por la AAP, AAO y AAPOS^{21,25}.
2. Crear y promocionar campañas informativas de consulta oftalmológica temprana en la población.
3. Fortalecer el seguimiento del tratamiento postoperatorio a través de programas de prevención de la ceguera contactando a los pacientes por medio de llamadas telefónicas a sus padres.

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

- Mohammadpour M, Shaabani A, Sahraian A, et al. Updates on managements of pediatric cataract. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31:118-26.
- Fakhoury O, Aziz A, Matonti F, et al. Epidemiologic and etiologic characteristics of congenital cataract: study of 59 cases over 10 years. *J Fr Ophthalmol*. 2015;38:295-300.
- Lambert SR, Lyons CJ. Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus. ELSEVIER, 5th ed, 2017;346-61.
- Medsing A., Nischal K. Pediatric cataract: challenges and future directions. *J Clin Ophthalmol Eye Disord* 2015;9:77-90.
- He W, Sun T, Yang J, et al. Analysis of Factors Associated with the Ocular Features of Congenital Cataract Children in the Shanghai Pediatric Cataract Study. *Hindawai Journal of Ophthalmology* 2017;1-7 doi: 10.1155/2017/8647435.
- Rong X, Ji Y, Fang Y, et al. Long-Term Visual Outcomes of Secondary Intraocular Lens Implantation in Children with Congenital Cataracts. *PLoS One*. 2015;10:1-10.
- Lundvall A, Kugelberg U. Outcome after treatment of congenital unilateral cataract. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2002;80:588-92.
- Lundvall A, Kugelberg U. Outcome after treatment of congenital bilateral cataract. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2002;80:593-7.
- Khanna RC, Krishnaiah S, Mehta MK, et al. Visual outcomes of bilateral congenital and developmental cataracts in young children in south India and causes of poor outcome. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:65-70.
- Chack M, Wade A, Rahi JS. Long-Term Visual Acuity and Its Predictors after Surgery for Congenital Cataract: Findings of the British Congenital Cataract Study. *IOVS* 2006;47:4262-9.
- Alagaratnam J, Sharma TK, Lim CS, Fleck BW. A survey of visual impairment in children attending the Royal Blind School, Edinburgh using the WHO childhood visual impairment database. *Eye* 2002;16:557-61.
- Sanders D, Retzlaff J, Kraff M, et al. Comparison of the accuracy of the Binkhorst, Colenbrander and SRK™ implant power prediction formulas. *AM Intra-ocular implant Soc J*. 1981;7:337-40.
- Neely DE, Wilson ME, Plager DA. Cataracts in Childhood. *ORBIS Telemedicine, Cyber-Sight*. 2016;6-10.
- Birch EE, Stager D, Leffler J, Weakley D. Early treatment of congenital unilateral cataract minimizes unequal competition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1560-6.
- Von Noorden GK, Campos EC. Binocular Vision and Ocular Motility: theory and management of strabismus. Examination of the Patient-IV. St. Louis: Mosby, 6th ed. 2002;14:252.
- Asferaw M, Mekonen SY, Woodruff G, et al. Outcome of paediatric cataract surgery in Northwest Ethiopia: a retrospective case series. *Br J Ophthalmol* 2019;103:112-8.
- Zimmerman M, Quiroga C. Catarata pediátrica en un país en vías de desarrollo: revisión retrospectiva de 328 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74:163-5.
- Ma F, Ren M, Wang L, Wang Q, Guo J. Visual outcomes of dense pediatric cataract surgery in eastern China. *PLoS ONE* 2017;12:1-11.
- Chen T, Bhatia L, Halpern E, et al. Risk factors for the development of aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:241-51.
- Schwering MS, Finger RP, Barrows J, Nyrenda M and Kalua K. Barriers to Uptake of Free Pediatric Cataract Surgery in Malawi. *Ophthalmic Epidemiology* 2014;21:138-43.
- American Academy of Pediatrics. Eye Examination in Infants, Children, and Young Adults by Pediatricians. *Pediatrics* 2003;111:902-7.
- American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and the American Academy of Ophthalmology. Vision Screening for Infants and Children. *AAO* 2013;1-4.
- Singh VM, Badakere A, Patil-Chhablani P, Kekunnaya R. Profile of congenital cataract in the first year of life from a tertiary care center in South India – A modern series. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:932-6.
- Freedman S, Lynn M, Beck A, et al. Glaucoma-related adverse events in the first five years after unilateral cataract removal in the Infant Aphakia Treatment Study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133: 907-14.
- Lambert SR. A Randomized Clinical Trial Comparing Contact Lens to Intraocular Lens Correction of Monocular Aphakia during Infancy: HOTV Optotype Acuity at Age 4.5 Years and Clinical Findings at Age 5 years. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:676-82.
- Ambroz S, Töteberg-Harms M, Gerth-Kahlert C. Outcome of Pediatric Cataract Surgeries in a Tertiary Center in Switzerland. *J Ophthalmol*. 2018;1-10.

Somatropina y talla final en población pediátrica mexicana con deficiencia de hormona de crecimiento

Somatropin and final height in Mexican paediatric population with growth hormone deficiency

Rivera-Hernández Aleida^a, Sánchez-García Fernanda^a,
Zurita-Cruz Jessie^{b,c}, Balcázar-Hernández Lourdes^{a,c,d}

^aDepartamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

^bUnidad de Investigación en Nutrición. Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

^cFacultad de Medicina. Universidad Nacional de Autónoma de México, Ciudad Universitaria. Ciudad de México, México.

^dDepartamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

Recibido: 1 de abril de 2021; Aceptado: 7 de febrero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El tratamiento con somatropina incrementa el crecimiento lineal y es efectiva para la mejoría de la talla final en niños con deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH). La información disponible sobre estos resultados es escasa en la población Latina.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La somatropina permite normalizar la velocidad de crecimiento y alcanzar la talla final dentro del potencial genético en niños mexicanos con DAGH. La talla final está asociada con la talla objetivo genética y la dosis de somatropina

Resumen

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, o somatropina, incrementa el crecimiento lineal y es efectiva en la mejoría de la talla final en niños con deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH), sin embargo, la información disponible sobre estos resultados es escasa en la población Latina. **Objetivo:** evaluar el efecto de somatropina sobre la velocidad de crecimiento y talla final en niños mexicanos con DAGH, así mismo, determinar los factores asociados con la talla final. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en 50 niños con deficiencia aislada y severa de GH tratados con somatropina. Se evaluaron las características auxológicas antes de somatropina y al alcanzarse la talla final. Se incluyeron solo pacientes con deficiencia severa de GH, con valor pico de GH por debajo de 5 µg/L. **Resultados:** 40% (n = 20) fueron niñas. El Z-score para la talla basal fue de $-2,6 \pm 0,4$ vs Z-score para la talla final de $-1,6 \pm 0,7$, con un Z-score de ganancia de talla de $1 \pm$

Palabras clave:

Somatropina;
Talla Baja;
Hormona de Crecimiento;
Deficiencia Aislada de Hormona de Crecimiento

0,6. El 92% (n = 46) alcanzó su potencial genético; la dosis de somatropina fue de $33 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, con una duración del tratamiento de $4,16 \pm 1,5$ años; la mayor velocidad de crecimiento se observó durante el primer año. En el análisis multivariado se observó la asociación entre la talla final, talla objetivo genética ($r = 0,30$; $p = 0,03$, $\beta = 0,7$; $p = 0,001$) y dosis de somatropina ($r = 0,63$; $p = 0,001$, $\beta = 0,30$; $p = 0,028$). **Conclusiones:** El tratamiento con somatropina permite la normalización del crecimiento lineal y el logro del potencial genético de la talla en la mayoría de niños mexicanos con DAGH. La talla final esta asociada con la talla objetivo genética y dosis de somatropina, datos que apoyan la importancia del potencial genético y el efecto dosis-respuesta de somatropina al establecer el pronóstico de talla.

Abstract

Treatment with recombinant growth hormone, or somatropin, increases linear growth and is effective in improving final height in children with isolated growth hormone deficiency (IGHD), however, the available information of these results in the Latin population is scarce. **Objective:** To evaluate the effect of somatropin on growth velocity and final height in Mexican children with IGHD, as well as to determine the factors associated with final height. **Patients and Method:** A retrospective study was conducted in 50 children with isolated and severe growth hormone deficiency treated with somatropin. Auxological characteristics were assessed before somatropin and at final height. Only patients with severe GH deficiency, with a peak GH value $< 5 \mu\text{g}/\text{L}$, were included. **Results:** 40% (n = 20) were girls. The basal height Z-score was -2.6 ± 0.4 vs final height Z-score 1.6 ± 0.7 , with a Z-score of height increase of 1 ± 0.6 . Ninety-two percent (n = 46) reached their genetic potential; somatropin dose was $33 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, with a treatment duration of 4.16 ± 1.5 years. The highest growth velocity was observed during the first year. In the multivariate analysis, the association between final height, mid-parental target height ($r = 0.30$; $p = 0.03$, $\beta = 0.7$; $p = 0.001$), and somatropin dose ($r = 0.63$; $p = 0.001$, $\beta = 0.30$; $p = 0.028$) was observed. **Conclusions:** Somatropin treatment allows normalization of linear growth and the achievement of genetic height potential in most Mexican children with IGHD. Final height is associated with mid-parental height and somatropin dose, highlighting the importance of genetic potential and the dose-response effect of somatropin in establishing height prognosis.

Keywords:

Somatropin;
Short Stature;
Growth Hormone;
Isolated Growth
Hormone Deficiency

Introducción

La talla baja es uno de los principales motivos de consulta en pediatría, aunado a ser una de las patologías más frecuentes en endocrinología pediátrica. La talla baja puede ser una variante normal (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo), o estar relacionada con alteraciones primarias o secundarias del crecimiento. La deficiencia de hormona del crecimiento (GH) es una causa rara de talla baja, con una prevalencia estimada de 1:4000 niños¹. El diagnóstico de deficiencia de GH en la infancia requiere la conjunción de aspectos clínicos, auxológicos, bioquímicos (evaluación del eje hipotálamo-hipofisario GH- IGF-1) y radiológicos.

La deficiencia de GH puede ser aislada o coexistir con múltiples deficiencias de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo². La deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH) es la deficiencia hormonal hipofisaria más común, cuyas causas son congénitas o adquiridas, sin embargo, la mayoría es idiopática. Se han descrito mutaciones en el gen de la hormona de crecimiento (GH1) o del receptor de la hormona liberadora de GH (GHRHR) o en otros ge-

nes: *BTK*, *RNPC3*, *GHSR*, *SOX3*^{3,4}. Diferentes estudios han evidenciado que el tratamiento con GH recombinante humana, o somatropina, es efectivo para el logro de una adecuada talla final, sin embargo, existe poca información de estos resultados en población Latina con DAGH.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el efecto de somatropina sobre la velocidad de crecimiento y talla final en niños mexicanos con DAGH, así mismo, determinar los factores asociados con la talla final.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo en niños con deficiencia severa de GH en tratamiento con somatropina, atendidos entre el año 2000 y 2019 en el departamento de endocrinología pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo SXXI (CMN SXXI), Instituto Mexicano del Seguro Social (sector público), Ciudad de México. El Hospital de Pediatría CMN SXXI brinda atención médica de tercer nivel a más de 5,5 millones de niñas y niños de la zona sur de la Ciudad de México, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Veracruz y Tlaxcala⁵.

Los datos fueron obtenidos a través de la revisión

del expediente electrónico de cada participante. Se incluyeron pacientes escolares, con deficiencia de GH, cuyo diagnóstico auxológico se definió como: 1) talla por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) respecto a la media; 2) talla por debajo de 1,5 DE respecto a la talla objetivo genética (TOG); 3) talla por debajo de 2 DE respecto a la media y velocidad de crecimiento (VC) a lo largo de 1 año por debajo del percentil 25 o una disminución por debajo del percentil 10 durante 6 meses respecto a la edad cronológica en niños mayores de 2 años y de edad ósea retrasada al menos dos desviaciones estándar de la esperada para su edad cronológica. La deficiencia de GH se diagnosticó de acuerdo a las recomendaciones internacionales, utilizando los criterios auxológicos previamente comentados, aunado a criterios bioquímicos y radiológicos². Dentro de los criterios bioquímicos se incluyeron: 1) la determinación de valores por debajo de 2 DE del Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) y 2) un pico de GH por debajo de 10 µg/L en el test de estimulación de GH a través de la prueba de tolerancia a la insulina. En el presente estudio, se incluyeron solo pacientes con deficiencia severa de GH, la cual fue definida por un valor pico de GH por debajo de 5 µg/L posterior al test de tolerancia a la insulina. La DAGH fue definida como la presencia de deficiencia aislada de GH sin otras deficiencias hipofisarias⁶. Dentro de los criterios de exclusión se encontraron: niños con alteración estructural en la región hipotálamo-hipofisaria, antecedentes de radiación intracraneal, traumatismo craneoencefálico severo, presencia de neuroinfección, enfermedades infiltrativas o neoplásicas, niños pequeños para la edad gestacional, niños con síndromes dismórficos, cromosomopatías, displasia esquelética, enfermedades sistémicas o crónicas, desnutrición, sobrepeso, obesidad, pubertad precoz, deficiencia parcial de GH (pico de GH entre 5 y 10 µg/L después del test de tolerancia a la insulina), niños que perdieron seguimiento, pacientes con inadecuado apego terapéutico (adherencia terapéutica < 85%) o que desarrollaron reacciones adversas medicamentosas (hiperglucemia, hipersensibilidad, miositis, hipertensión intracraneal). El porcentaje de adherencia terapéutica se calculó con la fórmula: (días administrados de la dosis prescrita/días prescritos) × 100. No se contó con métodos más sensibles y específicos para evaluar la adherencia terapéutica (ej.: dispositivos digitales).

Dentro de las características basales se incluyeron: edad cronológica, edad ósea (de acuerdo al método de Greulich-Pyle), talla (cm) (estadiómetro de Harpenden), Z-score de talla, TOG [calculada como (talla de la madre + talla del padre) / 2 ± 6,5 cm] y Z score de TOG al diagnóstico de DAGH. Se utilizaron las tablas de crecimiento propuestas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. To-

dos los niños fueron pre púberes (estadio Tanner 1) al inicio del tratamiento. La talla final fue definida como la talla alcanzada al corroborarse una VC por debajo de 2 cm/año durante el tratamiento con somatropina y una edad ósea de 13 años en niñas y 14 años en niños. El potencial genético de la talla fue definido como la TOG ± 1., DE, representando el objetivo de talla final. El efecto de somatropina fue evaluado a través de la talla final, Z score de la talla, ganancia total de talla y ΔzTOG-zTF (diferencia entre TOG y talla final). La VC se evaluó de manera anual a lo largo del tratamiento con somatropina. Los parámetros basales y la talla final fueron comparados de acuerdo al sexo. La somatropina administrada formó parte del cuadro básico de medicamentos que otorga el Instituto Mexicano del Seguro Social a sus derechohabientes. La dosis inicial de somatropina fue de 25-50 µg/kg/día de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la Sociedad de Endocrinología y la Sociedad de Investigación de GH⁶. Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud No. 3603 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con folio R2018-3603-006.

Mediciones hormonales: Las concentraciones de GH e IGF-1 se determinaron mediante quimioluminiscencia (Diasorin-Liaison). Se utilizó el estándar internacional WHO/NIBSC 95/574 para calibrar el ensayo de GH fue y WHO/NIBSC 02/254 para el ensayo de IGF-1.

Análisis estadístico: Las variables categóricas fueron reportada en proporciones y frecuencias. Las variables cuantitativas fueron descritas en media ± DE o mediana y rango intercuartílico (RIC), de acuerdo a su distribución. Las variables cuantitativas fueron analizadas utilizando T-Student, Mann-Whitney U, o Wilcoxon. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman para la evaluación de asociaciones de acuerdo al tipo de variable y se realizó regresión lineal para corroborar asociación. Se determinó significancia estadística ante un valor p < 0,05 y se utilizaron los programas estadísticos SPSS v.24 y STATA v.13 para el análisis.

Resultados

De un total de 306 pacientes con deficiencia de GH y tratamiento con somatropina, 112 tuvieron el diagnóstico de DAGH severa. Durante el seguimiento, 36 pacientes abandonaron el estudio (debido a cambio de domicilio a otra región del país o por pérdida de seguridad social en la institución); 18 pacientes no tuvieron una adecuada adherencia terapéutica y 6 pacientes presentaron reacciones adversas medicamentosas (hiperglucemia). Un total de 50 pacientes con deficiencia severa de GH fueron vigilados hasta alcanzar la talla final, los cuales fueron incluidos en el análisis.

Características auxológicas y demográficas

El 40% (n = 20) de los pacientes fueron niñas; todos se encontraron en estadio Tanner I antes del inicio de somatropina. La edad cronológica al diagnóstico de DAGH fue de $10,3 \pm 2$ años, la edad ósea de $8,3 \pm 2$ años y la talla de $126,6 \pm 9,5$ cm (Z-score $-2,6 \pm 0,4$). La TOG fue de $161 \pm 7,1$ cm (Z-score $-1,15 \pm 0,81$); en niños fue de $165,7 \pm 4,1$ cm, mientras que en niñas fue de $153,9 \pm 4,2$. En el 20% (n = 10) de los casos se evidenció talla baja familiar. Los valores de GH post-test de estimulación y de IGF-1 basal para el diagnóstico de deficiencia severa de GH fueron de $0,20 \mu\text{g/L}$ (RIC 0,03-0,4) y 118 ng/mL (RIC 80,3-130), respectivamente.

De acuerdo al sexo, solo se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la TOG (niños $165,7 \pm 4,1$ vs niñas $153,9 \pm 4,2$ cm; p = 0,001). En la tabla 1 se muestran las características auxológicas del total de pacientes incluidos, aunado a las características de acuerdo al sexo.

Efectos de somatropina sobre las características auxológicas al alcanzar la talla final

La talla final fue de $155,5 \pm 8,6$ cm, con un Z-score de $-1,6 \pm 0,7$ (niños: $159,7 \pm 7,1$ cm, Z score $-1,5 \pm 0,68$; niñas: $149,1 \pm 6,4$ cm, Z-score $-1,8 \pm 0,73$). La edad a la que alcanzaron la talla final fue de $14,8 \pm 1,2$ años. El 92% (n = 46) de los casos alcanzó su potencial genético de talla, con un Z-score de ganancia de talla de $1 \pm 0,6$ cm (ganancia total de talla de $28,7 \pm 10,3$

cm). El tiempo de tratamiento para alcanzar la talla final fue de $4,1 \pm 1,5$ años. El 4% (n = 2) alcanzó la talla final al primer año del tratamiento con somatropina, 22% (n = 11) al segundo año, 22% (n = 11) al tercer año, 42% (n = 21) al cuarto año, 6% (n = 3) al quinto año y 4% (n = 2) al sexto año. La dosis requerida de somatropina para lograr la talla final fue de $33 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/día}$. Durante el seguimiento, la edad cronológica y ósea avanzaron de manera similar. Al alcanzar la talla final, no hubo diferencia entre la edad cronológica y ósea [edad cronológica $14,9$ ($14,6$ - $15,4$) vs edad ósea $14,1$ ($13,7$ - $15,1$) años; p = 0,75].

De acuerdo al sexo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la edad a la que se logró la talla final (niños: $15,3 \pm 1$ vs niñas: $14 \pm 1,1$ años; p = 0,001), la ganancia total de talla (niños: $31,4 \pm 10,8$ vs niñas: $24,7 \pm 8,1$ cm; p = 0,001) y la talla final (niños: $159,7 \pm 7,1$ vs niñas: $149,1 \pm 6,4$ cm; p = 0,001), sin embargo, no se evidenció diferencia en el Z-score para la talla. En la tabla 1 se muestran las características auxológicas al alcanzarse la talla final. La mejor VC se observó durante el primer año del tratamiento. En la tabla 2 se presenta la VC anualizada de acuerdo a la talla y al Z score para la talla durante el tratamiento.

Por otra parte, la VC en el primer año del tratamiento se correlacionó de manera positiva con la talla inicial (r = 0,49; p = 0,001) y el Z score de la talla inicial (r = 0,67; p = 0,001), asociación que fue corroborada con el modelo de regresión lineal (talla inicial $\beta = 0,27$; p = 0,032 y Z score de talla final; $\beta = 0,47$; p = 0,001).

Tabla 1. Características auxológicas de los pacientes incluidos en el análisis (n = 50)

	Total (n = 50)	Niños (n = 30)	Niñas (n = 20)
<i>Características auxológicas basales</i>			
Edad cronológica (años)	$10,3 \pm 2$	$10,6 \pm 2,1$	$10 \pm 1,8$
Edad ósea (años)	$8,3 \pm 2$	$8,2 \pm 2,2$	$8,3 \pm 1,8$
Talla basal (cm)	$126,6 \pm 9,5$	$128,3 \pm 9,8$	$124 \pm 8,7$
Z-score para la talla (cm)	$-2,6 \pm 0,4$	$-2,5 \pm 0,5$	$-2,8 \pm 0,5$
Talla objetivo genética (cm)	$161 \pm 7,1$	$165,7 \pm 4,1^*$	$153,9 \pm 4,2^*$
Z score para la TOG	$-1,15 \pm 0,8$	$-1,08 \pm 0,8$	$-1,26 \pm 0,7$
<i>Características auxológicas a alcanzar la talla final</i>			
Edad cronológica (años)	$14,8 \pm 1,2$	$15,3 \pm 1^*$	$14 \pm 1,1^*$
Talla (cm)	$155,5 \pm 8,6$	$159,7 \pm 7,1^*$	$149,1 \pm 6,4^*$
Z score para la talla	$-1,6 \pm 0,7$	$-1,5 \pm 0,68$	$-1,8 \pm 0,73$
Δz TOG-zTF	$0,12 \pm 0,8$	$-0,17 \pm 0,7$	$-0,28 \pm 0,9$
Dosis de somatropina ($\mu\text{g/kg/día}$)	$33 \pm 0,5$	$33 \pm 0,5$	$33 \pm 0,4$
Ganancia de talla (cm)	$28,7 \pm 10,3$	$31,4 \pm 10,8^*$	$24,7 \pm 8,1^*$
Tiempo para llegar a la talla final (años)	$4,2 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1$	$4 \pm 1,2$

Variables cuantitativas reportadas en media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución.
*p < 0,001 entre niños y niñas. TOG: talla objetivo genética. TF: talla final.

Tabla 2. Velocidad de crecimiento anualizada, talla y Z-score para la talla durante el tratamiento con somatropina

Años de tratamiento	n	Velocidad de crecimiento anualizada (cm)	Talla (cm)	Z-score para la talla
1º año	50	9 ± 3,8	135,6 ± 10,8	-2,1 ± 0,6
2º año	48	7,1 ± 2,9	142,3 ± 10,4	-1,76 ± 0,1
3º año	37	7 ± 2,3	146,1 ± 9	-1,66 ± 0,8
4º año	26	6,9 ± 3	150,6 ± 9,2	-1,49 ± 0,8
5º año	5	8,5 ± 7,6	153 ± 4,4	-0,82 ± 1,4
6º año	2	6,1 ± 4,3	160 ± 7	-0,06 ± 2,5

Variables cuantitativas reportadas en media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución

Al inicio del estudio, todos los casos se encontraron en estadio prepuberal. La edad de inicio de pubertad fue 13,9 años (12,9-15,8). Se evidenció el inicio de la pubertad en 6% (n = 3) de los pacientes al primer año del tratamiento con somatropina, con una frecuencia acumulada de 24% (n = 12) al segundo año, 62% (n = 31) al tercer año, 84% (n = 42) al cuarto año, 96% (n = 48) al quinto año y 100% (n = 50) al sexto año. Todos los pacientes iniciaron la pubertad antes de alcanzar la talla final.

En nuestro estudio, evidenciamos una correlación positiva de la talla final con la TOG (r = 0,30; p = 0,03) y la dosis de somatropina (r = 0,63; p = 0,001), asociación que fue corroborada con el modelo de regresión lineal (TOG β = 0,71; p = 0,001 y dosis de somatropina β = 0,30; p = 0,028).

En nuestra serie, no encontramos correlación entre la talla final y el pico de GH post-test de hipoglucemia inducida (r = 0,1; p = 0,89) o IGF-1 al diagnóstico de DAGH (r = 0,5; p = 0,39), ni entre la dosis de somatropina y el pico de GH post-test de estimulación (r = 0,11; p = 0,41) o IGF-1 al diagnóstico de DAGH (r = 0,2; p = 0,74).

Características auxológicas y bioquímicas de acuerdo al logro del potencial genético de talla

Las características auxológicas de los cuatro pacientes que no lograron el potencial genético de talla se muestran en la tabla 3. En los 4 casos se corroboró una adecuada adherencia terapéutica. Al comparar las características auxológicas y bioquímicas de estos pacientes contra las de aquellos que lograron el potencial genético de talla, se evidenciaron diferencias en la talla objetivo genética [161,5 (159,5-167,5) vs 153 (147-158) cm; p = 0,05], la talla final [159 (156-162) vs 152 (145,2-156,2) cm; p = 0,04], el Z score para la talla (-1,2 vs -2,23; 0,001), el Δz TOG-zTF {0,01 (-0,24-0,16) vs -3,4 [-3,5 - (-2,8)]; p = 0,001} y el tiempo para llegar a la talla final [3,5 (2-5) vs 5 (5-6) años; p = 0,001] (tabla 3).

Entre los niños que alcanzaron el potencial genético de talla (n = 46; niños n = 29; niñas n = 17), se evidenció una diferencia estadística significativa en la talla objetivo genética [niños 165,5 (163,5-168,5) vs niñas 153,5 (150,5-156) cm; p = 0,001] y en la talla final [niños 161,6 (155-165) vs niñas 152 (146,5-154,1) cm; p = 0,001] de acuerdo al sexo.

Entre los pacientes que no alcanzaron el potencial genético de la talla, también se encontró una correlación positiva entre talla final y la TOG (r = 0,80; p = 0,020), sin evidenciar correlación con el resto de las variables incluidas en la tabla 3.

Discusión

Diferentes estudios han reportado el efecto de somatropina sobre las características auxológicas en niños con deficiencia de GH, independientemente de su causa. El tratamiento con somatropina ha demostrado mejorar la VC y la talla final en pacientes con DAGH de diferentes poblaciones alrededor del mundo⁷⁻¹⁶, sin embargo, la información sobre estos resultados es escasa en poblaciones latinoamericanas. Existen múltiples dificultades en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH en Latinoamérica, dentro de las que destacan la ausencia de gráficas nacionales actualizadas para la evaluación del crecimiento, la falta de accesibilidad a estudios de laboratorio para la evaluación del eje GH-IGF-1 y las limitaciones para iniciar y mantener el tratamiento con somatropina¹⁷. En nuestro estudio, corroboramos que el tratamiento con somatropina mejora la VC y la talla baja en niños mexicanos con DAGH.

El principal objetivo al iniciar el tratamiento con somatropina es lograr el potencial genético de la talla. El porcentaje de niños con DAGH que lo logra va del 65 al 83%⁷⁻¹⁶, dependiendo de la población estudiada. En nuestra población, este es el primer estudio publicado que reporta el porcentaje de niños con DAGH

Tabla 3. Características auxológicas y bioquímicas de acuerdo al logro del potencial genético de talla

	Logro del potencial genético de talla (n = 46)	Sin logro del potencial genético de talla (n = 4)	p
<i>Características auxológicas basales</i>			
Edad cronológica (años)	12,2 (9,1-13)	11,1 (10,5-11,7)	0,42
Edad ósea (años)	10 (7-12)	8 (7,5-12)	0,69
Talla basal (cm)	131,8 (121-134,9)	131,5 (121,3-136)	0,76
Z-score para la talla (cm)	-2,5 [-2,78 - (-2,34)]	-2,3 [-2,8 - (-2,0)]	0,31
Talla objetivo genética (cm)	Total: 161,5 (159,5-167,5) De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): 165,5 (163,5-168,5) Niñas (n = 17): 153,5 (150,5-156)	Total: 153 (147-158) De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): 167 Niñas (n = 3): 155 (152,3-157,5)	0,05*
Pico de GH post-prueba de estimulación	0,20 (0,05-0,30)	0,35 (0,17-1,0)	0,39
IGF-1 basal	118 (109-129)	123 (113,5-130)	0,59
<i>Características auxológicas a alcanzar la talla final</i>			
Edad cronológica (años)	15,4 (15-15,5)	14,9 (15,1-15,3)	0,49
Edad ósea (años)	14,3 (13,9-15,2)	14,4 (13,8-15,0)	0,70
Edad de inicio de pubertad	14,9 (14,2-15,7)	14,6 (14,1-16)	0,29
Talla (cm)	Total: 159 (156-162) De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): 161,6 (155-165) Niñas (n = 17): 152 (146,5-154,1)	Total: 152 (145,2-156,2) De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): 155 Niñas (n = 3): 144,5 (142,2-145,1)	0,04*
Z score para la talla	Total: -1,2 [-1,25 - (-0,85)] De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): -1,5 [-2,0 - (-1,03)] Niñas (n = 17): -1,6 [-1,9 - (-1,1)]	Total: -1,5 [-2,1 - (-0,3)] De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): -2,6 Niñas (n = 3): -2,9 [-3,0 - (-2,7)]	0,001*
Δ zTOG-zTF	Total: 0,01 (-0,24 - 0,16) De acuerdo al sexo: Niños (n = 29): 0,06 [-0,3 - 0,34] Niñas (n = 17): 0,11 [-0,24 - 0,34]	Total: -3,4 [-3,5 - (-2,8)] De acuerdo al sexo: Niños (n = 1): -1,33 Niñas (n = 3): -1,72 [-2,14 - (-1,12)]	0,001*
Dosis de somatropina (μ g/kg/día)	42 (39-42)	31 (29-34)	0,93
Tiempo para llegar a la talla final (años)	3,5 (2-5)	5 (5-6)	0,001*

Variables cuantitativas reportadas en media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución. *Significancia estadística $p < 0,001$. TOG: talla objetivo genética. GH: hormona de crecimiento. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1. TF: talla final.

que logran alcanzar el potencial genético de talla ante el tratamiento con somatropina, con una frecuencia similar a la reportada en otras poblaciones (92%)^{7,16}.

Gjipopulli y cols han reportado un porcentaje menor de pacientes con DAGH que logran el potencial genético de la talla (55%)¹². A diferencia de este estudio, en nuestra serie el inicio de somatropina fue a una menor edad, tanto cronológica como ósea, se incluyeron únicamente pacientes con adecuada adherencia terapéutica y la dosis de somatropina y duración del tratamiento fueron mayores.

Como un hallazgo similar al reportado en otras poblaciones⁷⁻¹⁶, el Z-score para la TOG en nuestros pacientes se encontró dentro de las 2 DE respecto a la media poblacional, con un Z-score corregido dentro de -1,5 DE para la TOG.

La dosis y duración del tratamiento con somatropina para lograr el potencial genético de la talla en nuestro estudio fue similar a lo recomendado en consensos internacionales; la mayoría de los niños fueron tratados por 4 años, a una dosis de $33 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$, destacado la importancia del tratamiento continuo y a largo plazo para lograr el efecto terapéutico de somatropina.

La mayor VC y ganancia de talla evidenciada en este estudio fue durante el primer año del inicio de somatropina, con un segundo pico al quinto año. La VC mostró una asociación positiva con la talla inicial y su Z score, por lo que estos parámetros se podrían considerar posibles predictores de la respuesta terapéutica en nuestra población. Es importante destacar que la mayor parte de los niños que alcanzaron la talla final al 5º año del tratamiento iniciaron pubertad en este

periodo, por lo que no descartamos una relación del pico puberal con la aceleración de la VC, aunado a que estos pacientes ya habían presentado una aceleración del crecimiento dentro del primer año del tratamiento. Durante el tratamiento, la edad ósea y cronológica avanzaron de manera similar hasta alcanzar la talla final.

A pesar de las diferencias en la TOG, talla final, edad cronológica y ganancia total de talla de acuerdo al sexo, no se encontró diferencia en el Z-score de la talla final, lo que indica que, independientemente del sexo, el tratamiento con somatropina permite alcanzar una talla final óptima.

Dentro de los factores asociados con la talla final en niños con deficiencia de GH tratados con somatropina se incluyen: el peso^{8,14}, la longitud al nacer⁶, la talla al inicio del tratamiento^{8,14}, la TOG, la VC durante el primer y segundo año del tratamiento⁸, el índice de masa corporal y la dosis y duración de somatropina¹⁴. En nuestro estudio, evidenciamos que la TOG y la dosis de somatropina están asociadas con la talla final, lo cual confirma la importancia del potencial genético y el efecto dosis-dependiente para alcanzar el pronóstico de talla final.

A pesar de que somatropina se considera un fármaco efectivo¹⁸, existen pacientes que no logran alcanzar el potencial genético de la talla, en nuestro caso, en un porcentaje bajo (8%). En nuestro país existe una alta prevalencia de talla baja, relacionada principalmente a condiciones de vida desfavorables¹⁹. Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue la coexistencia de talla baja familiar y DAGH en una quinta parte de la población incluida. De estos pacientes, 3 de 4 no alcanzaron su potencial genético de talla. Los pacientes que no alcanzaron el potencial genético de talla tuvieron una TOG menor en comparación con aquellos que sí lo alcanzaron, destacando que no sólo no lograron su potencial genético, sino que también su talla final quedó muy por debajo de la predicha.

La TOG fue uno de los factores asociados con la talla final en nuestro estudio, siendo un posible predictor de respuesta al tratamiento, aunado a que respalda la importancia del potencial genético en el pronóstico de talla.

A pesar de controlar la inclusión de pacientes sin enfermedades coexistentes a la DAGH y corroborar una adecuada adherencia terapéutica (con la limitación de métodos más sensibles y específicos de farmacovigilancia), un factor que no se pudo descartar fue la presencia de anticuerpos contra GH, mismo que puede limitar el efecto terapéutico de somatropina.

La principal fortaleza de nuestro estudio fue la inclusión de una población específica (niños con DAGH), sin comorbilidades, lo cual disminuyó la posibilidad de sesgos derivados del efecto directo de

otras patologías sobre el crecimiento lineal y la talla final. Dentro de las limitaciones incluimos el carácter retrospectivo del estudio, el tamaño de muestra relativamente pequeño (derivado de nuestros criterios de selección y exclusión), así como la limitación de recursos para la realización de estudios moleculares y genéticos. Los puntos de corte utilizados en nuestro estudio para el diagnóstico de deficiencia de GH se basaron en las recomendaciones internacionales establecidas por la Sociedad de Endocrinología y Sociedad de Investigación de la GH⁶, sin embargo, recomendaciones recientes proponen utilizar puntos de corte de GH post test de estimulación < 7 µg/L (incluso < 5 µg/L) para el diagnóstico de deficiencia de GH y < 3 µg/L para deficiencia severa²⁰, por lo que estas consideraciones deben tomarse en cuenta durante la práctica clínica. Proponemos continuar la realización de estudios prospectivos en pacientes latinos con deficiencia de GH, con la aplicación de puntos de corte de GH post test de estimulación más estrictos, aunado a la farmacovigilancia, seguridad y eficacia del tratamiento con somatropina a largo plazo, con miras a disminuir las limitaciones de este estudio y aumentar el conocimiento en esta población poco estudiada.

En conclusión, el tratamiento con somatropina permite normalizar la VC y alcanzar la talla final dentro del potencial genético en la mayoría de niños mexicanos con DAGH. La somatropina induce un aumento de la VC en particular durante el primer año. La talla final esta asociada con la TOG y la dosis de somatropina, destacando la importancia del potencial genético y el efecto dosis-respuesta de somatropina al establecer el pronóstico de talla.

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

- Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):737-47. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.002.
- GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3 doi:10.1210/jcem.85.11.6984
- Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update. *Nature* 2010;6:562-676. doi: 10.1038/nrendo.2010.147.
- Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, et al. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:602. doi: 10.3389/fendo.2019.00602.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, centro de referencia nacional en el tratamiento de cáncer infantil: Zoé Robledo. <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202001/032>; última visita 10-09-2021
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*;85:3990-3 <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
- Cutfield W, Lindberg A, Albertson-Wikland K, et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: The KIGS experience. KIGS international Board. *Acta Paediatr.* 1999;88(suppl 428):72-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb14356.x
- Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res.* 2001;55(2):88-94. doi: 10.1159/000049976
- Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population-based registry. *BMJ* 2002;325:70.
- Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54. doi: 10.1210/jc.2005-2284
- Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res.* 2007;68(5):236-43. doi: 10.1159/000101427
- Gjikopulli A, Grimci L, Kollçaku L, et al. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency treated with Growth Hormone: Albanian experience. *Curr Health Sci J.* 2015;41(1):22-8. doi: 10.12865/CHSJ.41.01.03.
- Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, et al. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(2):106-16. doi: 10.1159/000448098
- Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(11):1221-6. Doi: 10.1111/jpc.14061
- Pfäffle R, Land C, Schönau E, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):169-80. doi: 10.1159/000492397
- Child CJ, Quigley CA, Cutler GB Jr, et al. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(4):241-51. doi:10.1159/000500087.
- Lanes R, Boguszewski CL, Calzada R, et al. Growth hormone deficiency: transition from adolescence to adulthood. Highlights from a Latin-American Sero Symposium International Foundation Conference. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(3):225-33. doi: 10.1515/jpem.2010.23.3.225
- Backeljauw P, Miller BS, Levy R, et al. PATRO children, a multi-center, non-interventional study of the safety and effectiveness of Omnitrope® (somatotropin) treatment in children: update on the United States cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(4):431-40. doi: 10.1515/jpem-2020-0360.
- Castro-Porrás LV, Rojas-Russell ME, Aedo-Santos Á, et al. Stature in adults as an indicator of socioeconomic inequalities in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2018;42:e29. doi: 10.26633/RPSP.2018.29.
- Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101(1):96-100. doi: 10.1136/archdischild-2014-307228.

Enfermedad de células falciformes en una unidad de referencia de hematología pediátrica

Sickle cell disease in a reference pediatric hematology unit

Claudia Greppi Q.^a, María Paulina Fuentes G.^b, Cristián Sotomayor F.^b, Patricia Verdugo L.^b

^aPrograma de Formación de Subespecialistas en Hemato-Oncología Pediátrica, Universidad de Chile, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^bServicio de Onco-Hematología, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

Recibido: 5 de agosto de 2021; Aceptado: 9 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La frecuencia de la enfermedad de células falciformes (ECF) puede cambiar con las migraciones. La sospecha, el diagnóstico y el tratamiento de la ECF están bien establecidos en guías clínicas y su adecuada implementación mejora el pronóstico de los pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Primer reporte que describe, en Chile, el cambio de la frecuencia de la enfermedad de células falciformes, sus características clínicas de presentación, proceso diagnóstico y manejo. Se reconocen áreas que requieren mejoras de estandarización y acceso.

Resumen

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía de herencia autosómica recesiva. La prevalencia de ECF puede cambiar especialmente por fenómenos migratorios. **Objetivo:** Describir las características de pacientes con ECF, al diagnóstico, en un hospital de referencia a lo largo de una década. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de las características clínicas y de laboratorio de menores de 15 años con ECF, diagnosticados en el Servicio de Onco-Hematología del Hospital Dr. Roberto del Río, Santiago de Chile, entre abril 2008 y marzo 2018. Se evaluó sexo, edad, nacionalidad, síntomas, características del hemograma y resultados de electroforesis de hemoglobina. Los datos se analizaron mediante análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Dieciséis pacientes fueron diagnosticados de ECF, 2 eran portadoras sanas y se excluyeron. De los 14 analizados, 2 se diagnosticaron antes del 2015. Doce eran varones, 9 eran chilenos y 13 tenían progenitores extranjeros. Ocho tenían menos de 2 años y 12 fueron sintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron dolor de extremidades y anemia. La mediana de hemoglobina fue 8,2 g/dL (6,2-12,3). Se observaron drepanocitos en 11 de 14 pacientes, en 4 mediante test de metabisulfito. En 13/14, se realizó electroforesis de hemoglobina: mediana de hemoglobina S 70,2% (28,2-87,1) y de hemoglobina F 18,7% (0-32,3). Un paciente tenía estudio genético. Trece pacientes continuaban en control, 84,6% recibían ácido fólico y amoxicilina, 53,8% requerían transfusiones y 69,2% habían iniciado hidroxiurea. **Conclusión:** La ECF ha aumentado en Chile; por ende se debe tener un alto grado de sospecha y mejorar localmente su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Palabras clave:

Anemia de Células Falciformes;
Enfermedad de Células Falciformes;
Inmigración;
Hemoglobinopatías;
Hemoglobina

Abstract

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive hemoglobinopathy. The prevalence of SCD can change especially by migrations. **Objective:** To describe the characteristics of patients with SCD at diagnosis, in a referral hospital over a decade. **Patients and Method:** Retrospective study of the clinical and laboratory characteristics of children under 15 years of age with SCD, diagnosed in the Onco-Hematology Service of the *Hospital Dr. Roberto del Río*, Santiago, Chile, between April 2008 and March 2018. Sex, age, nationality, symptoms, blood count characteristics, and hemoglobin electrophoresis results were evaluated by descriptive statistical analysis. **Results:** Sixteen patients were included, 2 were healthy carriers so were excluded from the analysis. Of the 14 analyzed, the diagnosis was made before 2015 in 2 patients. Twelve were male, 9 were Chilean, 13 had foreign parents. Eight were less than 2 years old and 12 were symptomatic. The most frequent symptoms were limb pain and anemia. Median hemoglobin was 8.2 g/dL (6.2-12.3), in 11/14 sickle cells were observed, in 4 by metabisulfite test. In 13/14, hemoglobin electrophoresis was performed, median hemoglobin S 70.2% (28.2-87.1) and hemoglobin F 18.7% (0-32.3). Only one patient had a genetic study. Thirteen patients were still in follow-up, 84.6% of them received folic acid and amoxicillin, 53.8% required transfusions, and 69.2% started hydroxyurea. **Conclusion:** SCD has increased in Chile; therefore, a high degree of suspicion is required. The diagnosis, treatment, and follow-up of this pathology should be improved at the local level.

Keywords:

Sickle Cell Disease;
Sickle Cell Anemia;
Immigration;
Hemoglobinopathies;
Hemoglobin

Introducción

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía de herencia autosómica recesiva¹. En ella, el eritrocito adquiere una forma de hoz que impide su libre circulación y altera el endotelio, lo que se traduce en anemia hemolítica y oclusión vascular².

Revisiones recientes, describen las manifestaciones clínicas, complicaciones, tratamiento y pronóstico de la ECF^{3,4}. En breve, las manifestaciones pueden ser clasificadas en síntomas y signos hematológicos como la anemia hemolítica, síndromes de dolor como las crisis vaso oclusivas, y complicaciones hipóxicas que afectan a distintos órganos^{5,6}. El diagnóstico puede sospecharse con la clínica, pero es necesario realizar la confirmación mediante un estudio de laboratorio, siendo la electroforesis una de las técnicas más ampliamente usadas para el diagnóstico⁶. La severidad de la ECF, puede ser establecida por el recuento reticulocitario y la alteración del doppler transcraneal⁷. El abordaje de un paciente con ECF debe ser multidisciplinario e incluir primero estrategias de profilaxis, entre las que se encuentra el uso de hidroxiurea^{1,6,8}, el uso de antibióticos y la inmunización contra bacterias capsuladas^{6,8}; segundo, el manejo precoz de las complicaciones agudas, como dolor, crisis vaso-oclusivas, infecciones, accidentes cerebrovasculares y anemia^{5,6,9}; y tercero la pesquisa, manejo y seguimiento de complicaciones crónicas^{5,6}. Todas estas estrategias buscan disminuir la morbimortalidad asociada a la ECF⁶.

A pesar de un tratamiento óptimo, las personas con ECF tienen una esperanza de vida 30 años menor que la población general; por lo tanto son necesarios

esfuerzos constantes por comprender mejor las bases genéticas y ambientales de las manifestaciones clínicas, por realizar estudios pronósticos y por implementar los tratamientos disponibles de manera oportuna para todos los pacientes². Aunque, la única terapia curativa para la ECF es el trasplante de precursores hematopoyéticos^{6,10}, los tratamientos de soporte son fundamentales.

La incidencia de la ECF es variable en distintas regiones del mundo y las migraciones han generado cambios locales en su prevalencia¹¹. En Latinoamérica, hay entre 100.000 a 150.000 personas con ECF¹² y es especialmente frecuente en Haití¹³, Brasil, Colombia y Venezuela¹².

En Chile, el número de inmigrantes aumentó en 400% en los últimos 10 años, según estimaciones del Departamento de Extranjería y Migración. Las personas provenientes de Haití, Colombia y Venezuela representan hoy, el 54% de los inmigrantes en Chile¹⁴.

El objetivo del presente reporte es conocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 10 años.

Pacientes y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en base a revisión de fichas clínicas, cuyo objetivo fue conocer el número, características clínicas y evolución de pacientes menores de 15 años con ECF, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Roberto del Río (HRR), entre abril 2008 y marzo 2018.

Este estudio contó con la aprobación por parte de la Dirección del HRR y del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Norte. Los pacientes fueron identificados desde el registro electrónico del HRR, mediante los códigos CIE-10 D57.0 y D57.1.

Se revisaron las fichas electrónicas de los pacientes, de donde se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad al diagnóstico, nacionalidad del paciente, país de nacimiento de sus padres, antecedentes familiares de ECF, síntomas al diagnóstico y exámenes de laboratorio al diagnóstico.

Se recabó la información de los siguientes exámenes: frotis de sangre periférica para constatar la presencia de drepanocitos, glóbulos rojos en forma de hoz, característicos de ECF; test de metabisulfito de sodio, técnica de laboratorio donde se induce la formación de drepanocitos mediante la disminución de la concentración de oxígeno en la muestra; porcentaje de reticulocitos, electroforesis de hemoglobina en medio alcalino, estudio de función renal y hepática.

Se definió como caso de ECF aquellos pacientes sintomáticos que tuvieran hemoglobina S (HbS) en la electroforesis de hemoglobina o drepanocitos en el hemograma o en el test de metabisulfito de sodio. Además, se incluyeron como casos de ECF, los pacientes asintomáticos con drepanocitos en el hemograma o en el test de metabisulfito de sodio. Los pacientes asintomáticos, sin drepanocitos evidenciables y con HbS menor o igual a 45%, se definieron como portadores sanos de rasgo falciforme. Se consignó además si se realizaron exámenes de confirmación genética.

Además, se revisaron los exámenes de imágenes, el tratamiento recibido y si se mantenían o no en seguimiento.

El manejo de los datos se hizo con el programa Microsoft® Excel para Mac, versión 16.51 (21071101). Se confeccionó una base de datos anonimizada y se realizó un análisis descriptivo. Para las variables categóricas se utilizó frecuencias absolutas y porcentajes; mientras que, en las variables cuantitativas, se usaron medidas de tendencia central y dispersión, según la distribución de los datos.

Resultados

Durante el período estudiado, 16 pacientes fueron evaluados en el servicio, 2 antes del 2015 y 14 después de ese año (figura 1). Dos pacientes asintomáticas, con HbS de 39%, se clasificaron como portadoras sanas de rasgo falciforme y se excluyeron del análisis posterior. Las pacientes excluidas corresponden a una paciente de República Dominicana y una de Venezuela, estudiadas por antecedentes familiares de ECF, una de ellas con estudio genético que confirmó que es heterocigota.

Las características demográficas y clínicas de los 14 pacientes con ECF se resumen en la tabla 1. Uno de ellos ya tenía el diagnóstico al iniciar sus controles en el HRR. Una paciente no tenía estudio con electroforesis de hemoglobina, pero presentaba drepanocitos en el frotis del hemograma. De los trece pacientes con electroforesis, cuatro tenían HbS menor a 45%; 2 de ellos eran asintomáticos, pero se objetivaron drepanocitos en el test de metabisulfito. Los otros 2 eran sintomáticos, con anemia y dolores óseos por lo que se consideraron como casos. En estos últimos, las otras variantes de hemoglobina identificadas por electroforesis eran

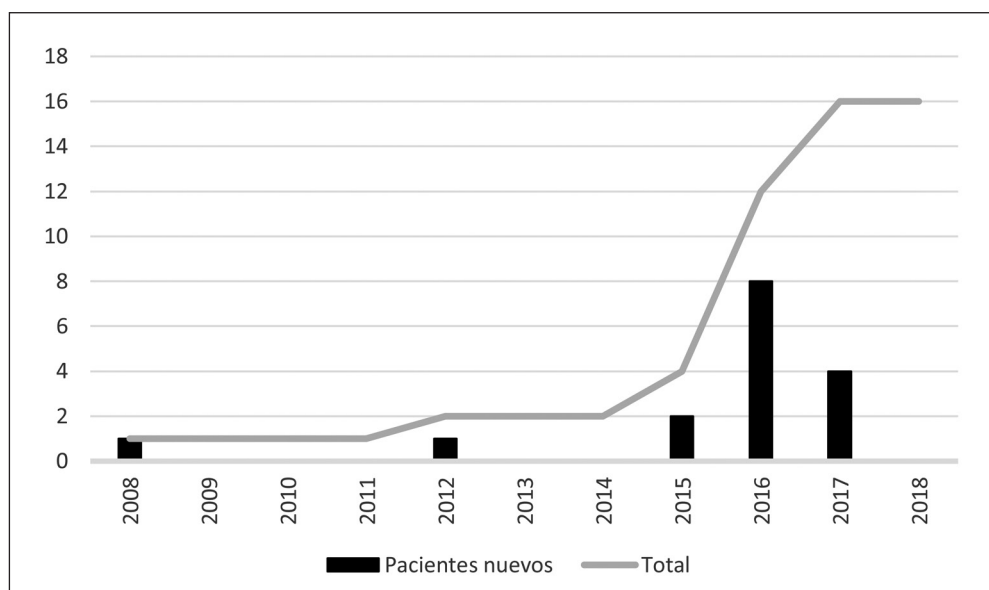


Figura 1. Número de pacientes con diagnóstico de enfermedad de células falciformes o portador sano de rasgo falciforme, entre abril 2008 y marzo 2018, en el Hospital Dr. Roberto del Río.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio

Características Demográficas y Clínicas		N	%
Sexo	Masculino	12	85,7
Edad al diagnóstico	< 2 años	8	57,1
	2 a 5 años	4	28,6
	> 5 años	2	14,3
Nacionalidad del paciente	Chilena	9	64,3
	Extranjera	5	35,7
País de nacimiento de los padres	Haití	11	78,6
	Colombia	2	14,3
	Chile	1	7,1
Antecedente familiar de ECF		8	57,1
Sintomático al diagnóstico		12	85,7
Características de laboratorio		Mediana	Rango
Hemograma n = 14	Hemoglobina (g/dL)	8,2	(6,2-12,3)
	VCM (fL)	75,4	(59,8-96,3)
	CHCM (g/dL)	33,5	(30,3-36,2)
	Leucocitos (mm ³)	13165	(5270 – 41330)
	Plaquetas (mm ³)	462000	(171000-544000)
	Porcentaje de reticulocitos (%)	16,7	(0,9-40,1)
	Drepanocitos al frotis	7/14 (50,0%)	
	Metabisulfito Positivo	4/4 (100%)	
Electroforesis de Hemoglobina n=13	HbS (%)	70,2	(28,2 - 87,1)
	HbF (%)	18,7	(0 - 32,3)
	Hb Total (g/dL)	8,0	(5,1 - 11,5)

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; ECF: Enfermedad de Células Falciformes; Hb Hemoglobina; VCM: Volumen Corpuscular Medio.

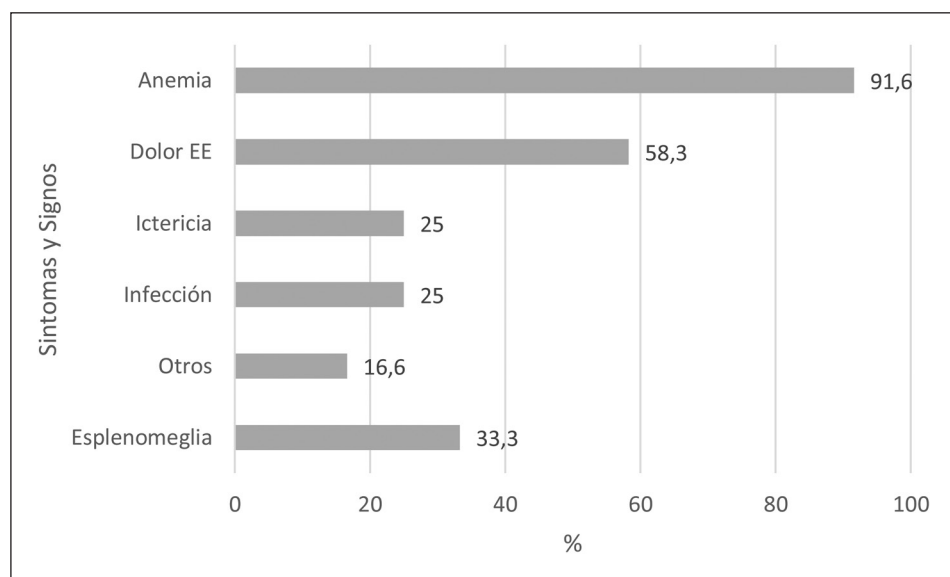


Figura 2. Hallazgos clínicos detectados al diagnóstico, en pacientes con enfermedad de células falciformes sintomáticos. EE: Extremidades. Otros: dactilitis y síndrome nefrótico impuro.

Tabla 2. Tratamiento recibido por pacientes con enfermedad de células falciformes en seguimiento

Tratamiento	N	%
Acido fólico	11	84,6
Sulfato ferroso	2	15,4
Amoxicilina	11	84,6
Transfusiones	7	53,8
Hidroxiurea	9	69,2

HbA1 en un caso y HbA2 y HbF en el otro, sin embargo, ninguno de los dos contaba con análisis molecular que permitiera identificar directamente la variante de hemoglobina.

Ocho de los catorce pacientes, tenían antecedentes familiares de ECF. Los hallazgos clínicos al diagnóstico se resumen en la figura 2. Ningún paciente presentó alteración plaquetaria cuantitativa y todos tenían recuento leucocitario normal, a excepción de uno con una leucocitosis por un cuadro infeccioso. En 11 se observaron drepanocitos, en 7 en el frotis del hemograma y en 4 con el test de metabisulfito (tabla 1).

En los pacientes con anemia al diagnóstico, la mediana de hemoglobina fue de 7,45 g/dL; 45,0% eran macrocíticas y 54,5% eran normocrómicas, con una mediana del porcentaje de reticulocitos de 19,8% (2,5 a 40,1). Sólo un paciente tenía estudio genético que confirmó ECF. En 6 pacientes se hizo estudio complementario, con cintigrama óseo y en 5 de ellos se identificaron infartos óseos. En sólo 1 paciente se realizó una ecografía doppler transcraneal, la cuál no fue informada con los criterios estandarizados para su seguimiento. Trece pacientes se mantienen en seguimiento, 84% recibiendo ácido fólico y profilaxis con amoxicilina; 69% se encuentra con hidroxiurea con dosis ajustada según niveles de HbF y 53% requirió transfusiones de glóbulos rojos (tabla 2).

Discusión

El número de pacientes con ECF diagnosticados en nuestro servicio ha aumentado durante la última década, especialmente en los últimos 5 años. En Chile la ECF era un diagnóstico anecdótico hace 5 años^{15,16}, y su aumento es coincidente con los flujos migratorios recientes¹⁴. Cambios en la prevalencia de ECF, en el mundo producto de las migraciones se describen hace más de 20 años¹¹.

Los pacientes con ECF, pueden presentar cuadros clínicos graves, incluso mortales, debido a hemólisis, episodios vaso-oclusivos e infecciones, por lo que se

debe mantener un alto nivel de sospecha e incorporar guías de manejo precoz y adecuado. Estos pacientes requieren frecuentemente de hospitalizaciones, incluso en unidades de pacientes críticos, como se puede apreciar en revisiones recientes publicadas por Zúñiga P. et al.³ y Carrasco P. et al.⁴.

El inicio precoz del tratamiento se asocia a mejor calidad de vida¹⁷. La mitad de nuestros pacientes se diagnosticaron antes de los 2 años. En 2 de los 10 pacientes con antecedentes familiares se pudo hacer el diagnóstico. Además, en otros dos se estableció el estado de portador sano. En el continente, existen programas nacionales de screening neonatal, como en Brasil¹⁸, Colombia¹⁹ y otros países del Caribe, pero su implementación no siempre es fácil²⁰.

La severidad y las complicaciones de ECF, pueden variar de una población a otra²; por lo que es importante conocer las características locales para mejorar la sospecha, manejo, derivación y seguimiento. En nuestro estudio, las principales manifestaciones clínicas fueron las asociadas a anemia hemolítica y el dolor. Dentro de los hallazgos de laboratorio, destaca que la observación de drepanocitos en el frotis sanguíneo es frecuente, aunque la ausencia de ellos no descarta la ECF. La electroforesis de hemoglobina no se realizó en todos los pacientes y sólo se dispuso de estudio genético en un paciente, por lo que no es posible descartar la concomitancia de otras hemoglobinopatías. Es preocupante el bajo número de estudios complementarios realizados, lo que impide un manejo óptimo de acuerdo a los estándares internacionales¹⁷.

La mayoría de los pacientes recibió el tratamiento recomendado, profilaxis antibiótica²¹, transfusiones²² e hidroxiurea¹⁷.

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte de una serie de casos de ECF de pacientes pediátricos en Chile. Este resumen de una década de experiencia está restringido a un solo centro y son pocos pacientes, por lo que los resultados deben tomarse con cautela y no generalizarlos.

Es necesario mejorar la sospecha, diagnóstico y manejo de los pacientes con ECF en Chile, para lo cual se hace necesario organizar un registro de pacientes con ECF y coordinar las unidades que atienden este tipo de pacientes a nivel nacional. Además, la vasta experiencia de otros países de Latinoamérica en investigación^{13,23}, estudio^{24,25}, manejo^{26,27} y educación del personal de salud en ECF²⁸, debe motivar la colaboración internacional.

Conclusión

El número de pacientes con ECF ha aumentado, especialmente en los últimos 5 años. La mayoría de los pacientes no son migrantes pero sus padres si lo son.

Es urgente aumentar el nivel de sospecha diagnóstica y mejorar el acceso a estudios complementarios de acuerdo a estándares internacionales. Los tratamientos necesarios están disponibles en el país y la mayoría de los pacientes los reciben una vez hecho el diagnóstico.

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

- Lette G, Bauer D. Fetal haemoglobin in sickle-cell disease: from genetic epidemiology to new therapeutic strategies. *Lancet*. 2016;387(10037):2554-64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01341-0.
- Piel F, Steinberg M, Rees D. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(7):1561-73. doi: 10.1056/NEJMra1510865.
- Zúñiga P, Martínez C, González LM, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(ahead):0-0. doi: 10.4067/s0370-41062018005000604.
- Carrasco P, Bracho F, Montes S, et al. Pathologies of the immigrant child in the intensive care unit. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):597-604. doi: 10.32641/rchped.v91i4.1390.
- Ballas SK, Loeff S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):6-13. doi: 10.1002/ajh.21550.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
- Meier ER, Fasano RM, Levett PR. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;65:86-94. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.01.014.
- Meremikwu MM, Okomo U. Sickle cell disease. *BMJ Clin Evid*. 2016;2016:2402.
- Lawrence C, Webb J. Sickle Cell Disease and Stroke: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(27). doi: 10.1007/s11910-016-0622-0.
- Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(11):1548-56. doi: 10.1182/blood-2016-10-745711.
- Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e80-e89. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70150-5.
- Huttler A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1131-36. doi: UR - <https://doi.org/10.1002/pbc.25450>.
- Arty G, Seth R, Bodas P, de Zen L, Zanolli FA, Dall'Amico R. Prevalence of Sickle Cell Disease, Hemoglobin S, and Hemoglobin C Among Haitian Newborns: Feasibility of Newborn Screening for Hemoglobinopathies in Haiti. *Blood*. 2012;120(21):4235. doi: 10.1182/blood.V120.21.4235.4235.
- MIGRACIÓN EN CHILE. Accessed July 3, 2021. <https://www.migracionenchile.cl/poblacion/>
- Moya F, Rivera M, Araya F, Donoso J, Sandoval P, Varas P. Reacción hemolítica transfusional tardía en un paciente con anemia de células falciformes: reporte de un caso. *Rev Med Chil*. 2018;146(11):1347-50. doi: 10.4067/s0034-98872018001101347.
- Orellana P, Alfaro L, Baeza A, et al. Estudio cintigráfico en paciente con anemia de células falciformes y necrosis medular. Reporte de un caso. 3 Chilean Congress of Nuclear Medicine. *ALASBIMN Journal*. 2009;11(43).
- de Montalembert M, Tshilolo L, Allali S. Sickle cell disease: A comprehensive program of care from birth. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):490-95. doi: 10.1182/hematology.2019000053.
- Silva-Pinto AC, Alencar MC, Antoniazio PJ, Arruda M, Pimentel H. The neonatal screening program in Brazil, focus on sickle cell disease (SCD). *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(1):1-7. doi: 10.3390/ijns5010011.
- Echeverry-Coral SJ, Colmenares-Mejía CC, Yepes-Molina ZX, Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *J Bras Patol Med Lab*. 2016;52(5):299-306. doi: 10.5935/1676-2444.20160050.
- Knight-Madden J, Lee K, Elana G, et al. Newborn screening for sickle cell disease in the Caribbean: An update of the present situation and of the disease prevalence. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(1). doi: 10.3390/ijns5010005.
- Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(3). doi: 10.1002/14651858.CD003427.pub5.
- Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(8). doi: 10.1002/14651858.CD012082.pub2.
- Rotz S, Arty G, Dall'Amico R, Zen L de, Zanolli F, Bodas P. Prevalence of sickle cell disease, hemoglobin S, and hemoglobin C among Haitian newborns. *Am J Hematol*. 2013;88(9):826-27. doi: 10.1002/ajh.23497.
- Aguirre M, Medina D, Araujo MV, et al. Importance of early detection of hemoglobinopathies in the pediatric population in developing countries. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):568-72. doi: 10.32641/rchped.v91i4.1438.
- Isaza-López MC, Rojas-Rosas LF, Echavarría-Ospina L, Serna-Higueta LM.

- Characterization of kidney complications in patients with sickle cell anemia. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(1):51-57. doi: 10.32641/rchped.v91i1.1274.
26. Sabarens AP, Silva CM, Muniz MB de SR, Viana MB. Follow-up of children with sickle cell anemia screened with transcranial Doppler and enrolled in a primary prevention program of ischemic stroke. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021; S2531-1379(21)00081-X. doi: 10.1016/j.htct.2021.05.001.
27. Vichinsky EP, Ohene-Frempong K, Thein SL, et al. Transfusion and chelation practices in sickle cell disease: a regional perspective. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(2):124-33. doi: 10.3109/08880018.2010.505506.
28. Gomes LM, Andrade Barbosa TL, Vieira L, et al. Effectiveness of an educational programme about sickle cell disease in the form of active methodologies among community health agents and nursing technicians of primary care in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37:56-62. doi: 10.1080/20469047.2015.1123849.

Caracterización de una cohorte de pacientes pediátricos con Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Characterization of a cohort of pediatric patients with Congenital Adrenal Hyperplasia

Suárez D.V.^a, Matorel E.^b, Niño-Serna L.^c, Toro-Ramos M.^d

^aUniversidad de Antioquia. Hospital Infantil Los Ángeles. San Juan de Pasto, Colombia.

^bHospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

^cDepartamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

^dIPS Universitaria-Universidad de Antioquia. Fundación Clínica Noel, Medellín Colombia.

Recibido: 16 de agosto de 2021; Aceptado: 3 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal más común en pediatría e incluye todas aquellas condiciones heredadas donde hay una deficiencia enzimática que altera la síntesis de productos adrenales, sus características clínicas principales varían dependiendo de la variante.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio muestra las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con HSC en Medellín, no bien documentada hasta el momento. La crisis salina es una presentación clínica aún muy frecuente en nuestra población, que podría evitarse con tamización neonatal.

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal hereditaria más común en la infancia. **Objetivo:** describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes pediátricos con HSC y realizar un análisis exploratorio comparando variables clínicas y paraclínicas según los tipos de HSC. **Pacientes y Método:** Estudio observacional descriptivo longitudinal. Se revisaron historias clínicas de la consulta de endocrinología pediátrica de cuatro instituciones en Medellín-Colombia. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas (tipo de HSC, crisis salina, endropatías asociadas), paraclínicas (17-hidroxiprogesterona, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, androstenediona, cortisol, hormona adrenocorticotropa). Se realizó un análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Se incluyeron 132 pacientes (65% femenino). La mediana de edad al diagnóstico fue 2 meses, 44,7% diagnóstico neonatal. Se documentaron 79 niños con HSC clásica perdedora de sal, 31 virilizante simple y 22 no clásica. La mediana de 17-OHP al diagnóstico fue 4.820 ng/dl. El 47% presentó desarrollo sexual diferente y el 48% crisis salina (CS) al diagnóstico. La mediana de edad de la primera CS fue 15 días. Noventa y tres pacientes requirieron fludrocortisona y 32 presentaron CS posterior al diagnóstico y tratamiento. Más del 60% presentó androstenediona

Palabras clave:

Hiperplasia Adrenal Congénita;
Cortisol;
17 Hidroxiprogesterona;
21 Hidroxilasa;
Pediatría

y/o testosterona elevada en la última cita. **Conclusiones:** Las características sociodemográficas y clínicas son similares a las reportadas en la literatura. El 48% de pacientes presentaron inicialmente CS. La tamización neonatal es importante ya que permitiría un diagnóstico temprano. Encontramos virilización en el 71% de mujeres de nuestra serie. Se debe sospechar una HSC en un recién nacido con genitales diferentes.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is the most common adrenal disorder in childhood. **Objective:** To describe the clinical and laboratory characteristics of pediatric patients with CAH and perform an exploratory analysis comparing some clinical and laboratory variables according to the types of CAH. **Patients and Method:** Observational descriptive longitudinal study. Medical records from the pediatric endocrinology outpatients from four institutions in Medellín, Colombia were reviewed. Sociodemographic, clinical (type of CAH, salt-wasting crisis, associated endocrinopathies), laboratory (17-hydroxyprogesterone, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, cortisol, and adrenocorticotropic hormone) variables were analyzed. A descriptive statistical analysis was carried out. **Results:** 132 patients (65% female) were included. The median age at diagnosis was 2 months, 44.7% neonatal diagnosis. Seventy-nine children with classical salt-wasting CAH, 31 with simple virilizing, and 22 with non-classical form were documented. Median 17-OHP at diagnosis was 4820 ng/dl. Sexual differentiation disorder was presented in 47% of patients and 48% presented with adrenal crisis (AC) at diagnosis; the median age of the first AC was 15 days. Ninety-three patients required fludrocortisone and 32 patients presented AC after diagnosis and treatment. Median height/age (last appointment): -0.49 SD, difference between bone and chronological age: 26 months. More than 60% of patients had elevated androstenedione and/or testosterone at the last appointment. **Conclusions:** Sociodemographic and clinical characteristics are similar to those reported in the literature. In 48% of patients, AC was the initial manifestation, making neonatal screening important, as it would allow an early diagnosis. We found virilization in 71% of women in our study. A CAH should be suspected in a newborn with different genitalia.

Keywords:

Congenital Adrenal Hyperplasia;
Cortisol;
17 Hydroxyprogesterone;
21 Hydroxylase;
Pediatrics

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal más común en pediatría¹, incluye todas aquellas condiciones heredadas donde hay una deficiencia enzimática que altera la síntesis de productos adrenales²⁻⁴. Su herencia es autosómica recesiva^{5,6} y el 95% corresponden a deficiencia de 21-hidroxilasa^{3,7,8}.

El déficit de 21-hidroxilasa es causado principalmente por mutaciones del gen CYP21A2, que codifica la enzima 21-hidroxilasa. El fenotipo puede tener una gran variabilidad clínica y depende de la mutación y el nivel de actividad enzimática residual que ésta determina⁹.

La clasificación se basa en las manifestaciones clínicas y la edad de presentación; dividiéndose en dos grandes grupos: clásica y no clásica¹⁰. La HSC clásica tiene una incidencia de 1:10.000-20.000 nacidos vivos/año⁴, y a su vez se subdivide en 2 formas: HSC clásica perdedora de sal (HSC-PS) e HSC clásica virilizante simple (HSC-VS). La primera caracterizada por crisis salina (CS) y desarrollo sexual diferente (DSD). La forma VS se caracteriza por signos de virilización más sutiles y la ausencia de CS, con un diagnóstico más tar-

dío¹¹. La variante no clásica es más frecuente, alcanzando hasta el 1% en poblaciones especiales³ y cursa con signos y síntomas de hiperandrogenismo más tardíos, manifestándose incluso en la edad adulta.

Dentro de las complicaciones de la HSC se encuentran alteraciones hidroelectrolíticas, DSD, y a más largo plazo: adrenarca precoz, pubertad precoz, virilización, talla baja final, síndrome metabólico, disminución de la fertilidad en mujeres y alteración de la densidad mineral ósea, entre otras^{1,9,12,13}.

En Colombia no se realiza de forma rutinaria tamización neonatal de esta patología, por lo que se sospecha cuando hay manifestaciones clínicas o alteraciones en el examen físico, hecho que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento, llevando a comorbilidades, o incluso la muerte en el caso de la identificación tardía de una CS.

A pesar de ser la alteración adrenal más frecuente en pediatría, los estudios en países de bajos o medianos ingresos son escasos, sin datos epidemiológicos que nos informen la realidad de esta patología en nuestra región. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y los parámetros de laboratorio en pacientes pediátricos portadores de HSC en cuatro centros de referencia en Medellín, Colombia.

Pacientes y Método

Estudio observacional descriptivo longitudinal realizado en 4 centros de referencia para Endocrinología Pediátrica de la ciudad de Medellín (Colombia).

Población

Se incluyeron menores de 18 años con diagnóstico clínico de HSC, en un periodo entre 2013 y 2018, con resultado de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) > 1.000 ng/dl, o con un test de estimulación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) confirmatorio en aquellos con valores de 17-OHP > 200 ng/dl, o que a pesar de no disponer del reporte inicial de la 17-OHP diagnóstica, el endocrinólogo pediatra tratante tuviera una alta sospecha clínica y así se hubiera consignado en la historia clínica. Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta.

Se revisaron las historias clínicas y se registró la información en un formato de *Google Forms*, obteniendo una base de datos en Excel.

Recolección de datos

Se revisaron todos los registros de atención en cada centro hospitalario que tuvieran en el diagnóstico uno o más códigos CIE-10 relacionados con HSC (E250, E258, E259). Se verificaron los criterios de inclusión y se evaluaron de forma retrospectiva variables socio-demográficas (edad, sexo, procedencia), clínicas (tipo de HSC, crisis salina, endocrinopatías asociadas, hiperandrogenismo y desarrollo sexual diferente), paraclínicas (17-OHP, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato –DHEAS–, androstenediona, cortisol, ACTH, renina, sodio, potasio, glicemia y cariotipo) y de tratamiento (hidrocortisona, fludrocortisona y Genitoplastia). Para la evaluación de talla para la edad se calculó la puntuación Z según patrones de crecimiento OMS y se reportaron en desviación estándar (DE)¹.

El método con que se midió la 17-OHP fue MICROELISA. Los valores de referencia para resultados de 17-OHP fueron obtenidos de Speiser et al.⁴. Los valores de referencia para testosterona, DHEAS, androstenediona, cortisol, ACTH, renina directa, sodio, potasio y glicemia, fueron obtenidos de *Endocrinology Expected Values*¹⁴, tomando como altos los valores que se encontraran por encima del rango referido como normal, normal, a los valores que estaban dentro del rango referido, y bajos a aquellos que estuvieran por debajo del límite inferior referido.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar –DE– y rango intercuartílico –RIC–) según la normalidad evaluada con

la prueba Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias absolutas y proporciones.

Se compararon variables de laboratorio (andrógenos) y de tratamiento al momento del diagnóstico con la última consulta. Se realizó un análisis exploratorio comparando el tipo de HSC con algunas variables clínicamente relevantes. Lo anterior se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis. La significancia estadística se definió con valor de $p < 0,05$. La información se analizó con el software SPSS versión 20.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de 3 instituciones del estudio (IPS universitaria, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF). La Fundación Clínica Noel acogió estos avales.

Resultados

Se revisaron 437 historias clínicas, de las cuales 162 cumplían los criterios de inclusión; de éstas se excluyeron 30 por información incompleta, incluyendo en el estudio un total de 132 pacientes. Todos los pacientes tenían déficit de 21-hidroxilasa.

No se encontraron reportes de diagnóstico prenatal. La mediana de edad al diagnóstico fue 2 meses, con un rango entre el primer día de vida y los 13 años (tabla 1).

Diez pacientes (8%) tenían antecedente de consanguinidad y 12/132 (9%) HSC en familiares de primer grado. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 65 meses (RIC 21,5 y 140 meses). Los pacientes con variante HSC-PS, tuvieron una mediana de seguimiento de 70 meses, los pacientes con HSC-VS, 84 meses y los pacientes con HSC-NC de 29,5 meses.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada

	n (%)
Sexo	
Femenino	87 (66)
Masculino	45 (34)
Edad al diagnóstico	
Menor a 30 días	46 (35)
Entre 1 - 12 meses	42 (32)
Mayor de 12 meses	44 (33)
Procedencia	
Urbana	92 (70)
Rural	40 (30)

Tabla 2. Características clínicas de la población

Característica	n = 132
Variante clínica, n (%)	
Clásica perdedora de sal	79 (60)
Clásica virilizante simple	31 (23)
No clásica	22 (17)
Edad primera crisis salina (Mediana, RIC)	15 días (10,25-24,25)
Hiperandrogenismo clínico, n (%)	82 (62)
Desarrollo sexual diferente en mujeres, n (%)	62 (71)
Escala de Prader, n (%)	
Completamente femenino	22 (17)
1	7 (5)
2	4 (3)
3	25 (19)
4	18 (13)
5	2 (2)
Completamente masculino	32 (24)
No reportado	22 (17)
17-OHP (ng/dL) al diagnóstico (Mediana, RIC)	4.820 (2.300-13.900)
Diagnóstico de HSC según valor de 17-OHP, n (%)	
HSC (17-OHP > 1.000 ng/dL)	74/79 (94)
Sospecha de HSC (17-OHP 200 -1.000 ng/dL)	5/79 (6)
Endocrinopatías asociadas, n (%)	
Talla baja	33/117 (28)
Pubertad precoz	28/132 (21)
Obesidad	6/132 (4)
Hipotiroidismo	3/132 (2)
Cushing exógeno	1/132 (1)

RIC: Rango Intercuartílico, ng: nanogramo, OHP: hidroxiprogesterona.
HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

En la tabla 2 se reportan las características clínicas de la población. Se presentó DSD en 62 (71%) pacientes femeninas. La mediana del puntaje Z de talla para la edad al diagnóstico fue de 0,27 DE (RIC -1,49 a 1,34); con respecto a esta variable, 11/64 pacientes (17%) presentaron una puntuación $Z \leq -2$ DE (talla baja) y 11/64 pacientes (17%) una puntuación $Z \geq +2$ DE (talla alta).

Se presentó hipertensión arterial al diagnóstico en 2/132 pacientes (2%). En la tabla 3 se presentan algunas características clínicamente relevantes y los parámetros al diagnóstico y en la última consulta según la variante clínica de HSC. La mediana de ACTH fue de 58 pg/ml (RIC 11-304), de renina directa en la primera consulta fue de 77 ng/L (RIC 1.4-975) y de glicemia 77 mg/dl (RIC 69-93).

En 14/132 pacientes (11%) se realizó prueba molecular del gen CYP21A2, la mutación más común fue en el exón 7, Val281Leu (c.844G>T (p.Val282Leu).

En 7/132 pacientes (5%) tenían ultrasonografía confirmando la hiperplasia adrenal.

Al momento del diagnóstico, 129/132 pacientes (97%) recibieron glucocorticoide. La mediana de la dosis de glucocorticoide equivalente en hidrocortisona al inicio fue de 15,7 mg/m²/día (RIC 12-20), similar a la dosis de la última cita, con una mediana de 15 (RIC 8,8-28,3).

Noventa y tres pacientes (70%) recibieron fludrocortisona en algún momento del seguimiento. La dosis inicial fue 0.1 mg/día en 62 pacientes (70%), 14 (16%) recibieron menor dosis, y 12 (14%) requirieron más de 0.1 mg/día. La dosis de fludrocortisona reportada en la última cita fue de 0.1 mg/día en 52 pacientes (56%), < 0,1 mg/día en 34 pacientes (37%) y 0,2 mg/día o mayor en 7 pacientes (7%). En 81 pacientes (61%) no hubo cambio de dosis de fludrocortisona, en 33 (25%) esta se disminuyó, y en 19 (14%) se aumentó en la última consulta con respecto a la dosis inicial. Dos pacientes presentaron hipertensión arterial secundaria al uso de fludrocortisona en algún momento de su tratamiento.

El manejo quirúrgico para modificación de genitales mal diferenciados fue reportado en 36 de 87 pacientes femeninas (41%).

Luego de haberse realizado el diagnóstico e iniciado tratamiento, 32/79 pacientes (40%) presentaron CS.

La talla para la edad en la última cita tuvo una mediana de puntuación Z de -0,49 DE, (RIC -2,2-1,04 DE); presentaron talla baja 33/116 (28%) pacientes, 11/116 (10%) talla alta ($Z \geq +2$ DE) y 72/116 (62%) talla normal. En cuanto a la velocidad de crecimiento en la última cita, se obtuvo una mediana de 6.4 cm/año (RIC 1,59-10 cm/año). Se realizó un análisis de los pacientes en edad prepuberal (niñas entre 5 y 8 años, varones entre 5 y 9 años), encontrando que 6/53 mujeres (11%) y 5/29 hombres (17%) tenían una velocidad de crecimiento acelerada. En algún momento del seguimiento, 49/132 pacientes (37%) presentaron edad ósea acelerada.

Análisis Exploratorio

Al comparar la edad de diagnóstico según la variante clínica, encontramos que en los pacientes con HSC-PS la mediana fue significativamente menor ($p = 0,001$) (tabla 3).

Se realizó un análisis bivariado comparando la variante clínica con algunas variables de interés; en HSC-PS se encontró valores mayores de androstenediona en la última cita ($p = 0,02$) (tabla 3). Al comparar la talla de la última cita, se encontró menor puntuación Z en los pacientes con HSC-PS (-1,3 DE) y mejores

Tabla 3. Comparación entre las variantes clínicas

Característica	Clásica perdedora de sal (n = 79)	Virilizante simple (n = 31)	No clásica (n = 22)
Al diagnóstico			
Edad en meses, (Mediana, RIC)	0,5 (0,1-0,2)	22 (2-60)	89,5 (83,75-105)
Endocrinopatía asociada, n (%)	39/79 (49)	25/31 (81)	7/22 (32)
Desarrollo sexual diferente, n (%)	44/79 (56)	18/31 (58)	0
Hiperandrogenismo clínico, n (%)	46/79 (58)	23/31 (74)	13/22 (59)
Crisis salina, n (%)	64/79 (81)	0	0
17-OHP (ng/dL), (Mediana, RIC)	6.860 (4.260-27.710)	3.010 (1.291-5.236)	2.350 (1.170-4.708)
Testosterona total*, n (%)	n = 23	n = 6	n = 11
Alta	10 (43)	4 (67)	10 (90)
Normal	6 (26)	3 (33)	1 (10)
Baja	7 (31)	0	0
Cortisol (µ/dL), (Mediana, RIC)	4,2 (2,5-6,6)	4,5 (3,8-6,6)	14,6 (9,2-110)
DHEAS*, (µg/dL), n (%)	n = 22	n = 12	n = 14
Alta	13 (59)	8 (67)	7 (50)
Normal	8 (36)	4 (33)	7 (50)
Baja	1 (5)	0	0
Androstenediona*, (ng/dL), n (%)	n = 10	n = 7	n = 10
Alta	5 (50)	6 (86)	8 (80)
Normal	5 (50)	1 (14)	2 (20)
Sodio (mEq/L), (Mediana, RIC)	125 (119-139)	140 (139-146)	138 (121 a 140)
Hiponatremia	21/79	0	0
Potasio (mEq/L), (Media, DE)	6,57 (1,48)	4,56 (0,66)	4,14 (0,81)
Hiperkalemia	65/79	3/31	0
Cariotipo, n (%)			
46XX	32 (41)	8 (26)	
46XY	1 (1)	3 (10)	
(27) 46xx/ (23) 46x del q24 q27	1 (1)		
Sin datos	45 (57)	20 (64)	22 (100)
Dosis equivalente de hidrocortisona (mg/m ² /día), (Mediana, RIC)	18 (15-21)	14,7 (10-19,5)	10 (8-12,3)
En la última cita de seguimiento			
Testosterona*, (ng/dL), n (%)	n = 44	n = 11	n = 11
Alta	28 (64)	11 (100)	9 (81,8)
Normal	16 (36)	0	2 (18)
Androstenediona* (ng/dL), n (%)	n = 44	n = 18	n = 15
Alta	27 (61)	7 (39)	13 (87)
Normal	15 (34)	7 (39)	2 (13)
Baja	2 (5)	4 (22)	0
Renina directa (ng/L), (Mediana, RIC)	54 (22-292)	36 (16-72)	22 (9,3-83)
Uso de Fludrocortisona, n (%)	64/75 (85)	14/15 (93)	1/3 (33)
Dosis equivalente de hidrocortisona (mg/ m ² /día), (Mediana, RIC)	15,5 (11,65-20)	15 (10,6-20,5)	10 (8,3-11,5)
Genitoplastia, n (%)	23 (29)	13 (42)	0

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato, RIC: Rango Intercuartílico, DE: desviación estándar. *Valor según sexo, edad y Tanner tomado de: Labcorp. 2021. Endocrinology. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables; <https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421->

puntuaciones en la no clásica (0,2 DE) ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la variante clínica con: 17-OHP al diagnóstico ($p = 0,5$), androstenediona al diagnóstico ($p = 0,5$), frecuencia de pubertad precoz ($p = 0,1$), talla al diagnóstico ($p = 0,1$) y maduración ósea acelerada ($p = 0,9$).

Con relación a los glucocorticoides, la mediana de la dosis equivalente de hidrocortisona al diagnóstico fue mayor en HSC-PS (18,65 mg/m²/día) y menor en la no clásica (10,54 mg/m²/día) ($p = 0,001$) (figura 1A). En la HSC no clásica, 19 pacientes (86%) recibieron esteroides inicialmente. La dosis de hidrocortisona al final del seguimiento fue menor en los pacientes con variante no clásica (10,6 mg/m²/día) y mayor en HSC-VS (17,09 mg/m²/día) ($p = 0,003$) (figura 1B).

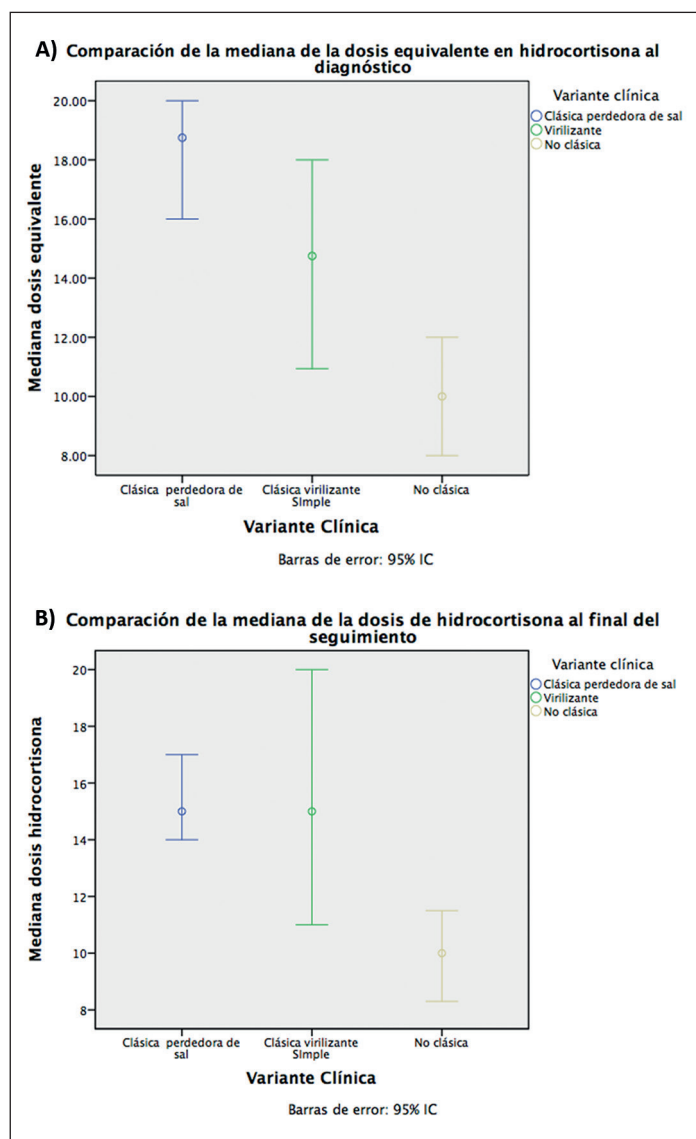


Figura 1. Relación entre Variante Clínica con mediana de la Dosis de glucocorticoide al diagnóstico (A) y al final (B).

Discusión

La totalidad de los pacientes reportados en este estudio correspondieron a déficit de 21 hidroxilasa por clínica, en la literatura se reporta que el 95% de las HSC corresponde al déficit de esta enzima¹⁵.

Las variables sociodemográficas, edad de presentación, características clínicas de las variantes de HSC, fueron similares a los reportado en la literatura.

La HSC-PS constituye el 75% de las formas clásicas¹¹, en nuestro estudio se mantuvo una relación cercana a estos porcentajes (71,8%). Aunque según la literatura, la variante no clásica puede ser hasta 10 veces más frecuente que las clásicas⁵, con una incidencia de 1:500-1:1.000 nacidos vivos¹⁵, en nuestro estudio esta variante fue la menos frecuente, posiblemente debido a que solo se incluyeron pacientes pediátricos, y muchos de estos casos se diagnostican en la adultez¹⁰. En cuanto a las referencias locales, se encontraron resultados similares al reporte de Montoya et al, realizado en 2007 en un hospital de referencia en Medellín, donde la presentación más frecuente fue la HSC-PS (45,1%) seguida de la HSC-VS (28%) y por último la no clásica (17%)¹⁶.

El sexo femenino fue el más frecuente, independientemente de la variante clínica, probablemente debido a que la virilización es más llamativa en mujeres^{5,7,13}. Este comportamiento es similar al publicado por Montoya et al.¹⁶ en cuanto a la HSC en general, sin embargo, en el grupo de PS ellos encontraron un 64,9% de varones.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad del diagnóstico de cada variante clínica, resultado esperado por la presentación clínica y severidad de éstas, siendo más temprana en PS, debutando usualmente con CS entre la segunda y tercera semana de vida¹⁵, similar a nuestros datos (15 días). En general la edad de diagnóstico disminuye cuando se ha implementado un sistema de tamización neonatal; Thil'en et al. encontraron una mediana de edad al diagnóstico de 9 días en áreas con tamización y 21 días en áreas sin tamización¹⁷.

En HSC-VS, la mediana de edad al diagnóstico fue 33 meses, con una diferencia marcada entre sexos, siendo 12 meses en mujeres y 48 meses en hombres; diferencia reportada y explicada por la virilización más evidente en mujeres⁷.

El diagnóstico de la variante no clásica fue más tardío, la mediana fue 7,4 años, tal como está descrito¹⁸. Berrade et al reportaron una media de edad al diagnóstico de $8 \pm 2,2$ años⁶. En nuestra serie el diagnóstico en mujeres fue a los 7,2 años y en hombres a los 10 años, encontrando una diferencia con la literatura, que describe usualmente ser más precoz en hombres⁷.

Según la guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología, el diagnóstico de HSC debido a deficiencia de 21-hidroxilasa se confirma cuando el valor de 17-OHP basal o post estímulo con ACTH está por encima de 1.000 ng/dL⁴; usualmente, un valor más alto predice una presentación más grave, como se observa en el normograma de Wilson et al.¹⁹, y Sanz²⁰. Esta relación también fue observada en nuestro estudio, y aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa, posiblemente por el tamaño de la población estudiada, los valores basales de 17-OHP fueron más altos en la HSC-PS y más bajos en HSC no clásica, con una mediana de 2.350 ng/dl, exactamente igual al valor encontrado por Berrade et al. (tabla 3)⁶. Este mismo patrón es descrito por Sanz²⁰.

La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, es el método recomendado para la medición de 17-OHP, dado que aumenta el valor predictivo positivo para la tamización de HSC, sin embargo, en nuestro país no se dispone de esta técnica y los resultados reportados pudieron variar en métodos de medición, siendo el radioinmunoensayo y la ELISA los más usados, pudiendo producir falsos positivos⁴. Se encontró elevación de andrógenos (testosterona total, androstenediona, DHEA-S), corroborando la hiperandrogenemia de estos pacientes¹¹.

En el 81% de pacientes con HSC-PS la primera manifestación fue una CS, frecuencia alta con respecto a otras series donde se presenta en el 33%²⁰ y 36%¹⁷, posiblemente por no tener disponible la tamización neonatal. La probabilidad de muerte neonatal por crisis adrenal en ausencia de tamización se ha establecido entre 0-4%, incluso en centros de alta complejidad²¹. De los pacientes con HSC-PS, el 40% presentaron CS luego del diagnóstico, dato preocupante, debido probablemente a la falta de adherencia al tratamiento. La mediana de sodio (125 mEq/L) y de potasio (6,4 mEq/L), fueron similares a lo reportado por Sanz²⁰ y Thil'en et al en pacientes suizos, que reportan un promedio de sodio de 124 mEq/L antes de iniciar tamización y 134 mEq/L después de su implementación¹⁷.

La hipoglucemia se presenta por alteración en gluconeogénesis por déficit de glucocorticoide^{11,15}. La mediana de glicemia fue un poco menor a lo reportado en literatura, para HSC-PS fue 77 mg/dL y en HSC-VS de 76 mg/dL, con reporte en la literatura de 84 y 83 mg/dL respectivamente²⁰. En el contexto de CS se presentó hipoglucemia (definida como glicemia < 50 mg/dl) en el 5,4%, un poco menor al reportado, entre el 8-9%^{22,23}.

La mutación más común encontrada fue c.844G > T (p.Val282Leu), que conserva 20-50% de la actividad enzimática, siendo una de las más frecuentes en variante no clásica⁴ ya previamente reportada en pacientes colombianos²⁴. La segunda mutación i2 splice

(c.293-13C > G), describe actividad enzimática residual del 1% y se ha reportado con alta frecuencia en formas clásicas²⁵.

El 71% de las pacientes femeninas presentó algún grado de DSD, la mayoría eran HSC-PS, clasificados con puntaje 3-4 de Prader¹², similar a la literatura, donde describen que la mayoría de mujeres con HSC-PS tiene algún grado de virilización en sus genitales externos¹⁵. En nuestro reporte, 93% de las pacientes con esta variante tuvo algún grado de virilización, ligeramente mayor que el de series similares, reportando un 77%¹; en 3 casos fue adjudicado erróneamente sexo masculino, evento reportado en otras series²⁰. Por tanto, es de suma importancia reforzar como dato clínico sugestivo de HSC clásica, el hallazgo al examen físico de alteraciones genitales que pueden sugerir hipervirilización en recién nacidos masculinos o virilización en pacientes femeninas, puesto que este puede alertarnos incluso antes de que haya alteraciones electrolíticas o incluso CS.

La pubertad precoz, clasificada como mixta²⁶, se presenta especialmente en casos de tratamientos tardíos, con edad ósea avanzada²⁷; en nuestro estudio todos los pacientes con pubertad precoz tenían edad ósea adelantada, con una mediana de +3 años, más alta que los +2,16 años encontrados en el total de nuestra población. Lo anterior también puede indicar mala adherencia al tratamiento luego del diagnóstico. El grupo con HSC no clásica fue el de mayor adelanto esquelético, con +2,25 años, dato similar encontrado por Berrade et al, quien refiere adelanto de +2,09 años⁶.

Todos los pacientes con formas clásicas recibieron manejo inicial con glucocorticoide, mientras que en las no clásicas fue de 73%. Esta última en algunos casos no requiere tratamiento²⁶. La dosis de glucocorticoides fue más alta en HSC-PS, estando por encima de las), al igual que en los reportes para HSC-VS⁷. Hubo una disminución en la dosis final en la HSC-PS, sin cambios notables en las otras variantes. La administración de dosis exactas de glucocorticoides en neonatos, lactantes y niños pequeños es compleja dado que la hidrocortisona, que es el glucocorticoide de elección, solo está disponible en tabletas, por lo que muchas veces se debe aproximar dosis, fraccionar tabletas o preparar soluciones magistrales, presentaciones que pueden no tener una distribución uniforme e interferir en un tratamiento adecuado.

La 17-OHP, androstenediona y testosterona total son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoide¹¹, como el objetivo no es normalizar la 17-OHP, ya que indicaría sobretratamiento, se evaluó el manejo glucocorticoide con androstenediona, encontrando que la mayoría de los pacientes presentaba valor elevado para su sexo y Tanner, indicando mal control. Los valores de an-

drostenediona fueron más altos en HSC-PS, similar a la serie publicada por Finkelstein et al.⁷ donde cerca del 40% de pacientes con HSC clásica tenía androstenediona elevada y el 15% tenía testosterona total elevada, sin embargo, en el estudio de Sanz²⁰, no se observó diferencia entre la variante clínica y los niveles de andrógenos.

Además del análisis bioquímico, la talla, velocidad de crecimiento y maduración ósea son importantes para el seguimiento del tratamiento glucocorticoide¹². La mediana de talla estaba dentro del rango normal, pero en HSC-PS fue -1,3 DE, indicando riesgo de talla baja. La literatura reporta que generalmente con un tratamiento adecuado no se presenta talla baja, sin embargo, los pacientes más afectados son las formas clásicas, especialmente PS. La mayoría de los estudios reporta talla final, pero en nuestro caso no es posible porque la mayoría de los pacientes aún se encontraban en edad pediátrica. El metaanálisis en 18 centros realizado por Eugster et al., reportó una puntuación media de talla final en -1,37 DE, resultado significativamente mejor en pacientes identificados tempranamente²⁸. Publicaciones más recientes muestran que con un manejo adecuado se puede obtener una talla final dentro del potencial genético²⁹.

Un total de 93 pacientes requirieron fludrocortisona, la mayoría tuvo dosis de inicio de 0,1 mg/día, más alta que la reportada por Sanz, quien describe dosis de 0,075 mg/día en la forma PS²⁰. Al igual que en otras series, la mayoría de los pacientes mantuvo o disminuyó la dosis. El seguimiento mineralocorticoide se define según la tensión arterial y la actividad de renina plasmática (ARP)⁷. La medición de ARP era de difícil acceso en nuestro país, por lo que se utilizaba la medición de concentración de renina directa (CRD), sin embargo, la sociedad de endocrinología ha informado pobre correlación entre CRD y ARP, sobre todo en niveles bajos de renina³⁰.

Dentro de las limitaciones del estudio, encontramos sesgo de información dado por la recolección retrospectiva de los datos, con algunas variables incompletas. Además, sesgo de medición ya que se desconoce el método de laboratorio con el que los analitos fueron medidos, siendo probable el uso de diferentes técnicas. Por último, por la naturaleza del estudio, no se pueden controlar variables confusoras, generando sesgo de confusión.

Conclusión

Este estudio evidencia una frecuencia importante de HSC en pacientes pediátricos. Las variables socio-demográficas, edad de presentación, características clínicas de las variantes de HSC, fueron similares a los reportado en la literatura. El 88% de pacientes tenía una talla normal en la última consulta, aunque el avance de la edad ósea podría comprometer su talla adulta dado que estos pacientes aún están en crecimiento y desarrollo.

Es fundamental sospechar el diagnóstico de HSC en un recién nacido con genitales diferentes, ya que encontramos virilización en el 71% de mujeres de nuestra serie, favoreciendo una detección más temprana, incluso antes de las alteraciones hidroelectrolíticas.

El 48% de los pacientes presentaron inicialmente CS, y un porcentaje importante presentó un segundo evento, acontecimientos graves que podrían disminuir con un diagnóstico temprano mediante la implementación de tamización neonatal en nuestro país. Se encontró elevación de testosterona total y androstenediona durante el seguimiento, lo que hace pensar en una pobre adherencia al tratamiento glucocorticoide.

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

- Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, et al. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):101-6.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
- Latorre S, Garzón C, Manosalva G, et al. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med Cir*. 2016;25(2):79-88.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-88.
- Guarnotta V, Niceta M, Bono M, et al. Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105554.
- Berrade S, Grau M, De Arriba A, et al. Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10(1):26-9.
- Finkelstain GP, Kim MS, Sinaii N, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4429-38.
- Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165:2-11.
- Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1282-300.
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):580-99.
- Rodríguez A, Sanz M, Echeverría M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integr*. 2015;19(7):488-97.
- Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr*. 2017;87(2):116.e1-10.
- Finkelstain GP, Chen W, Mehta SP, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):161-72.
- Labcorp. 2021. Endocrinology. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables.; https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421-18%20Endocrine%20Expected%20Values_0.pdf
- Melmed S, Polonsky K, Reed P, Kronenberg H. Williams. Tratado de endocrinología. Elsevier 2017.
- Montoya-Tamayo C, Román-González A, Zapata-Garcés J, et al. Investigación Caracterización clínica y epidemiológica de una cohorte de pacientes con hiperplasia adrenal. *Medicina & Laboratorio*. 2007;19(13):451-60.
- Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, et al. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. 1998;101(4):11.
- Sperling MA. 2018. Pediatric endocrinology. Elsevier 5(47):e5-6.
- Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(8):2322-29.
- Sanz M. Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa detectados mediante programa de cribado neonatal de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis de doctorado. Universidad Complutense de Madrid. E-prints Complutense. 2019. Available from: <https://eprints.ucm.es/51519/1/T40915.pdf>
- Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*. 2007;67(6):284-91.
- Keil MF, Bosmans C, Van Ryzin C, et al. Hypoglycemia during acute illness in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Nurs*. 2010;25(1):18-24.
- Paz-Valiñas LL, Varela-Lema L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico. 2014;140. Available from: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201305CribadoHiperplasia.pdf
- Fonseca D, Gutiérrez A, Silva C, et al. Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21-hidroxilasa en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita. *Biomedica* 2005;(25):220-30.
- Liu SY, Lee CT, Tung YC, et al. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(2):126-31.
- Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Ayalon I, et al. The many faces of non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(5):317-22.
- White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency 1. *Endocr Rev*. 2000;21(3):245-91.
- Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(1):26-32.
- Al Shaikh A, AlGhanmi Y, Awidah S, et al. Clinical patterns and linear growth in children with congenital adrenal hyperplasia, an 11-year experience. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):298-306.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.

Factores de riesgo de malnutrición a los dos años de edad corregida en prematuros menores de 32 semanas al nacer

Risk factors for malnutrition at two years of corrected age in preterm infants under 32 weeks

Patricia Vernal Silva^a, Patricia Mena Nannig^b, Alexis Diaz Gonzalez^c,
Maria Teresa Henriquez Höfter^d, Enrica Pittaluga Pierdiluca^b,
Ivonne D'Apremont Ormeño^b, Monica Morgues Nudman^a,
Jane Standen^e, Karla Johannessen Vasquez^f

^aUnidad de Neonatología, Hospital San Jose. Santiago, Chile.

^bServicio de Neonatología, Hospital Sotero del Rio. Santiago, Chile.

^cUnidad de Neonatología, Hospital de Rancagua. Santiago, Chile.

^dUnidad de Neonatología Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

^eUnidad de Neonatología, Hospital Gustavo Fricke. Valparaíso, Chile.

^fDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 20 de abril de 2021; Aceptado: 3 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La evolución nutricional en prematuros se ha relacionado con un incremento deficiente de peso y mayor riesgo de desnutrición intrahospitalaria y postalta.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio permite anticipar riesgo de malnutrición por déficit o exceso a los dos años considerando el peso de nacimiento y el puntaje Z de masa corporal a los 6 meses, en una población de muy prematuros con un programa de alimentación postalta con fórmulas enriquecidas.

Resumen

La nutrición post alta del prematuro debe evitar el incremento excesivo o insuficiente de peso, con un crecimiento óptimo de circunferencia craneana y talla. En Chile los prematuros < 32 semanas reciben fórmulas enriquecidas durante el primer año si no se alimentan con lactancia materna exclusiva.

Objetivo: describir el crecimiento e identificar precozmente el riesgo de malnutrición a los 24 meses.

Pacientes y Método: Estudio de cohorte retrospectivo del crecimiento desde el nacimiento hasta los 2 años de edad corregida, de prematuros < 32 semanas de edad gestacional. Se analizó puntaje Z de peso, longitud, perímetro craneano e índice de masa corporal (IMC). Se analizaron los factores

Palabras clave:

Prematuros;
Índice Masa Corporal;
Antropometría;
Estudio de Seguimiento

asociados al IMC a los 2 años; IMC entre -1 y +1: eutrofia; > +1: riesgo de malnutrición por exceso; < -1 malnutrición por déficit. **Resultados:** Se reclutaron 996 prematuros, 559 cumplieron control a los 24 meses. 64,5 % eutrófico, 18,4% riesgo de malnutrición por exceso, 17,1% malnutrición por déficit. En el análisis multivariado, el riesgo de malnutrición por exceso se asoció al peso de nacimiento > 1.460 g: OR 5,77 (2,11-15,77) y Z IMC > 1,6 a 6 meses: OR 2,67 (1,91-3,74); la malnutrición por déficit se asoció a peso de nacimiento < 1.000 g: OR 3,1(1,1-8,8) y Z IMC < -0,75 a 6 meses: OR 8,2 (4,3-16,3) **Conclusiones:** El mayor riesgo de malnutrición por exceso y por déficit puede ser anticipado con el peso de nacimiento y Z IMC a los 6 meses de edad corregida.

Abstract

Post-discharge nutrition of preterm newborns must avoid excessive or insufficient weight gain and optimal length and head circumference growth. In Chile, premature infants less than 32 weeks at birth receive fortified formulas during the first year, unless they are exclusively breastfed. **Objective:** To describe growth and identify the risk of malnutrition at 24 months. **Patients and Method:** Retrospective cohort study that analyzes growth from birth to 2 years of corrected age in preterm patients < 32 weeks of gestational age. Z-score of weight, length, head circumference, and Body Mass Index (BMI) were analyzed. Factors related to Z BMI at 24 months were analyzed as follows: Eutrophic: Z BMI between -1 and +1; Overweight: Z BMI > +1; Underweight: Z BMI < -1. **Results:** 996 preterm infants were included, 559 completed check-ups at 24 months. 64.5% were eutrophic, 18.4% overweight, and 17.1% underweight. Multivariate analysis showed that risk of overweight was associated with birth weight > 1460 g: OR 5.77 (2.11-15.77) and Z BMI > 1.6 at 6 months: OR 2.67 (1.91-3.74); underweight risk was associated with birth weight < 1000g: OR 3.1 (1.1-8.8) and Z BMI < -0.75 at 6 months: OR 8.2 (4.3-16.3). **Conclusions:** The greater risk of overweight and underweight can be anticipated in premature infants under 32 weeks with birth weight or Z BMI at 6 months of corrected age.

Keywords:

Premature;
Body Mass Index;
Anthropometry;
Follow Up Study

Introducción

El cuidado nutricional es uno de los aspectos fundamentales de la atención durante la hospitalización y posterior al alta del prematuro para favorecer un adecuado crecimiento y desarrollo^{1,2}. Las dificultades de nutrir adecuadamente junto a la morbilidad del prematuro determinan frecuentemente un crecimiento postnatal inadecuado. Se ha originado el término de restricción del crecimiento extrauterino (RCEU), que mide el porcentaje de pacientes que al alta tienen un peso menor del percentil 10 de una curva de crecimiento intrauterino^{3,4}. En los últimos 15 años se han producido importantes modificaciones en el soporte nutricional neonatal, con inicio precoz y mayor aporte de nutrientes, lo que ha reducido progresivamente la RCEU y mejorado la condición nutricional al alta⁵.

La disminución del RCEU, con un crecimiento de recuperación del crecimiento lineal y craneano en los primeros meses, se ha asociado claramente a un mejor desarrollo neurocognitivo⁶⁻¹⁰. Diferentes estudios de seguimiento y de intervención nutricional señalan que existe una ventana de oportunidad para recuperar el crecimiento craneano (con beneficios para el desarrollo): hasta los 3 a 4 meses de edad corregida (EC) para los prematuros adecuados para edad gestacional

(AEG), y hasta el año en prematuros pequeños para edad gestacional (PEG)^{11,12}.

Tanto con una restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), como con una restricción extrauterina, el prematuro puede producir una respuesta adaptativa a la desnutrición con un metabolismo ahorrrativo favoreciendo la recuperación nutricional, pero que al reprogramar la expresión génica puede favorecer el riesgo de resistencia a la insulina, obesidad y enfermedades crónicas a largo plazo¹³⁻¹⁵.

En Chile, desde el 2003, existe un Programa Nacional de Alimentación para el prematuro (PNAC prematuros) del Ministerio de Salud. Este es un beneficio universal que aporta fórmula para los prematuros de EG menor a 32 semanas o peso menor de 1.500 g al nacer que no reciban lactancia exclusiva. El programa entrega desde el alta hasta los 6 meses de EC una fórmula de prematuro y una fórmula de continuación hasta el año. En aquellos que han nacido con peso menor a 1.000 g o desarrollaron displasia broncopulmonar (DBP), la fórmula para prematuro se extiende hasta el año de EC¹⁶ (tabla 1).

Estudios actuales han relacionado el mayor aporte de proteínas lácteas durante el primer año de vida con mayor riesgo de obesidad posterior^{17,18}. En el país, la obesidad infantil es un problema de salud pública^{19,20}.

Tabla 1. Programa nacional de alimentación complementaria para prematuros menores de 32 semanas o menores de < 1.500 g al nacer

Criterio	Fórmula de Prematuros	Fórmula de Seguimiento
≤ 1.000 g de peso de nacimiento o con DBP	Desde el alta hasta 12 meses de edad corregida	
> 1.000 g de peso de nacimiento	Desde el alta hasta 6 meses de edad corregida	Desde 6 m hasta 12 meses de edad corregida

DBP: displasia broncopulmonar.

Como las fórmulas para prematuros contienen una concentración 40% mayor de proteínas que las fórmulas para niños de término²¹ y se ha visto que los prematuros menores de 32 semanas están evolucionando con mejor nutrición postnatal, es relevante explorar el riesgo de malnutrición en la población prematura.

El objetivo de este estudio es evaluar la evolución antropométrica de una cohorte de beneficiarios del PNAC prematuros en los primeros 2 años de edad corregida, e identificar factores precoces del riesgo de malnutrición (por exceso o por déficit) a los 2 años.

Pacientes y Método

Estudio de cohorte retrospectiva, de prematuros menores de 32 semanas nacidos entre el 1 de enero del 2011 y 31 de diciembre del 2012, de 5 centros del Sistema Público de Salud de Chile: Región Metropolitana, Viña del Mar y Rancagua. La población en control corresponde a nivel socioeconómico medio bajo y bajo.

Se consideraron todos los prematuros ingresados a los policlínicos de Seguimiento de los 5 centros durante el periodo. Se excluyeron prematuros con enfermedades genéticas que afectan el crecimiento y los inasistentes a más de 3 controles o al control de los 24 meses.

La información antropométrica se obtuvo de las fichas del policlínico de seguimiento. El peso se evaluó en la balanza de cada centro, periódicamente ajustada. La medición de longitud se realizó en decúbito supino entre 2 personas y la circunferencia de cráneo (CC) con el valor mayor occípito-frontal, con huincha no extensible.

Se incluyó el diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) definida como requerimiento de oxígeno adicional por 28 días, este era uno de los criterios del PNAC prematuros que determina la prolongación en la administración de fórmula para prematuros desde los 6 hasta los 12 meses.

Se utilizó el programa Anthro para determinar el puntaje Z de la antropometría, según sexo y fecha de controles²². En los controles del primer semestre se permitió un rango de ± 15 días para asignar a esa edad

el control realizado, posteriormente se consideró un rango de 1,5 meses para la misma asignación. El cálculo con el sistema Anthro se realizó con la edad corregida exacta al momento del control, corregida a las 40 semanas (Edad postnatal en semanas al control - (40 semanas de edad gestacional al nacer)).

Los controles se realizaron a las 40 semanas, 1,3,6,9,12,15,18,24 meses de EC.

Se establecieron los grupos de estado nutricional a los 2 años según el puntaje Z del índice de masa corporal (IMC) y se clasificaron en:

1. Eutrófico: Z IMC normal (con puntaje Z entre -1 a +1).
2. Riesgo malnutrición por exceso: Z IMC con puntaje Z mayor de 1.
3. Riesgo de malnutrición por déficit: Z IMC con puntaje menor de -1.

Análisis Estadístico

Se calcularon los puntajes Z con software Anthro para cada control²². Los grupos que a los 2 años tenían un peso para la edad mayor o menor de una desviación estándar: puntaje Z >1 o < -1, fueron analizados en su antropometría desde las 40 semanas, buscando en qué control y qué valor se asoció significativamente con la malnutrición.

Se compararon los valores antropométricos de estos tres grupos en los controles de seguimiento con ANOVA. En aquellos controles con valores antropométricos con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) se realizó regresión lineal y análisis de correlación entre el valor en el control y a los dos años.

El análisis univariado incluyó el peso de nacimiento (PN), velocidad de crecimiento de las 40 semanas a 1 mes y 1 mes a 3 meses, el Z IMC los primeros 6 meses y la condición de DBP en relación con el estado de malnutrición a los 2 años.

Posteriormente se realizó análisis de regresión logística multivariado con las variables significativas y el riesgo de malnutrición a los dos años.

Se utilizó estadística descriptiva, cuantitativa con los estadígrafos: Anova, Mann Whitney, Kruskal Wallis, según distribución de las variables, y categóricas

con chi cuadrado; correlación de Pearson, análisis uni y multivariado y regresión logística. Se consideró significativo un $p < 0,05$. El análisis se realizó con programa Stata11.1

El estudio fue aprobado por el Comité de ética e Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente en marzo del 2021. Los datos no tuvieron identificación.

Resultados

De los 996 pacientes enrolados, 559 (56%) fueron analizados por cumplir con el control de los 2 años y tener menos de 3 inasistencias. El número controlado varió en cada control, pese al rango relativamente amplio de un y medio mes después de los 3 meses.

En la tabla 2 se muestran las características antropométricas al nacer, alta, 40 semanas y un mes, sexo, la frecuencia de pequeños para la edad gestacional PEG y de DBP del grupo incluido y el grupo no incluido en el estudio. Se observa que no hubo diferencias significativas en ninguna característica analizada.

En la figura 1 se describe la evolución antropométrica de puntaje Z de peso/edad, Z de talla /edad y Z

de IMC/edad durante el seguimiento. El promedio de puntaje Z de peso y de IMC se encuentran alrededor de la media ($Z = 0 \pm 1$), pero con amplias desviaciones estándar de más de uno. El Z talla / edad se recupera lentamente desde el valor menor a los 3 meses de edad corregida de -0,87.

La antropometría precoz según Z IMC a los 24 meses se muestra en la tabla 3. Destaca la diferencia en el peso de nacimiento en promedio y desviación estándar entre los tres grupos. En cambio, no hay diferencias en la edad gestacional al nacer, ni antropometría al alta. El antecedente de DBP es mayor en el grupo de riesgo de malnutrición por déficit. La adecuación al nacer muestra mayor porcentaje de PEG y de peso de nacimiento menor de 1.000 g en el grupo de riesgo malnutrición por déficit.

La figura 2 muestra la evolución del Z IMC durante el periodo de estudio de los grupos eutróficos, malnutridos por déficit y por exceso. El 64,5 % de los prematuros fue eutrófico según Z IMC a los 24 meses; el 17,1 % tuvo riesgo malnutrición por déficit y el 18,4 % riesgo de malnutrición por exceso según el mismo parámetro. Cada una de las curvas de Z IMC muestra diferencias estadísticamente significativas en el valor de Z por control, desde las 40 semanas.

Tabla 2. Características del grupo incluido y no incluido en el estudio

	Grupo incluido Control hasta 24 meses	No incluidos	
n	559	437	
Edad gestacional, sem	29,6 (2,3)	29,4 (2,4)	NS
Sexo femenino	46,8	45,1	NS
Peso al nacer, kg	1,246 (0,382)	1,268 (0,372)	NS
Talla al nacer, cm	37,8 (3,5)	37,5 (3,8)	NS
Circunferencia de cráneo, cm	27,2 (2,5)	27,2 (2,4)	NS
Peso al alta kg	2,69 (0,69)	2,81 (0,80)	NS
Talla al alta, cm	46,5 (3,7)	46,9 (3,8)	NS
Circunferencia de cráneo, cm	33,6 (2,2)	33,9 (2,5)	NS
Peso a las 40 sem, kg	3,21 (0,69)	3,26 (0,66)	NS
Talla a las 40 sem, cm	48,67 (2,56)	48,79 (2,52)	NS
Circunferencia de cráneo 40 sem, cm	35,32 (1,69)	35,37 (1,75)	NS
Peso a 1 mes de EC, kg	4,15 (1,04)	4,31 (0,87)	NS
Talla a 1 mes de EC, cm	52,61 (2,70)	52,82 (2,88)	NS
Circunferencia de cráneo a 1 mes de EC, cm	37,52 (1,61)	37,72 (1,72)	NS
Edad alta, días	58 (40-82)	59 (40-94)	NS
Displasia broncopulmonar %	38,1	37,4	NS
Pequeño para edad gestacional %	35,7	31,2	NS

EC: edad corregida, sem: semanas. NS: no significativo.

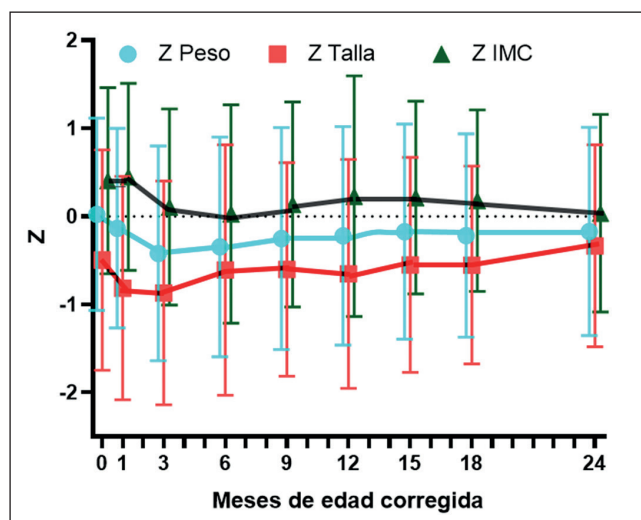


Figura 1. Evolución antropométrica de puntaje Z de peso, talla e índice de masa corporal (IMC) desde 40 semanas hasta 24 meses de edad corregida de la población analizada. (promedio \pm desviación estándar)

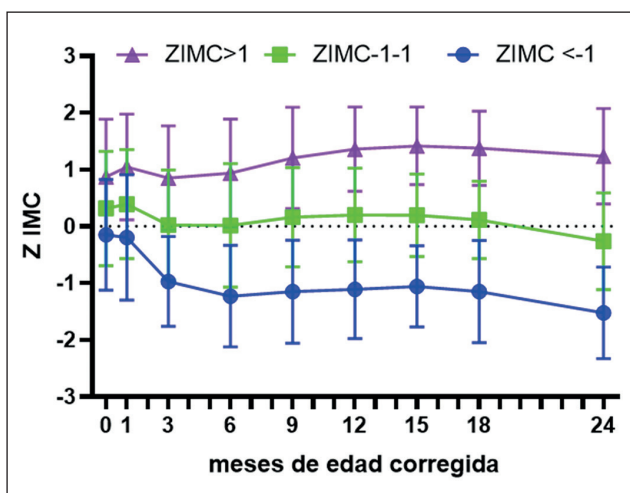


Figura 2. Evolución del puntaje Z de índice de masa corporal (IMC) los primeros 2 años de edad corregida, según el encontrado a los 24 meses: Eutrófico ($Z \text{ IMC} \pm 1$), riesgo de malnutrición por exceso ($Z \text{ IMC} > 1$), y malnutrición por déficit ($Z \text{ IMC} < -1$). (promedio \pm DE).

Tabla 3. Antropometría y datos generales según puntaje Z del índice de masa corporal (IMC) a los 24 meses de edad corregida

	Riesgo de Malnutrición por déficit: $Z \text{ IMC} < -1$	Eutrofia $Z \text{ IMC} > -1 < 1$	Riesgo de Malnutrición por exceso $Z \text{ IMC} > 1$	P
n	95	358	102	
Peso al nacer, g	1.126 (315)	1.276 (320)	1.465 (310)	< 0,001
Talla al nacer, cm	36,9 (3,6)	37,9 (3,2)	39,3 (2,7)	< 0,001
Circunferencia de cráneo	26,5 (2,1)	27,1 (2,2)	28,3 (2,3)	< 0,001
Edad gestacional, sem	29,3 (2,3)	29,6 (2,3)	29,8 (1,8)	0,351
Sexo femenino (%)	34,7	50,0	43,1	0,024
Displasia broncopulmonar (%)	52,9	45	30,2	0,003
Peso al nacer < 1.000 g (%)	40,2	26,0	9,8	< 0,001
Pequeño para EG (%)	41,4*	26,6	25,4	*< 0,001
Grande para EG (%)	3,45	5,26	5,83	0,132
Peso al alta, g	2.736 (857)	2.664 (633)	2.740 (743)	0,466
Talla al alta, cm	46,9 (4,3)	46,4 (3,03)	46,6 (3,1)	0,529
Circunferencia de cráneo, cm	33,7 (2,9)	33,4 (2,01)	33,3 (2,2)	0,435

Datos en % y en promedio y (desviación estándar); sem: semanas; EG edad gestacional.

La DBP fue un factor de menor riesgo de malnutrición por exceso a los 24 meses; fue significativa en el modelo univariado: OR 0,48 IC 0,26-0,89, y de mayor riesgo de malnutrición por déficit; OR 1,55 IC 1,0-2,42, pero en ambos casos DBP pierde significación en el modelo ajustado.

La mayor velocidad de crecimiento en gramos por día, entre las 40 semanas de edad corregida y 1mes y entre 1 mes y 3 meses se asociaron a mayor riesgo de malnutrición por exceso (OR 1,1 IC 1,02-1,12; P 0,001 y OR 1,1 IC 1,03-1,12; P 0,0001 respectivamente).

Los puntajes Z de IMC en controles 1, 2, 3, 4 se asociaron positivamente con Z IMC a los 24 m. La correlación de Z IMC a los 24 meses y Z IMC a las 40 semanas fue: $R = 0,33$, $R = 0,41$ al mes, $R = 0,53$ a los 3 m, $R = 0,58$ a los 6 meses.

En el análisis de regresión logística, descrito en la tabla 4, los factores de riesgo significativos para malnutrición por exceso fueron el peso de nacimiento mayor de 1.460 g (OR 5,77 IC 2,11-15,77; $p < 0,001$) y el ZIMC mayor a 1,6 a los 6 meses (OR 2,67 IC 1,91-3,74; $p < 0,001$).

Los factores de riesgo significativos de malnutrición por

Tabla 4. Análisis de regresión logística para Z IMC > 1

	OR	IC	P
Peso al nacer mayor de 1.460 g	5,77	2,11 - 15,77	0,001
Velocidad de Incremento ponderal mayor de 30 (g/día) entre 1 y 3 meses	1,01	0,96 - 1,06	0,680
Puntaje Z de IMC a 6 m > de +1,6	2,67	1,91 - 3,74	< 0,001
Displasia broncopulmonar	0,68	0,34 - 1,32	0,258

IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 5. Análisis de regresión logística para Z IMC < -1

	OR	IC	P
Peso al nacer menor de 1.000 g	3,12	1,11 - 8,81	0,031
Velocidad de Incremento ponderal cuartil menor entre 1 y 3 meses	0,87	0,43 - 1,7	0,705
Puntaje Z de IMC a 6 m < de -0,75	8,34	4,26 - 16,32	< 0,000
Displasia broncopulmonar	0,84	0,41 - 1,73	0,646

IMC: Índice de Masa Corporal.

déficit fueron peso al nacer < 1.000 g (OR: 3,1 IC 1,1-8,8) p 0,03 y Z IMC a los 6 meses < -0,75 (OR 8,3 IC 4,3-16,3) p < 0,001 (corresponde al valor del cuartil inferior), descritos en tabla 5.

Discusión

El análisis del crecimiento de esta cohorte de prematuros, suplementada en el seguimiento post alta hospitalaria según criterios del PNAC prematuros, permitió identificar factores de riesgo de malnutrición a los 2 años de edad.

Así, el peso de nacimiento mayor de 1.460 g puede ser un valor de corte de atención para riesgo de malnutrición por exceso. Un peso de nacimiento menor de 1.000 g se asocia con mayor riesgo de malnutrición por déficit.

Como se observa en las tablas y figuras, los Z IMC a las 40 semanas y 1mes y entre 1 mes y 3 meses y la mayor velocidad de crecimiento entre estos controles se asocian a mayor riesgo de malnutrición por exceso a los 2 años. Una velocidad crecimiento mayor o igual a 30 g /día después del primer mes de edad corregida y el Z IMC a los 6 meses mayor de 1,6 son factores de riesgo de malnutrición por exceso, que podrían considerarse en vigilancia nutricional para una eventual intervención en el aporte nutricional. Según el PNAC un prematuro con esta evolución y antecedente de DBP seguiría recibiendo una fórmula de prematuro con alto contenido de proteínas hasta el año. Por otro lado, el

haber tenido peso de nacimiento menor de 1.000 g y tener un índice de masa corporal menor de -0,75 son factores de desnutrición por déficit. En este caso continuar con una fórmula de prematuros hasta el año sería adecuado.

Varios estudios de intervención nutricional post alta han mostrado que la ingesta de fórmula es regulada por el lactante según concentración de energía²³. Aportar una fórmula más concentrada o sólo con agregado de energía a una fórmula láctea no modifica la evolución pondero-estatural²³. Los estudios con mayor concentración de proteínas y microelementos que de energía, no tienen mayor cambio en la evolución de peso, pero si en crecimiento longitudinal y acumulación de masa libre de grasa²⁴. Las fórmulas para prematuro tienen aproximadamente 40% más proteínas y 17% más energía que la fórmula de inicio y es muy adecuada para continuar post alta en los prematuros con necesidad de recuperación en el estado nutricional¹⁹. La mayor relación de proteínas/energía favorece directamente el crecimiento lineal, de circunferencia craneana y el mayor depósito de masa magra en el prematuro^{24,25}.

Los efectos a largo plazo de un crecimiento insuficiente pre o postnatal son mediados epigenéticamente, favoreciendo la presentación de enfermedades crónicas del adulto. La resistencia a la insulina se detecta precozmente, en el primer y segundo año de vida¹³. El síndrome metabólico, riesgo cardiovascular e hipertensión arterial son de mayor frecuencia que en la población general, tanto con antecedentes de RCIU

como RCEU y también con crecimiento recuperacional posterior. Según estas variables sumado al sexo del niño, se presentan diferentes grados de riesgo de estas patologías¹³⁻¹⁵.

En este estudio las diferencias por sexo no fueron relevantes, pero se han descrito diferencias en crecimiento desde el periodo prenatal y en el postnatal durante el crecimiento intrahospitalario y post alta, además de efectos sobre morbilidad. En general los efectos de una intervención nutricional se observan en el sexo masculino y no en el sexo femenino²⁶. Los efectos en la mejoría de talla, CC y masa magra a corto plazo sólo se observan en el grupo de sexo masculino²⁴.

La DBP definida como oxígeno por 28 días se asocia a mayor riesgo de malnutrición por déficit y menor riesgo de malnutrición por exceso, pero es significativo sólo en el modelo univariado y desaparece en el modelo de regresión logística. La presencia de DBP definida como requerimiento de oxígeno a los 28 días no tiene valor predictor para malnutrición ni evolución desfavorable²⁷. Definiciones actuales de DBP a nivel internacional no incluyen esta definición²⁷. Requerimientos de oxígeno hasta las 36 semanas en niños de edad gestacional menor de 30 semanas, pueden anticipar compromiso respiratorio y nutricional²⁸. Un cambio de definición de DBP como se ha dado a nivel internacional permitiría focalizar una intervención más adecuadamente.

Una debilidad importante de este estudio es la disminución del número de pacientes en control entre el ingreso a seguimiento y los dos años de EC, lo que excluyó un número importante de casos del análisis. El seguimiento formal se prolonga hasta los 7 años, pero la población que asiste continúa disminuyendo gradualmente. Contar sólo con datos antropométricos, sin información de la alimentación recibida y de la morbilidad presentada es una limitante importante. Tampoco hay datos sobre la duración de la lactancia, que debe ser un aspecto fundamental en el cuidado hospitalario y post alta del prematuro ya que reduce el riesgo metabólico y neurocognitivo a largo plazo²⁹.

La fortaleza de este estudio es el número de sujetos provenientes de 5 centros del país, controlados en los 2 primeros años de vida. También la descripción de niveles antropométricos y velocidad de crecimiento de riesgo de malnutrición, permitirían intervenir en el aporte nutricional. Adecuar la nutrición después de los 3 meses de edad corregida no produce mayor riesgo cognitivo y disminuye el riesgo de malnutrición por exceso^{11,12}.

Controlar la alimentación láctea y no láctea y la actividad física son requeridos para lograr un estilo de vida saludable, en este grupo especialmente vulnerable a problemas nutricionales y metabólicos. La prematuridad no es sólo un paciente con riesgo de morbilidad neonatal que puede ser grave, sino que tiene diferencias físicas y conductuales a lo largo de la vida que requieren acompañamiento y referencia precoz de las complicaciones³⁰.

Conclusión

El riesgo de malnutrición a los 24 meses con Z IMC mayor de 1 o menor de -1 puede ser anticipado en prematuros menores de 32 semanas. Los prematuros con peso de nacimiento mayor de 1.460 g o que presentan Z IMC mayor 1,6 a los 6 meses EC tienen mayor riesgo de malnutrición por exceso, estos parámetros permitirían modificar el aporte nutricional y controlar individualmente un crecimiento adecuado. El riesgo de la malnutrición por déficit se asocia a peso de nacimiento menor a 1.000 g y Z IMC menor de -0,75 a los 6 meses.

En base a este estudio, podría plantearse una vigilancia nutricional que incorpore los elementos descritos y la evaluación de la evolución más allá de dos años, incluyendo el periodo preescolar.

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

- Harding J, Cormack B, Alexander T, et al. Advances in Nutrition of the Newborn Infant *Lancet* 2017;389:1660-8.
- McKenzie B, Edmonds L, Thomson B, et al. Nutrition Practices and Predictors of Postnatal Growth in Preterm Infants During Hospitalization: A Longitudinal Study *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:312-7.
- Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-90.
- Azara P, Lima T, Carvalho M, et al. Variables associated with extrauterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr.* (Rio J) 2014;90:22-7.
- Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015;136:e84-92.
- Ramel S, Christiansen E, Boys C, et al. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopmental 1-year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2016;173:108-15.
- Guellec I, Lapillonne A, Marret S, et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr.* 2016;175:93-9. e91.
- Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, et al. Infant Growth after Preterm Birth and Neurocognitive Abilities in Young Adulthood. *J Pediatr.* 2014;165:1109-15.
- Strømmen K, Blakstad E, Moltu S, et al. Enhanced Nutrient Supply to Very Low Birth Weight Infants is Associated with Improved White Matter Maturation and Head Growth. *Neonatology* 2015;107:68-75.
- Tottman A, Bloomfield F, Cormack B, et al. Sex-specific Relationships Between Early Nutrition and Neurodevelopment in Preterm Infants. *Pediatr Res.* 2020;87(5):872-8.
- Belfort M, Gillman M, Buka S, et al. Preterm Infant Linear Growth and Adiposity Gain: Trade-Offs for Later Weight Status and Intelligence Quotient. *J Pediatr.* 2013;163:1564-9.
- Lafeber H, van de Lagemaat M, Rotteveel J, et al. Timing of nutritional interventions in very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2013;98(suppl):556S-60S.
- Pittaluga E, Vernal P, Llanos A, et al. Benefits of Supplemented Preterm Formulas on Insulin Sensitivity and Body Composition after Discharge from the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2011;150:926-32.
- Matinolli HM, Hovi P, Levälähti E, et al. Neonatal Nutrition Predicts Energy Balance in Young Adults Born Preterm at Very Low Birth Weight. *Nutrients* 2017;9:1282.
- Embleton ND, Korada M, Wood CL, et al. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child* 2016;101:1026-31.
- <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/20-Norma-Técnica-Prog.-Alimentarios-aprobada-por-Jurídica>.
- Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al for The European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial 1-5 *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1041-51.
- Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, et al. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Sem Perinatol.* 2019;43:151153.
- OPS/OMS, Salud en Chile 2010. Panorama de la situación de salud y del sistema de salud en Chile, Documento de Análisis de Situación, Santiago de Chile 2011. Disponible en: <http://new.paho.org/chi/images/PDFs/salud%20chile%202010.pdf>. Obesidad infantil en Chile.
- Han J, Jiang Y, Huang J, et al. Postnatal growth of preterm infants during the first two years of life: catch up growth accompanied by risk of overweight. *Ital J Pediatr.* 2021;47-66.
- Cooper PA, Rothberg AD, Davies VA, et al. Comparative growth and biochemical response of very low birthweight infants fed own mother's milk, a premature infant formula, or one of two standard formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4:786-94.
- WHO Multicenter Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:5-101.
- Cooke R, McCormick K, Griffin I, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *Pediatr Res.* 1999;46:461-4.
- Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, et al. Post-discharge formula feeding in preterm infants: A systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr.* 2016;35:791-801.
- Amesz E, Schaafsma A, Cranendonk A, et al. Optimal Growth and Lower Fat Mass in Preterm Infants Fed a Protein-enriched Postdischarge Formula. *JPGN* 2010;50:200-7.
- Alur P. Sex Differences in Nutrition, Growth, and Metabolism in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2019;7:22.
- Gillfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia *British Med J.* 2021;375:n1974.
- Jensen E, Dysart K, Gantz M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:751-9.
- Boquien CY. Human Milk: An Ideal Food for Nutrition of Preterm Newborn. *Front Pediatr.* 2018;6:295.
- Raju T, Buist S, Blaisdell C, et al. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatr* 2017;106:1409-37.

Asociación entre sobrecarga de fluidos y mortalidad en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Association between fluid overload and mortality in pediatric patients in the intensive care unit

Alexi Chávez-Valdivia^a, Paola Rojas-Vivanco^a, Alejandra Castañeda^a,
María del Carmen Valdivia-Tapia^b, Nilton Yhuri Carreazo^{a,b}

^aEscuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

^bUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima, Perú.

Recibido: 20 de septiembre de 2021; Aceptado: 4 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Si bien la sobrecarga de fluido tiene relación con la ocurrencia de desenlaces negativos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, no está claro si es una causa directa o se encuentra asociada a factores que conllevan a éstos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La sobrecarga de fluidos es un factor de riesgo para mortalidad independiente de la gravedad del paciente pediátrico.

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la sobrecarga de fluido (SF) y mortalidad en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). **Pacientes y Método:** Se realizó un estudio de tipo cohortes histórica. Se incluyeron pacientes pediátricos mayores de un mes y menores de 18 años que se encontraban hospitalizados en la UCIP por más de 48 horas durante el año 2016. Se registraron datos demográficos y clínicos. La SF se calculó como $[\text{Fluido ingresado (L)} - \text{Fluido eliminado (L)}] / \text{peso al ingreso (Kg)} \times 100$. Para análisis multivariado, se usó el modelo de regresión de Poisson. **Resultados:** Se incluyeron 171 pacientes. La mediana de edad fue de 31 meses (RIQ 8;84) y la mortalidad del 8,18%. La SF en la población sobreviviente fue de 7% y 11,5% en la población fallecida ($p < 0,05$). El análisis ajustado asoció la sobrecarga de fluidos con un mayor riesgo de mortalidad, con un Riesgo Relativo de 1,32 (1,24 -1,40), mientras que edad y valor de la escala de Glasgow se asociaron con menor riesgo. **Conclusión:** La sobrecarga de fluidos es un factor de riesgo independiente para mortalidad en la población de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica.

Palabras clave:
Sobrecarga de Fluidos;
Reanimación;
Hemodinamia;
Mortalidad;
Unidad de Cuidados
Intensivos;
Pediatria

Abstract

Objective: To assess the association between fluid overload (FO) and other risk factors in the mortality of patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). **Patients and Method:** A historical cohort study was conducted. Pediatric patients older than one month and younger than 18 years who were hospitalized in the PICU for more than 48 hours during 2016 were included. Demographic and clinical data were recorded. FO was calculated as $[\text{Sum of daily (fluid in - fluid out)/weight at ICU admission}] \times 100$. Poisson regression analysis was performed to determine factors associated with mortality. **Results:** 171 patients were included. The median age was 31 months (RIQ 8; 84). Mortality was 8.18%. FO in the surviving population was 7% and 11.5% in the deceased patients ($p < 0.05$). The adjusted analysis identified FO as a major risk factor for mortality with a Relative Risk 1.32 (1.24 - 1.40); age and Glasgow Coma Scale were protective factors. **Conclusion:** Fluid overload is an independent risk factor for mortality in the analyzed PICU cohort.

Keywords:

Fluid Overload;
Resuscitation;
Hemodynamics;
Mortality;
Intensive Care Units;
Pediatrics

Introducción

La terapia de fluidos es la piedra angular de la reanimación en pacientes en condiciones críticas y es una de las estrategias más utilizadas en ellos^{1,2}. Los fluidos son un elemento primordial en el manejo hemodinámico y la administración del volumen adecuado mediante reposición temprana puede salvar vidas^{3,4}. Existen diversas guías y protocolos acerca de la administración de fluidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) alrededor del mundo, los cuales brindan información y orientan al personal de salud sobre la manera de administrarlos en pacientes críticos^{5,6}. Sin embargo, la forma en la que estos se suministran varía ampliamente entre cada UCI e incluso dentro de las mismas, dependiendo - muchas veces - del criterio específico de cada profesional y disponibilidad, especialmente en situaciones con recursos limitados^{1,7,8}.

Más allá de la terapia con líquidos dirigida a la reanimación, los pacientes a menudo reciben cantidades variables de líquidos como parte de su manejo (nutrición, medicamentos y fluidos de mantenimiento). Todo ello, conlleva a una acumulación de fluidos que con frecuencia excede la eliminación de líquidos, ocasionando así un balance hídrico positivo^{9,10}. Estudios indican que existe una serie de complicaciones y repercusiones derivadas del exceso de volumen de fluido perfundido. Entre las principales se encuentran la insuficiencia cardíaca, el edema agudo de pulmón y el edema cerebral^{6,11-12}. Adicionalmente se ha encontrado evidencia que sugiere una asociación entre la sobrecarga de fluido y el aumento en la mortalidad de pacientes pediátricos en estado crítico^{2,11,13-14}.

No se sabe con certeza si la sobrecarga de fluido (SF) es causa directa de mortalidad o si más bien se encuentra asociada a factores que conlleven a ésta¹⁵. En general, estos mecanismos siguen siendo revisados y son poco conocidos en contextos clínicos, en los cuales

además de SF, existen otros factores como la presencia de comorbilidades¹⁵⁻¹⁶. En vista de estos antecedentes, nuestro objetivo fue determinar asociación entre SF y mortalidad en una cohorte de pacientes admitidos a una UCI Pediátrica (UCIP). Nosotros hipotizamos que la sobrecarga de fluido acumulado incrementaría la mortalidad en niños críticamente enfermos.

Pacientes y Método

El presente estudio fue una cohorte histórica. La población incluyó pacientes mayores de un mes y menores de 18 años admitidos por al menos 48 horas a la UCIP del Hospital de Emergencias Pediátricas entre el 01 de enero y 31 de diciembre del año 2016. Este establecimiento de salud es de categoría III, contando con subespecialidades pediátricas. La UCIP cuenta con dos salas pediátricas (ocho camas) y atiende pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos; siendo aproximadamente 300 pacientes los atendidos anualmente en el servicio. Las patologías más frecuentes son el traumatismo encéfalo craneano, neumonía, shock séptico y meningitis. Fueron excluidos aquellos con historia clínica incompleta. Estos fueron seguidos desde su ingreso al establecimiento hasta su alta o fallecimiento.

Para calcular el tamaño muestral se utilizó información del trabajo de Sutawan y colaboradores¹¹, en el cual se observó en los pacientes fallecidos una media de 7,9 (DE \pm 12,9) de sobrecarga de fluidos mientras que en aquellos que sobrevivieron se obtuvo una media de -1,4 (DE \pm 8,2). Se consideró un nivel de confianza de 99%, y una razón entre tamaños muestrales de 4 a 1. Se obtuvo un tamaño de muestra de 135 pacientes. Considerando un margen de error de 10% por motivo de historias clínicas perdidas o incompletas, se obtuvo finalmente como tamaño muestral 149 pacientes. El tipo de muestreo utilizado fue censo.

La sobrecarga de fluidos (SF) fue definida como^{17,11}:

[Fluido ingresado (L) - Fluido eliminado (considerando pérdidas insensibles calculadas) (L) / peso al ingreso (Kg) x 100] expresado en porcentaje.

En nuestra unidad se realiza un balance hídrico horario detallado registrado por el personal de enfermería. El aporte de fluidos es a criterio de médico tratante según patología y contexto del paciente, no se estableciéndose ningún protocolo de hidratación.

El médico a cargo realiza balances hídricos cada 6hr, 12hs y 24hs. Las pérdidas insensibles fueron calculadas en base a la edad de la siguiente forma: en menores de 1 año en un rango 24 a 33 ml/Kg/d según esté en ventilación mecánica o espontánea, mientras que en mayores de 1 año se estimó de 300 ml/m²/d a 400 ml/m²/d, respectivamente. No calculamos la sobrecarga de fluido máxima¹⁸.

La variable desenlace del estudio fue mortalidad en UCIP, definido como defunción del paciente durante los días de hospitalización dentro de la unidad registrado en la historia clínica. La variable sobrecarga de fluido se obtiene de la división entre el fluido acumulado (balance de fluido en un periodo de tiempo) y el peso al ingreso a la UCIP. [Fluido ingresado (L) - Fluido eliminado (L) / peso al ingreso (Kg) x 100] expresado en porcentaje^{2,10}. Un corte de $\geq 10\%$ fue utilizado en este trabajo, puesto que se ha asociado en investigaciones previas a mayor morbilidad: mayor índice de oxigenación (IO), mayor duración de la ventilación mecánica, lesión renal aguda (IRA) que requiere terapia de reemplazo renal (TRR), mayor estancia en UCIP y aumento de la mortalidad¹³.

Se utilizó Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) para estimar el riesgo de mortalidad². En cuanto a los valores de la gasometría arterial (PaO₂, FiO₂ y exceso de base) se obtuvieron de los datos de laboratorio de la primera hora desde el ingreso del paciente, consignados en la historia clínica. Referente a la variable soporte ventilatorio, se consideró positiva en caso de pacientes con intubación endotraqueal. El valor de escala de Glasgow se consideró de acuerdo con lo registrado en la historia clínica, no calculándose para los pacientes sedados. Por último, la variable bolo de fluidos se definió como la terapia de rescate utilizada para mejorar la volemia del paciente en corto plazo y se operativizó como la administración de cualquier bolo de fluido (cristaloide o coloide) en menos de dos horas.

Para la recolección de datos, se empleó una hoja de registro de datos, en la cual se consignaban todas las variables de nuestro estudio. Se completó la hoja de registro de manera sistemática y se elaboró una base de datos en el programa Microsoft® Office Excel 2013® (Microsoft Corporation-S). Se realizó control de calidad de los datos mediante doble digitación. El estudio

fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC).

Cada investigador verificó que la información obtenida esté completa y se importó al software estadístico STATA 13.0, el cual fue utilizado para el análisis de datos. En cuanto al análisis estadístico, para las variables numéricas se evaluó la normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk y se utilizó como medida de resumen de tendencia central la mediana; y el rango intercuartílico como medida de dispersión. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado, para las variables numéricas se comprobaron los supuestos de homogeneidad de varianzas y normalidad con la prueba de Levene y Shapiro Wilk respectivamente. Para el análisis de las variables categóricas con variables numéricas se procedió a utilizar la prueba no paramétrica suma de Rangos de Wilcoxon. Se empleó el test de Fisher para la comparación de variables categóricas. Por último, para el análisis crudo y ajustado se utilizó el modelo de regresión de Poisson con varianza robusta; método aceptado para el análisis multivariado de variables dependientes dicotómicas¹⁹. Para el análisis ajustado se incluyeron variables confusoras que fueron consideradas al obtenerse un valor $p < 0,05$ en el análisis bivariado (riesgo de mortalidad por PIM2) o por relación fisiopatológica²⁰⁻²² obteniéndose el riesgo relativo (RR) de cada variable. No se incluyó la variable bolo de fluidos por tener colinealidad con la exposición; de igual manera se excluyó la variable ventilación mecánica, al estar ésta incluida en la escala PIM2. Para todas las pruebas se consideró un intervalo de confianza del 95% y un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

Se revisaron un total de 192 historias clínicas, de las cuales 21 estuvieron incompletas y fueron excluidas del estudio. Se analizaron finalmente 171 historias clínicas obteniéndose los siguientes resultados: en el periodo de estudio, 14 (8,18%) pacientes fallecieron durante su estancia en la UCIP y 7,1% presentaron sobrecarga de fluido. El 53,8% de la población fueron varones y se obtuvo una mediana de edad de 31 meses (8-84). La mediana de tiempo de estadía en UCIP de la población fue de 5 días (RIQ: 3-9) y 8 días de estancia desde el ingreso del paciente hasta el alta del establecimiento de salud (RIQ: 5-18). El resto de las características de la población de estudio se presentan en la tabla 1.

En el análisis bivariado se observó que los varones fallecieron más que las mujeres, al igual que aquellos pacientes a quienes se les administró un bolo de fluidos. El riesgo de mortalidad calculado por PIM2 fue 14 veces más elevado en la población fallecida. La mayo-

ría de los pacientes que sobrevivieron no presentaron shock. Entre los fallecidos, el tipo más prevalente fue el séptico y se observaron más casos que en el grupo de sobrevivientes. Así mismo, se observó que los diagnósticos más frecuentes en el grupo de los fallecidos fueron sepsis y trauma; de igual manera los traumatismos encabezaron la lista de patologías en la población de los sobrevivientes, seguido de la patología respiratoria (tabla 2).

En el análisis crudo, las variables con las que se encontró asociación fueron riesgo de mortalidad por PIM2 y valor de escala de Glasgow. Finalmente, en el análisis ajustado todas las variables presentaron asociación con la variable resultado ($p < 0,05$). La sobrecarga de fluidos y el PIM2 tiene mayor riesgo de mortalidad; mientras que la edad y valor de escala de Glasgow menor (tabla 3). Se obtuvo que por cada mes más de edad existe 9% menos riesgo de mortalidad. Por el contrario, se halló que por cada punto del PIM existe 15% más riesgo de mortalidad. Finalmente se observó que la sobrecarga de fluido aumentó 32% el riesgo de mortalidad.

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio fue la asociación entre la sobrecarga de fluido y la mortalidad en pacientes pediátricos de la UCIP. Sutawan y cols realizaron un estudio similar cuyos resultados coinciden con los encontrados¹¹. De igual manera existen resultados semejantes en estudios realizados en poblaciones pediátricas con diversas comorbilidades; como injuria renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda y pacientes con cirugía cardíaca²³⁻²⁶.

Como se mencionó previamente, no se conoce con seguridad si la sobrecarga de fluido es causa directa de mortalidad o si más bien se trata de un epifenómeno. Se ha planteado que la SF tiene efectos dañinos sobre el funcionamiento de muchos órganos; como, por ejemplo, aumento de la presión intraabdominal, edema miocárdico y pulmonar; motivo por el cual algunos proponen que por sí misma la SF puede llevar a disfunción orgánica, inflamación e hipoperfusión tisular. Todo esto debido a que el edema ocasionado en los órganos distorsiona la arquitectura de tejidos obstruyendo el flujo vascular y drenaje linfático afectando así la oxigenación y difusión de metabolitos, llevando a la falla orgánica. En general, estos mecanismos aún no han sido definidos por completo especialmente en el contexto de pacientes con comorbilidades importantes como inflamación sistémica, infección o daño renal^{15,27-28}.

Por otro lado, existen datos que difieren con los hallazgos descritos previamente. En un estudio de tipo

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variable	n = 171 (%)
Edad (meses)*	31 [8;84]
Peso (Kg)*	13 [7,8;25]
Género	
Masculino	97 (56,7%)
Sobrecarga de fluido (%) *	7,1 [4,2;11]
Administración de bolo de fluidos	56 (32,7%)
Estancia en UCIP (días-numérica)*	5 [3;10]
Estancia en UCIP (días)	
> 5	93 (54,4%)
Estancia hospitalaria (días-numérica)	5 [8;19]
Estancia hospitalaria (días)	
≥ 8	98 (57,3%)
Ventilación mecánica	137 (80,1%)
Diagnóstico	
Sepsis	17 (9,9%)
Cardíaco	4 (2,4%)
Respiratorio	50 (29,2%)
Trauma	58 (33,9%)
Neurológico	31 (12,3%)
Intoxicación	4 (2,4%)
Otro	17 (9,9%)
Shock	
No	154 (90,1%)
Séptico	15 (8,7%)
Hipovolémico	2 (1,2%)
Escala de Glasgow	
< 8	4 (7,0%)

*Mediana y rango intercuartílico. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. PIM2: Pediatric Index of Mortality 2.

cohorte prospectivo realizado en 224 pacientes de la UCIP de un hospital en Alabama, EE. UU.; se halló que la SF era común en pacientes críticamente enfermos pero no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad²⁹. Los resultados podrían diferir debido a las variables incluidas en el análisis multivariado como injuria renal aguda, uso de vasopresores y falla orgánica, las cuales no se utilizaron en nuestro estudio.

En nuestra población estudiada la edad fue un factor de riesgo independiente para mortalidad. Aunque existe algo de controversia en la literatura, la tendencia en la mayoría indica que los pacientes de menor edad tienen mayor riesgo. Pese a no existir un consenso de la razón de esta mayor mortalidad, se plantea que las lesiones descritas en pacientes de menor edad suelen ser más severas, condicionando un mayor riesgo de mortalidad³⁰⁻³².

Asimismo, encontramos relación entre mortalidad y parámetros clínicos como el tiempo de ventilación

Tabla 2. Análisis bivariado de Factores de riesgo para mortalidad

	Sobrevivientes (n = 157)	Fallecidos (n = 14)	p
	n (%)	n (%)	
Edad (meses)*	32 (9;84)	11 (4;72)	0,25
Peso (Kg)*	13(8,2;25)	9.6(4,5;22)	0,15
Género			0,28
Masculino	87 (55,4)	10 (71,4)	
Bolo de fluidos			< 0,05
Sí	43 (27,4)	13 (92,9)	
Riesgo mortalidad PIM 2 **	2,8 (0,9; 8,2)	25,1 (3,8; 55,8)	< 0,05
Sobrecarga de fluidos*	7,0 [4,0; 10,5]	11,5 [9,2; 13,9]	< 0,05
Sobrecarga de fluidos			0,01
> 10%	44 (28)	9 (64,3)	
Estancia hospitalaria (días)*	8 [6; 19]	3 [3; 18]	0,18
Estancia hospitalaria (días)			1,00
≥ 8	90 (57,3)	8 (57,1)	
Estancia en UCIP (días)*	5 [3; 10]	3 [3; 8]	0,55
Estancia en UCIP (días)			1,00
≥ 5	85 (54,1)	8 (57,1)	
Soporte Ventilatorio			0,07
Sí	123 (78,3)	14 (100)	
Tiempo con Soporte Ventilatorio (días)*	4 [2; 7]	3 [3; 8]	0,51
Tiempo con Soporte Ventilatorio (días)			0,04
≥ 3	72 (57,6)	12 (85,7)	
Tipo de diagnóstico			0,13
Sepsis	13 (76,5)	4 (23,5)	
Cardíaco	4 (100)	0 (0)	
Respiratorio	48 (96)	2 (4)	
Trauma	55 (94,8)	3 (5,2)	
Neurológico	19 (90,5)	2 (9,5)	
Intoxicación	4 (100)	0 (0)	
Otro	14 (82,4)	3 (17,6)	
Shock			< 0,05
No	148 (96,1)	6 (3,9)	
Séptico	7 (46,7)	8 (53,3)	
Hipovolémico	2 (100)	0 (0)	
Escala de Glasgow			< 0,05
< 8	2 (3,6)	2 (100)	

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Variables analizadas con Test de Fisher de no indicarse lo contrario. *Variable analizada con test de U de Mann Whitney, datos presentados como mediana y rango intercuartílico.

Tabla 3. Análisis multivariado de Factores de riesgo para mortalidad

	Análisis Crudo RR (95% IC)	Análisis Ajustado RR (95% IC)
Sobrecarga de fluido (%)	1,00 (0,99;1,00)	1,32 (1,24;1,40)
Edad (meses)	0,99 (0,98;1,00)	0,91 (0,90;0,91)
Riesgo de mortalidad por PIM2 (%)	1,04 (1,03;1,06)	1,16 (1,14;1,18)
Escala de Glasgow (puntaje)	0,47 (0,36;0,61)	0,08 (0,08;0,09)

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Análisis multivariado de mortalidad ajustado por todas las variables. (RR, Riesgo relativo; 95% IC, intervalo de confianza del 95%)

mecánica³³, el uso de bolo de fluidos y valor de escala de Glasgow. Yousefzadeh-Chabok y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en población similar a la de la presente investigación y encontraron que a menor valor en escala de Glasgow se presentó mayor mortalidad, coincidiendo con nuestro estudio. Esto debido a que dicha escala valora 3 aspectos conductuales (respuesta motora, respuesta verbal y la apertura ocular) los cuales combinados determinan la severidad del daño cerebral y por tanto cuanto menor resultado se obtenga peor será el desenlace²⁰. La presencia de ventilación mecánica se halló como factor de riesgo significativo; sin embargo, en el presente estudio no se analizó dicho parámetro en el análisis univariado ni bivariado por estar incluido en la escala de riesgo de mortalidad PIM2. Este último, se halló relacionado con la mortalidad. Nuestros datos mostraron que por cada punto adicional en el score existe 16% más riesgo de mortalidad, esta información será útil para incentivar a los médicos a aplicar dicha escala con mayor frecuencia; lo cual permitiría una evaluación más objetiva para la toma de decisiones clínicas¹⁸.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, este estudio recopiló datos de un solo centro; sin embargo, la muestra representa bien a la población general puesto que este es un centro pediátrico especializado que recibe pacientes críticos de diferentes ciudades del país. De igual manera, la definición de sobrecarga de fluidos utilizada no es una medida exacta, pues se sabe que ésta debería incluir el peso diario del paciente para una determinación más precisa; pero esta es una medida poco práctica ya que determinar el peso en pacientes en condiciones críticas resulta muy difícil debido a la inestabilidad y al tratamiento de soporte que reciben, además de no contar con balanzas accesibles en todos los servicios. Esta observación ha sido analizada por algunos autores, quienes han determinado que los resultados utilizando o no el peso diario son bastante similares^{2,34}. Por dicho motivo la definición de SF basada en balance hídrico es una medida aceptada y utilizada frecuentemente en el mundo en pacientes críticos para el cálculo de SF. Otra limitante es las pérdidas insensibles, que fueron calculadas, siendo este un método inexacto y con riesgo de errores.

A pesar de estas limitaciones, este estudio encontró como principal hallazgo que los niños gravemente enfermos que presentan sobrecarga de fluidos presentan mayor riesgo de muerte. Serán necesarios estudios multicéntricos para corroborar estos resultados y para determinar estrategias que busquen evitar sobrecarga de fluidos durante la estadía en UCIP, como restricción de fluidos de mantención calculados al 50% de los requerimientos basales según la fórmula de Holliday-Segar asegurando una carga de glucosa suficiente para normoglicemia, preparación de infusiones continuas de drogas en el mínimo volumen de dilución recomendado, uso de marcadores dinámicos de precarga (invasivos o no invasivos) para decidir la administración de bolos de fluidos endovenosos y titulación drogas vasoactivas, uso precoz de diuréticos cuando hipovolemia haya sido descartada, las metas de resucitación alcanzadas y la diuresis sea menor a 0,5 ml/kg/hr, e inicio precoz de alimentación enteral³³.

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

- 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.
- Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(3):257-68.
- Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, et al. Cristaloideos y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva.* 2015;39(5):303-15.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(9):884-90.
- Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. Summary of the British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. *GIFTASUP. Journal of the Intensive Care Society.* 2009;10(1):13-5.

6. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, et al. SFAR/SRLF workgroup. Hemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care*. 2006;10(4):311.
7. Wooldridge G, O'Brien N, Muttalib F, et al. Challenges of implementing the Paediatric Surviving Sepsis Campaign International Guidelines 2020 in resource-limited settings: A real-world view beyond the academia. *Andes pediatri*. 2021;92(6):954-62
8. Cruces P. Sepsis desde la perspectiva de países de medianos y bajos ingresos. *Andes pediatri*. 2021;92(6):829-30
9. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Post-ICU admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: a risk-stratified analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):397-403.
10. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1445-53.
11. Sutawan I, Kanya Wati D, Suparyatha I. Association of fluid overload with mortality in pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock*. 2016;19(1):8-13.
12. Flori HR, Church G, Liu KD, et al. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:854142.
13. Ketharanathan N, McCulloch M, Wilson C, et al. Fluid Overload in a South African Pediatric Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr*. 2014;60(6):428-33.
14. Sankar J, Singh A, Sankar MJ, et al. Pediatric Index of Mortality and PIM2 scores have good calibration in a large cohort of children from a developing country. *Biomed Res Int*. 2014;2014:907871.
15. Butcher BW, Liu KD. Fluid Overload in AKI - Epiphenomenon or Putative Effect on Mortality? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(6):593-8.
16. Arikan A, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatric Care Med*. 2012;13(3):253-8.
17. Sánchez Torres DF, Tlacuilo Morales A, Arias González A. Sobrecarga de fluidos en pacientes hospitalizados en una institución de segundo nivel en México. *Rev CONAMED* 2020;25(3):107-14.
18. Díaz F, Benfield M, Brown L, et al. Fluid overload and outcomes in critically ill children: A single center prospective cohort study. *J Crit Care*. 2017;39:209-13.
19. Lee J, Tan CS, Chia KS. A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes. *Ann Acad Med Singap*. 2009;38(8):714-9.
20. Gandhi J, Sangareddi S, Varadarajan P, et al. Pediatric index of mortality 2 score as an outcome predictor in pediatric Intensive Care Unit in India. *Medicine Indian J Crit Care Med*. 2013;17(5):288-91.
21. Yousefzadeh-Chabok S, Kazemnejad-Leili E, Kouchakinejad-Eramsadati L, et al. Comparing Pediatric Trauma, Glasgow Coma Scale and Injury Severity scores for mortality prediction in traumatic children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016;22(4):328-32.
22. Cicero MX, Cross KP. Predictive Value of Initial Glasgow Coma Scale Score in Pediatric Trauma Patients. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(1):43-8.
23. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's (PALISI) Network, Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Research Network (ARDSNet). Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2883-9.
24. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, et al. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):44-9.
25. Seguin J, Albright B, Vertullo L, et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2591-9.
26. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(2):131-8.
27. Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, et al. Fluid overload and inflammation - a vicious cycle. *Semin Dial*. 2013;26(1):31-5.
28. Li Y, Wang J, Bai Z, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):39-48.
29. Sinitzky L, Walls D, Nadel S, et al. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):205-9.
30. Morrison WE, Arbelaez JJ, Fackler JC, et al. Gender and age effects on outcome after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(2):145-51.
31. Naghib S, Van der Starre C, Gischler S, et al. Mortality in very long-stay pediatric intensive care unit patients and incidence of withdrawal of treatment. *Intensive Care Med*. 2010; 36(1):131-6.
32. Nupen T, Argent A, Morrow B. Characteristics and Outcome of Long-Stay Patients in a Paediatric Intensive Care Unit in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2016;107(1):70-5.
33. Díaz F, Nuñez MJ, Pino P, et al. Implementation of preemptive fluid strategy as a bundle to prevent fluid overload in children with acute respiratory distress syndrome and sepsis *BMC Pediatr*. 2018;18(1):207.
34. Lombel RM, Kommareddi M, Mottes T, et al. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):663-9.

Trayectoria del desarrollo psicomotor según estado nutricional en niños alimentados con lactancia materna

Psychomotor development trajectories according to nutritional status in breastfed children

Margarita Salinas^a, Luisa Schonhaut^{ab}, Sergio Muñoz^{bc}, Gerardo Weisstaub^{cd}

^aInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bClinica alemana, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

^cFacultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

^dUnidad de Nutrición Pública, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 27 de octubre de 2021; Aceptado: 10 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El desarrollo psicomotor en niños alimentados con lactancia materna podría ser mejor que en lactantes no amamantados; por otra parte, se conoce que el sobrepeso aumenta la probabilidad de tener puntuaciones más bajas en pruebas psicomotoras en comparación con eutróficos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En niños eutróficos o con sobrepeso, alimentados con lactancia materna, las trayectorias del estado nutricional y del desarrollo psicomotor son estables y en rangos de normalidad. Conocer las trayectorias del desarrollo permitirá establecer curvas de referencia específicas para cada dominio del desarrollo.

Resumen

Objetivo: Describir trayectorias del desarrollo psicomotor (DSM) y nutricionales en niños alimentados con lactancia materna (LM) y evaluar asociaciones. **Sujetos y Método:** Cohorte prospectiva de lactantes nacidos a término, sin patologías conocidas, alimentados con LM predominante o exclusiva. La ingesta de LM se evaluó con técnica isotópica a los 3 meses. En 6 edades sucesivas se evaluó estado nutricional según índice de masa corporal (IMC) y DSM mediante Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3). Se incluyeron niños con al menos 2 evaluaciones de seguimiento. Se realizó análisis multivariado de las trayectorias por dominio o área del DSM según IMC y LM, controlando por variables bio-socio-demográficas. **Resultados:** Ingresaron 53 niños (60% hombres), 76% eutróficos, 62% alimentados con LM exclusiva. Las trayectorias nutricionales y DSM fueron estables y en rango de normalidad, no hubo lactantes en rango de obesidad. En el análisis multivariado, en el dominio Comunicación, los niños con una trayectoria IMC normal con valores más altos y con LM exclusiva presentaron desarrollo superior ($p = 0,049$ y $p = 0,032$). En el área Resolución de Problemas, tener trayectorias de IMC normal con valores más altos se asoció a mejor trayectoria del desarrollo

Palabras clave:

Desarrollo Infantil;
Índice de Masa Corporal;
Lactancia Materna;
Estado Nutricional

($p = 0,040$). No se encontraron asociaciones significativas en las trayectorias de dominios motrices y nutricionales. **Conclusión:** Las trayectorias nutricionales y del DSM fueron estables y en rangos de normalidad. La LM exclusiva en comparación con la predominante se asoció con mejor trayectoria en Comunicación, mientras que tener valores altos de IMC dentro de la normalidad se asoció con mejor trayectoria en Comunicación y Resolución de Problemas.

Abstract

Objective: To describe psychomotor development (PMD) trajectories and nutrition in children fed with breastfeeding (BF) and to evaluate possible associations. **Subjects and Method:** Prospective cohort of full-term infants, without known pathologies, fed with BF. The intake of BF was evaluated with an isotopic technique at three months. At six successive ages, the nutritional status was evaluated according to the body mass index (BMI) for age and the PMD using the Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3). Children who had at least two follow-up evaluations were included. Multivariate analysis of the trajectories by the PMD domain was performed according to BMI/A and BF, controlled by bio-socio-demographic variables. **Results:** 53 children were included (60% male), 76 % were eutrophic, and 62% and 38% were fed exclusively or predominantly with BF, respectively. The nutritional and PMD trajectories were stable and within the normal range; there were no infants in the obesity range. In the multivariate analysis, the Communication domain was significantly associated with BMI ($p = 0.049$) and BF ($p = 0.032$). Problem Solving domain was associated with BMI ($p = 0.040$). No significant associations were found in the trajectories of motor and socio-individual domains. **Conclusion:** The nutritional trajectories and each PMD domains were stable and within normal ranges. Exclusive BF was associated with a better Communication trajectory, while the BMI was associated with better Communication and Problem-Solving.

Keywords:

Child Development;
Body Mass Index;
Breast Feeding;
Nutritional Status

Introducción

La lactancia materna (LM) es la alimentación ideal para los niños. Por esto organizaciones internacionales la promueven como factor protector de todo el proceso de desarrollo y crecimiento de los seres humanos¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva (LME) hasta el sexto mes de vida debido a que es una de las formas más costo-efectivas de asegurar la salud y la supervivencia de los niños². Los niños amamantados por períodos más prolongados tienen mejor desarrollo de la inmunidad, menor morbilidad, mejor función cognitiva y un desarrollo motor adecuado en la infancia y adolescencia, lo que conduciría a una mejor condición física y menores índices de obesidad comparado con los no amamantados³⁻⁸.

Una mayor duración de la LM se asocia con un óptimo desarrollo psicomotor (DSM)⁹, se ha demostrado que la proporción de niños que lograron hitos psicomotores específicos aumentaba consistentemente con una mayor duración de LM, existiendo un menor riesgo de retraso en el desarrollo en niños amamantados durante más de 6 meses⁵. Otros autores, sin embargo, señalan que los beneficios observables de una LM prolongada, se obtendrían sólo si esta se asocia a conductas de crianza positivas¹⁰.

Respecto a la relación entre el DSM y estado nutricional, se describe una asociación inversa entre el desa-

rollo motriz y obesidad¹¹. En ese sentido, los lactantes con sobrepeso tienen cerca del doble de probabilidad de tener puntuaciones más bajas en pruebas psicomotoras en comparación con eutróficos y lo mismo ocurriría con los lactantes con mayor grasa subcutánea¹². Otros estudios sugieren que en poblaciones sanas, el logro de hitos motores es independiente de las variaciones en el crecimiento físico¹³.

Los estudios que han investigado las trayectorias de desarrollo típicas en la infancia en las diferentes áreas de desarrollo revelan diversidad en los resultados¹⁴⁻¹⁶. Dicha diversidad podría deberse a la evaluación específica de ciertas áreas, características particulares de la muestra y al uso de diferentes instrumentos y metodologías. Conocer la relación entre las trayectorias de desarrollo con el estado nutricional y la ingesta de LM en niños sanos, podría proporcionar información relevante para la vigilancia del crecimiento y desarrollo de los niños y establecer curvas de referencia específicas para cada área o dominio al igual que las realizadas por la OMS con las curvas nutricionales¹⁷.

El objetivo de este estudio fue describir y evaluar posibles asociaciones entre las trayectorias del DSM (considerando las dimensiones de Comunicación, Motricidad Gruesa, Motricidad Fina, Resolución de Problemas y Socio-individual), con las trayectorias nutricionales en lactantes cuya alimentación fue con LM de forma exclusiva o predominante.

Sujetos y Método

Estudio de cohorte prospectiva de lactantes nacidos en el año 2013, de la comuna de Macul, región Metropolitana de Santiago de Chile. La muestra de nuestro estudio se obtuvo de población que se controla en nivel primario del sistema público de salud de nuestro país.

Se realizó un muestreo consecutivo, entre aquellos lactantes que concurren con sus madres al control de niño sano, entre los años 2013 y 2016. La participación de los lactantes y sus madres se concretó luego de un proceso de consentimiento informado.

Participaron lactantes nacidos a término, sin patología conocida, alimentados con LM predominante o exclusiva. Se excluyeron los lactantes con LM no predominante, con medición de ingesta de LM no confiable y los que no cumplieron con al menos 2 evaluaciones de DSM en el periodo de seguimiento. Además, se excluyeron aquellas evaluaciones no confiables por no estar correctamente completadas en los cuestionarios de DSM (figura 1).

Los niños fueron ingresados a los 3 meses de edad, momento en que se realizó la medición de ingesta de LM, mediante la técnica isotópica de dosis de deuterio a la madre y se completó ficha bio-socio-demográfica. Posteriormente fueron citados a las edades de 4, 6, 8, 12, 18 y 30 meses para la evaluación del DSM usando el instrumento Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3)¹⁸ y registro de peso y longitud, para el cálculo de índice de masa corporal (IMC).

Mediciones e Instrumentos

Medición de ingesta de LM mediante técnica isotópica de dosis de deuterio

Esta técnica permite medir objetivamente el volumen de LM y de otros líquidos ingeridos por el lactante, basándose en un modelo de dos compartimentos, a través de la medición de la concentración de deuterio en la saliva de madre e hijo¹⁹. Dado que el deuterio es inocuo y su uso en seres humanos no ha documentado efectos adversos, la utilización de esta metodología se considera la más adecuada, objetiva y precisa para evaluar a la población pediátrica²⁰.

El primer día del estudio (día 0), madre e hijo fueron pesados y se efectuó la recolección de muestras basales de saliva. Luego de eso, la madre ingirió 30 g de agua deuterada pudiendo amamantar a su hijo de forma normal. Posteriormente, se recolectaron 6 muestras de saliva post dosis (2 ml) de la madre y del lactante en días estandarizados^{1,2,3,4,13,14} en un mismo horario^{21,22}.

El enriquecimiento en deuterio de las muestras de saliva se midió con espectrometría de masas de relación isotópica. La ingesta de LM y el aporte hídrico de

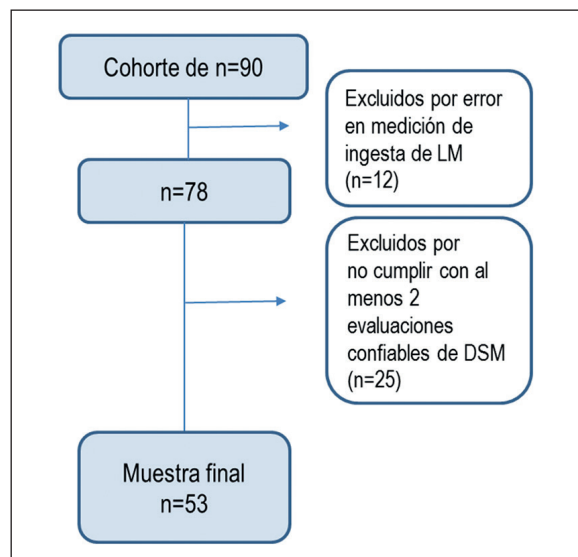


Figura 1. Flujograma de reclutamiento de participantes del estudio. LM=Lactancia materna; DSM = Desarrollo psicomotor.

origen distinto a la leche se calculó ajustando los datos de enriquecimiento en deuterio a modelos de renovación del agua corporal en la madre y el niño.

Se consideró LME cuando el niño ingirió hasta 86,6 ml/día de líquidos distintos a la LM²³ y predominante cuando el volumen de ingesta de LM fue mayor al de otros líquidos ingeridos.

Ages and Stages Questionnaire tercera edición (ASQ-3)¹⁸

Cuestionario de reporte de padres ampliamente utilizado para la evaluación del DSM de niños de 2 meses a 5 años. En Chile fueron validados los cuestionarios de 8, 18 y 30 meses^{24,25}. Para este estudio los puntajes se tradujeron en z scores, tomando como referencia los puntajes de la validación en Estado Unidos, los que han demostrado ser válidos para Chile²⁶.

El cuestionario ASQ-3 fue entregado a los padres en las distintas visitas según el rango de edad correspondiente. ASQ-3 evalúa 5 áreas del desarrollo (Comunicación, Motricidad Gruesa, Motricidad Fina, Resolución de Problemas, y Socio-individual) con 6 preguntas en cada dominio. Si el niño presenta la conducta, tiene 10 puntos, si ocasionalmente la realiza, 5 puntos y si aún no la presenta, 0 puntos, de modo que el puntaje máximo del área evaluada 60 puntos.

Evaluación nutricional mediante índice de masa corporal (IMC)

El peso de los lactantes fue evaluado con el lactante desnudo en una balanza pediátrica marca SECA y se midió su longitud en decúbito supino utilizando un infantómetro de la misma marca. Para la interpreta-

ción de los datos antropométricos se consideró el indicador de IMC para la edad (IMC/E) con el software ANTHRO. Se analizó como variable continua con z scores¹⁷.

Variables bio-socio-demográficas

Se aplicó una encuesta aplicada a las madres al inicio del estudio, consignando el sexo, tipo de parto, hermanos, edad, años de estudio y ocupación de la madre.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del INTA de la Universidad de Chile.

Análisis estadísticos

El presente es un estudio exploratorio en que se incluyó la totalidad de la muestra reclutada.

Se realizó un análisis descriptivo exploratorio de todas las variables incluidas, que incluyó medidas de resumen para variables cuantitativas, distribuciones de frecuencias para variables cualitativas.

Para el análisis de las trayectorias, los puntajes fueron llevados a puntajes Z. Para el IMC se utilizaron

los valores de referencia de las curvas nutricionales de IMC a través del software ANTHRO¹⁷, mientras que para los puntajes de desarrollo se tomó como referencia los puntajes de la validación del ASQ-3 en el estudio original¹⁸. El DSM y el IMC se analizaron mediante gráficas de trayectoria considerando el z score obtenido a los 4, 6, 8, 12, 18 y 30 meses.

Las trayectorias de DSM, según IMC y LM fueron controladas por factores bio-socio-demográficos en un modelo multivariado. La lactancia materna fue analizada como variables categórica (LM exclusiva versus predominante), mientras que el IMC fue analizado como variable continua. Las diferencias entre las trayectorias de desarrollo e IMC fueron analizadas mediante ANOVA de una vía y test de Bonferroni.

Se consideró diferencia estadística con $p < 0,05$. Se utilizó Software STATA 15.0

Resultados

Participaron 90 lactantes y sus madres. Se excluyeron $n = 12$ por error en los resultados de medición de ingesta de LM y $n = 25$ por no cumplir con al menos 2 evaluaciones confiables del desarrollo, quedando una muestra de 53 niños (figura 1). Al comparar las características generales de los lactantes incluidos y excluidos se observó que mostraban características similares en distribución según sexo, peso, longitud e IMC (tabla 1).

Del total de niños incluidos, 60% eran hombres. La mayoría de los lactantes nació por parto vaginal (64%). A la edad de 3 meses, es decir, al ingreso del estudio, la totalidad de los niños recibía LM predominante y de ellos, el 62% eran alimentados con LME y 76% se encontraba eutrófico. Ningún niño se mantuvo en rango de obesidad a lo largo del estudio.

En relación a las características de las madres, el 28% eran menores de 20 años y el 62% tenía 14 años de educación (tabla 2). La media de ingesta de LM de la muestra en estudio fue de $850,16 \pm 218,7$ ml y $125,84 \pm 218,5$ ml de otros líquidos.

En el análisis de trayectorias de DSM e IMC se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las evaluaciones de desarrollo del área de Comunicación entre los meses 4 y 6 ($p = 0,035$), 6 y 30 ($p = 0,020$), 8 y 30 ($p = 0,036$) y en el dominio de Resolución de Problemas en el mes 4 y 6 ($p = 0,043$). A pesar de las diferencias, las trayectorias de desarrollo de todas las áreas, al igual que el IMC, se mantuvieron estables y en rango de normalidad a lo largo del seguimiento (figura 2 a, b, c, d, e y f).

El análisis multivariado de las trayectorias de cada una de las áreas del desarrollo según IMC y LM (exclusiva o predominante), controlado por sexo, número

Tabla 1. Sujetos incluidos y excluidos al inicio del estudio a los 3 meses de vida*

	Incluidos n = 53	Excluidos **n = 37	Valor p
Sexo femenino	39,6%	39,4%	NS
Peso(kg) al ingreso (M/DS)	6,46 ± 0,67	6,45 ± 0,72	NS
Longitud (cm) al ingreso (M/DS)	60,37 ± 2,01	60,05 ± 2,29	NS
Z score de IMC al ingreso (M/DS)	0,54 ± 0,89	0,81 ± 0,84	NS
Edad de las madres	27,13 ± 6,37	29,5 ± 6,31	NS

*n = 37 excluidos (12 por medición incorrecta de ingesta de leche y 25 por no presentar al menos 2 evaluaciones de desarrollo al inicio y al año de seguimiento). M: media; DS: desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 2. Variables bio-socio-demográficas de la muestra de estudio

	n	%
<i>Datos del lactante</i>		
Femenino	21	39,6
Parto vaginal	34	64,15
Eutrófico al ingreso al estudio	40	75,5
Lactancia materna exclusiva	33	62,26
Sin hermanos	33	62,26
<i>Datos de la madre</i>		
Edad ≤ 20 años	15	28,30
Educación ≤ 14 años	33	62,26
Ocupación: Dueña de casa	48	90,57

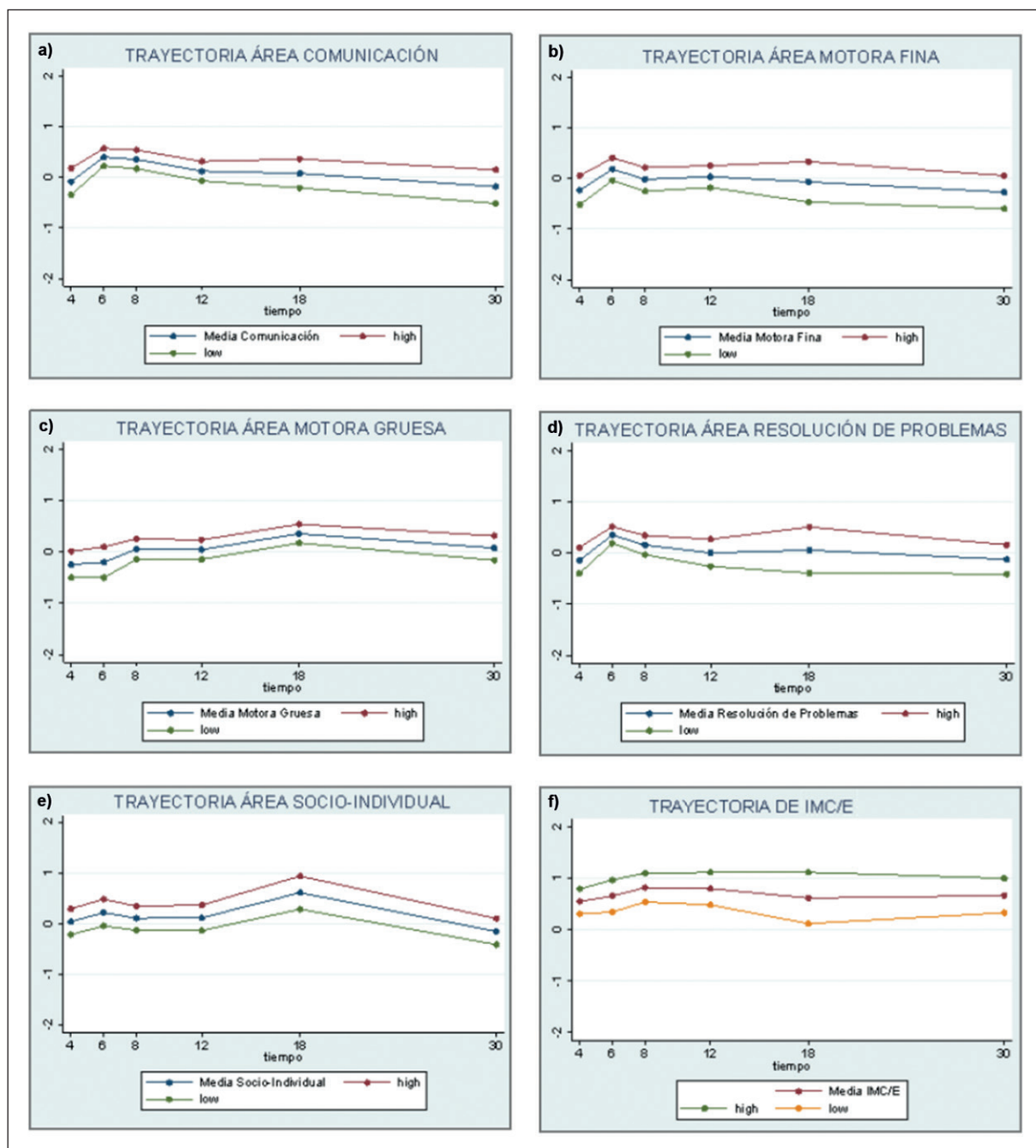


Figura 2. Trayectorias de desarrollo en todas las áreas (a) Comunicación; (b) Motora Fina; (c) Motora Gruesa; (d) Resolución de problemas (e) Socio-Individual y (f) Índice de masa corporal en relación a la edad (IMC/E).

de hermanos, tipo de parto/nacimiento, edad y nivel educacional de la madre, mostró que para el dominio de Comunicación fueron estadísticamente significativas la variable IMC ($p = 0,049$ coef = 0,65), donde se observó que los niños con trayectoria IMC normal, pero con valores más altos, presentaban en promedio, un mayor nivel de desarrollo de las habilidades comunicativas. Respecto a la variable LM ($p = 0,032$ coef = -0,82) los niños con lactancia no exclusiva mos-

traron en promedio un desarrollo más bajo en este tipo de habilidades que los niños con LME.

Para el área de Resolución de Problemas fue significativa la variable IMC ($p = 0,040$ coef = 0,98), observando que los niños con trayectoria de IMC normal con valores altos, presentaban un nivel de desarrollo más alto en Resolución de Problemas. Es importante destacar que los niños con LM predominante y LME presentaron trayectorias de desarrollo dentro de los

Tabla 3. Análisis de los factores asociados a las trayectorias de desarrollo. Modelo multivariado para índice de masa corporal para la edad (IMC/E) y lactancia materna.

	Comunicación	Motricidad fina	Motricidad gruesa	Socio-Individual	Resolución de problemas
Mayor trayectoria de IMC	0,65 (0,001 a 1,31)*	NS	NS	NS	0,98 (0,04 a 1,92)*
Lactancia no exclusiva (comparado con exclusiva)	-0,82 (-1.5 a -0, 06)*	NS	NS	NS	NS

Coefficiente e Intervalos de Confianza 95%. Variables de control: sexo, número de hermanos, tipo de parto, características de la madre (edad, nivel educacional). *p < 0,05. IMC: Índice de masa corporal.

rangos de normalidad, ocurriendo lo mismo con el IMC.

En las trayectorias de los dominios Motricidad Fina, Motricidad Gruesa, Socio-individual y en IMC, no se encontraron diferencias significativas de acuerdo al análisis de las variables estudiadas (tabla 3).

Discusión

En nuestra muestra de lactantes alimentados con LM exclusiva o predominante a la edad de 3 meses, las trayectorias del DSM e IMC fueron estables y en rangos de normalidad durante todo el periodo de seguimiento del estudio. Se planteó que factores biológicos como el estado nutricional y la LM podrían determinar trayectorias de desarrollo diferentes, lo que se pudo demostrar para algunos dominios relacionados con el desarrollo cognitivo, como es la Comunicación y Resolución de Problemas, pero no así para las áreas motoras.

Los dominios de Comunicación y Resolución de Problemas presentaron mayor heterogeneidad, con diferencias estadísticas entre las medias de algunas evaluaciones. Valla y cols. describió que la mayoría de los lactantes trayectorias de desarrollo medidas con ASQ normativas, generalmente positivas y estables en un seguimiento desde los 4 a los 24 meses de edad. Sin embargo, para la Comunicación y Motricidad Gruesa, se encontró más heterogeneidad¹⁴. En contraste, estudios señalan que existe una variabilidad importante en los patrones de desarrollo de los niños, especialmente en las áreas motricidad fina/gruesa y comunicación, lo que podría asociarse a variables de tipo familiar, socio-demográfico y socioeconómico, además de variables biológicas como es la prematuridad^{14,27,28}.

La trayectoria de IMC con valores altos dentro de la normalidad se asoció a puntajes de desarrollo superiores en los dominios de Comunicación y Resolución de Problemas, sin encontrar relación con las áreas de Motricidad Fina y Gruesa. En relación a este aspecto, la literatura ha reportado resultados discrepantes. Nervik

y cols. plantearon una relación inversa entre el IMC y el desarrollo motor grueso en niños de entre 3 y 5 años de edad²⁹. En una investigación transversal en 28 niños de 6 a 24 meses, Camargos y cols. evidenciaron una asociación inversa significativa entre IMC y nivel de desarrollo en las áreas motoras y cognitivas¹¹. En la misma línea, un estudio de Amouian y cols. mostró en 90 niños preescolares, un desarrollo inferior en el grupo de obesos y sobrepeso en comparación con eutróficos según test de Denver y ASQ³⁰. Estudios longitudinales también han encontrado niveles de desarrollo motor menores en lactantes obesos comparados con los eutróficos, como mostró Slining y cols. a través del seguimiento a 217 lactantes desde los 3 a los 18 meses¹². Estas diferencias podrían explicarse, en parte, por los distintos diseños e instrumentos utilizados, así como las características de la muestra, como la edad, realidad biológica/social y probablemente el efecto protector de la alta ingesta de LM^{9,11,12,30}.

Al comparar por tipo de lactancia, se pudo observar que los niños que recibían LME a los 3 meses, presentaban un nivel de desarrollo de Comunicación superior a los niños con lactancia predominante. Los resultados concuerdan con el robusto conocimiento que existe sobre el vínculo entre LM y desarrollo cognitivo futuro como, por ejemplo, mejor retención de la memoria y mayores habilidades en el lenguaje, además estaría asociado con mejores resultados en el desarrollo general^{5,31,32}.

En una cohorte de 13 mil diadas, Kramer y cols. reportaron que aquellos niños que mantuvieron LME prolongada obtuvieron puntuaciones de inteligencia más altas a los 6 y 16 años^{33,34}. Estudios que analizan la LME durante el primer año de vida describen una asociación positiva con el desarrollo del lenguaje temprano y habilidades motoras a los 4 y 14 meses^{35,36}.

Entre las limitaciones de estudio destaca su carácter exploratorio, en una muestra pequeña y homogénea en cuanto al alto consumo de lactancia materna y el estado nutricional, por lo que es probable que no se hayan encontrado otras asociaciones significativas.

Hubo una pérdida de 41% de la cohorte inicial, a pesar que no se demostraran diferencias significativas entre los lactantes incluidos y los excluidos del estudio (tabla 1). Por otro lado, la LM fue medida solamente a los 3 meses y no se conoce su continuidad en los siguientes 2 años.

Entre las fortalezas del estudio destaca su diseño longitudinal y la utilización del método considerado como el patrón de referencia para la medición de ingesta de LM³⁷. Por otro lado, se aplicó ASQ-3, un método de screening validado internacionalmente, que ha demostrado ser confiable para la evaluación y monitorización del desarrollo en niños^{24,38}. Además, por su bajo costo y accesibilidad, es factible de aplicar en evaluaciones sucesivas y permite comparar los resultados con experiencias internacionales^{9,14,39,40}.

Podemos concluir que en los niños alimentados con LM exclusiva o predominante, las trayectorias de IMC y de los dominios del desarrollo fueron estables y en rangos de normalidad a lo largo del seguimiento. Aun así, en el área de Comunicación, los niños con LME presentaron un nivel de desarrollo superior a los niños con LM predominante. Una trayectoria de IMC con valores altos dentro de la normalidad se asoció a niveles de desarrollo superiores en Comunicación y Resolución de Problemas, sin encontrarse diferencias en las áreas motoras.

Parece importante ampliar este análisis en estudios longitudinales a más largo plazo. Conocer el patrón normativo de las trayectorias del desarrollo de los niños es de gran relevancia para el establecimiento de po-

líticas públicas que promuevan la vigilancia de la salud infantil.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

El estudio fue financiado con fondos otorgados por la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) dependiente de Naciones Unidas y con fondos propios.

Referencias

- Sriraman NK. Promote Breastfeeding in the Outpatient Setting: It's Easy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(12):311-7.
- Organización Mundial de la Salud, Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño, OMS, Ginebra 2003. [Accedido 10.04.21] disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42695/9243562215.pdf;jsessionid=F88B068823CE2BE4ED28413FCA18CC59?sequence=1>
- Oddy W, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2010;21:47-59.
- Victoria C, Bahl R, Barros A, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
- Chiu W-C, Liao H-F, Chang P-J, et al. Duration of breast feeding and risk of developmental delay in Taiwanese children: a nationwide birth cohort study. *Paediatr and Perinat Epidemiol*. 2011;25:519-27.
- Oddy W, Kendall G. et al. Breast feeding and cognitive development in childhood: A prospective birth cohort study. *Paediatr and Perinat Epidemiol*. 2003;17:81-90.
- Grace T, Oddy W, Bulsara M, et al. Breastfeeding and motor development: A longitudinal cohort study. *Hum Mov Sci*. 2017;51:9-16.
- Wang L, Collins C, Ratliff M, et al. Breastfeeding Reduces Childhood Obesity Risks. *Child Obes*. 2017;13(3):197-204.
- Bernard J, De Agostini M, Forhan A. et al. Breastfeeding Duration and Cognitive Development at 2 and 3 Years of Age in the EDEN Mother-Child Cohort. *J pediatr* 2013;163(1):36-42.
- Stelmach I, Kwarta P, Jerzy ska J. et al. Duration of breastfeeding and psychomotor development in 1-year-old children polish mother and child cohort study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019;32(2):175-84.
- Camargos A, Mendonça VA, Andrade CA de, et al. Overweight and obese infants present lower cognitive and motor development scores than normal-weight peers. *Res Dev Disabil*. 2016;59:410-6.
- Slining M, Adair L, Davis B, et al. Infant Overweight Is Associated with Delayed Motor Development. *J Pediatr*. 2010;157(1):20-5.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Relationship between physical growth and motor development in the WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:96-101.
- Valla L, Birkeland M, Hofoss D, et al. Developmental Pathways in Infants from 4 to 24 Months. *Child Care Health Dev*. 2017;43(4):546-55.
- Bornstein M, Putnick D. Stability of language in childhood: a multiage, multidomain, multimeasure, and multisource study. *Dev Psychol*. 2012;48,477-91.

16. Wang M, Lekhal R, Aaro L, et al. The developmental relationship between language and motor performance from 3 to 5 years of age: a prospective longitudinal population study. *BMC Psychol.* 2014;2:34.
17. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
18. Squires J, Bricker D. *Ages and Stages Questionnaires User's Guide*. Third edit. Baltimore, USA: PAUL H. Brookes Publishing Co 2009.
19. International Atomic Energy Agency (IAEA). *Stable Isotope Technique to Assess Intake of Human Milk in Breastfed Infants*. Human Health Series 7. 2010a Disponible en: http://www-ub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1429s_web.pdf. (Fecha de acceso: 29 de marzo de 2019).
20. Bodamer O, Halliday D. Uses of stable isotopes in clinical diagnosis and research in the paediatric population. *Arch Dis Child.* 2001;84:444-8.
21. Viduerios S, Napolí C, Possidoni C, et al. Dilución isotópica con deuterio para determinar ingesta de leche humana y composición corporal materna. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2017; 51(2): 249-56.
22. Jones P, Leatherdale S. Stable isotopes in clinical research: Safety reaffirmed. *Clin Sci.* 1991;80:277-80.
23. Zheng L, Aly D, Slater C, et al. Development of a nonlinear hierarchical model to describe the disposition of deuterium in mother-infant pairs to assess exclusive breastfeeding practice. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2019;46(1):1-13.
24. Armijo I, Schonhaut, L, Cordero, M. Validation of the Chilean version of the Ages and Stages questionnaire (ASQ-CL) in community health settings. *Early Hum Dev.* 2015; 91(12):671-6.
25. Schonhaut L, Armijo I, Schönstedt M, et al. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5): e1468-74.
26. Schonhaut L, Armijo I. Aplicabilidad del Ages & Stages Questionnaires para el tamizaje del desarrollo psicomotor. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(1):12-21.
27. Darrah J, Hodge M, Magill-Evans J, et al. Stability of serial assessments of motor and communication abilities in typically developing infants - implications for screening. *Early Hum Dev.* 2003;72:97-110.
28. Halpern R, Giugliani E, Victora C, et al. Factores de riesgo para sospeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotro aos 12 meses de vida. *J Pediatr. (Rio J)* 2000;76(6):421-8.
29. Nervik D, Martin K, Rundquist P, et al. The Relationship Between Body Mass Index and Gross Motor Development in Children Aged 3 to 5 Years. *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(2):144-8.
30. Amouian S, Abbasi Shaye Z, Mohammadian S, et al. Assessment of the Relationship between Body Mass Index and Gross Motor Development in Children. *Iran J Child Neurol.* 2017;11(3):7-14.
31. Mortensen E, Michaelsen K, Sanders S, et al. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA.* 2002;287:2365-71.
32. Dee DL, Li R, Lee LC, et al. Associations between breastfeeding practices and young children's language and motor skill development. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl 1:S92-8.
33. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development—new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:578-84.
34. Yang S, Martin RM, Oken E, et al. Breastfeeding during infancy and neurocognitive function in adolescence: 16-year follow-up of the PROBIT cluster-randomized trial. *PLoS Med.* 2018;15:e1002554.
35. Sacker A, Quigley M, Kelly Y. Breastfeeding and Developmental Delay: Findings from the Millennium Cohort Study. *Pediatrics.* 2006;118:3:682-9.
36. Guxens M, Mendez MA, Molto-Puigmartí C, et al. Breastfeeding, long-chain polyunsaturated fatty acids in colostrum, and infant mental development. *Pediatrics.* 2011;128:E880-9.
37. Mena P, Milad M. Variaciones en la composición nutricional de la leche materna. Algunos aspectos de importancia clínica. *Rev. Chil. Pediatr.* 1998;69(3):116-21.
38. Schonhaut L, Martínez-Nadal S, Armijo I, et al. Reliability and agreement of ages and stages questionnaires®: Results in late preterm and term-born infants at 24 and 48 months. *Early Hum Dev.* 2019;128:55-61.
39. Peyre H, Albaret JM, Bernard JY, et al; EDEN Mother-Child Cohort Study. Developmental trajectories of motor skills during the preschool period. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(11):1461-74.
40. Hornman J, de Winter AF, Kerstjens JM, et al. Stability of Developmental Problems after School Entry of Moderately-Late Preterm and Early Preterm-Born Children. *J Pediatr.* 2017;187:73-9.

Predictores de obstrucción alta de vías respiratorias posterior a la extubación en niños graves

Predictors of upper airway obstruction following extubation in critically ill children

Julia Inés Simonassi^a, María Tatiana Canzobre^a

^aServicio de Kinesiología. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 26 de noviembre de 2021; Aceptado: 9 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La obstrucción de las vías respiratorias posterior a la extubación es la complicación más frecuente en la población pediátrica, siendo la causa más común de fracaso de la extubación. A pesar de esto la evidencia en relación con los factores de riesgo o a las estrategias de prevención es poco robusta.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En una cohorte de 260 pacientes graves, 25% presentaron obstrucción alta de las vías respiratorias posterior a la extubación. Ser lactante y la duración de la AVM menor o igual a 3 días fueron factores de riesgo para presentar esta complicación.

Resumen

La obstrucción alta de vías respiratorias postextubación en pediatría es una complicación potencialmente grave que puede provocar, entre otras cosas, el fracaso de la extubación. **Objetivo:** Describir la incidencia y factores de riesgo de obstrucción alta postextubación en niños graves. **Pacientes y Método:** Estudio observacional descriptivo prospectivo que se llevó a cabo en una terapia intensiva polivalente de Argentina en un período de dos años. Se incluyeron pacientes menores de 18 años, con asistencia ventilatoria mecánica (AVM) por más de 24 horas, a través de un tubo endotraqueal (TET) y con al menos una extubación programada. **Resultados:** De 260 pacientes, 65 (25%) desarrollaron obstrucción alta postextubación. El 56,9% fueron de sexo femenino, mediana de edad de 14 meses y peso de 10 kilos. El PIM3 fue de 2,8 y el motivo de ingreso más frecuente fue por infección respiratoria aguda baja en 38 (43,1%) pacientes, entre los cuales 36 (55,4%) tenían al menos una condición crónica compleja. Veintisiete (41,5%) fracasaron la extubación y 5 (7,7%) de estos requirieron traqueostomía. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar la relación entre diferentes variables con la variable dependiente. Resultaron factores de riesgo independientes de obstrucción alta postextubación la edad ≤ 24 meses y la duración de AVM ≤ 3 días. **Conclusión:** La obstrucción alta de vías respiratorias postextubación es una complicación frecuente en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Encontramos que los lactantes y la duración de ventilación mecánica menor o igual a 3 días son factores de riesgo independientes para su presentación.

Palabras clave:

Obstrucción de la Vía Aérea;
Extubación;
Estridor;
Ventilación Artificial;
Unidad de Cuidados Intensivos

Abstract

Upper airway obstruction after extubation is a serious complication that can lead to extubation failure and other unfavorable outcomes in children. **Objective:** to describe the incidence and risk factors associated with post-extubation upper airway obstruction in critically ill children. **Patients and Method:** A prospective descriptive observational study was carried out in a pediatric intensive care unit in Argentina over two years. Patients older than 1 month and younger than 18 years, receiving mechanical ventilatory support (MV) for more than 24 hours through an endotracheal tube (ETT) and with at least one programmed extubation were included. **Results:** Of 260 patients, 65 (25%) developed post-extubation upper obstruction. Of them, 37 were females (56.9%), with a median age of 14 months and 10 kg weight. The PIM3 score was 2.8 and the most frequent reason for admission was acute lower respiratory infection in 38 (43.1%) patients, among whom 36 (55.4%) had at least one complex chronic condition. Twenty-seven (41.5%) failed extubation and 5 (7.7%) required tracheostomy. A multiple logistic regression analysis was performed to determine the relationship between different variables with the dependent variable. Independent risk factors explaining post-extubation upper obstruction were age \leq 24 months and MV support for \leq 3 days. **Conclusion:** Post-extubation upper airway obstruction is frequent in the pediatric intensive care unit. We found that infants and mechanical ventilation duration less than or equal to 3 days are independent risk factors for its presentation.

Keywords:

Airway Obstruction;
Artificial Respiration;
Extubation;
Intensive Care Unit;
Stridor

Introducción

La obstrucción alta de las vías respiratorias post extubación (OAPE) es una complicación frecuente en pediatría y potencialmente grave que puede provocar, entre otras cosas, el fracaso de la extubación^{1,2}. En general la OAPE se manifiesta clínicamente con esfuerzo inspiratorio, presencia de retracción muscular y estridor que puede aparecer de forma aguda o gradual en las primeras horas posteriores a la extubación³. Este cuadro clínico en general se debe a la reducción de la luz de la vía aérea extra torácica, que provoca aumento de la resistencia al flujo aéreo inspiratorio y genera un incremento del trabajo respiratorio que según su gravedad puede inducir una falla respiratoria con la consecuente reintubación^{4,5}.

La mayoría de los estudios que mencionan la OAPE están relacionados al fracaso de extubación y a las complicaciones asociadas a la misma. Las investigaciones que se centran en los factores de riesgo y evolución dentro de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de la OAPE son escasos⁶⁻⁹.

La prevalencia de OAPE descrita en las UCIP varía entre el 15-41%. Los métodos descritos para su diagnóstico son muchos. Los métodos más objetivos para evaluar el trabajo respiratorio son la pletismografía de inductancia respiratoria (RIP) calibrada y la manometría esofágica, utilizados en centros donde se realiza investigación clínica y cuentan con recursos de monitoreo avanzado. Sin embargo, el método más utilizado es la evaluación clínica. Como sabemos, uno de los problemas de esta es la subjetividad por parte del profesional de salud para detectar el estridor, su grave-

dad y diferenciar la enfermedad supraglótica de la subglótica, pero su fortaleza es que siempre se encuentra disponible y no se necesitan elementos adicionales de monitoreo^{2,6,10-14}.

La evolución de la OAPE es un fenómeno poco estudiado y variable que en líneas generales evoluciona de forma benigna requiriendo sólo mínimas intervenciones farmacológicas como esteroides, adrenalina nebulizada o corticoides inhalados^{12,15-18}. En los casos más severos se suele utilizar soporte ventilatorio no invasivo con el objetivo estabilizar la vía aérea alta a través del uso de presión positiva. De esta manera, se mantiene la presión intraluminal de la vía aérea superior por encima de la presión crítica de cierre evitando su colapso y al mismo tiempo se le proporciona asistencia a los músculos respiratorios fatigados¹⁹⁻²². Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia que el soporte ventilatorio no invasivo evite la reintubación por obstrucción alta de vías respiratorias. El fracaso de extubación por obstrucción alta es el motivo más frecuente de falla de extubación en las UCIP, aumentando los días de analgesia, de internación, de asistencia ventilatoria mecánica (AVM), de requerimiento de traqueostomía y mortalidad^{7,23,24}.

El objetivo primario de este estudio es identificar los factores de riesgo para obstrucción alta post extubación y su prevalencia; y secundariamente describir la población que la desarrolla.

Pacientes y Método

Estudio observacional descriptivo prospectivo unicéntrico, realizado en el Hospital Nacional de Pediatría

Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, entre el 1° de enero del 2016 y el 31 de diciembre del 2017. Este hospital es un centro de Alta Complejidad pediátrico que cuenta con 534 camas y todas las especialidades pediátricas. De estas, 132 son de terapia intensiva. La UCIP polivalente cuenta con 17 camas con un ingreso anual aproximado de 500 pacientes.

Se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 1 mes y menores de 18 años, con AVM por más de 24 horas, a través de un tubo endotraqueal (TET) y que se extubaron al menos una vez de manera programada. Se excluyeron únicamente las extubaciones no planificadas. Se eliminaron aquellos pacientes en los que no se obtuvieron los datos relacionados con OAPE.-

Para la recolección de datos se diseñó una base de datos electrónica en donde se registraron las siguientes variables agrupadas en 3 categorías:

1. Demográficas

Edad (meses); género; peso (kg); índice de mortalidad pediátrico (PIM 3, del inglés *Pediatric index of mortality 3*)²⁵; mortalidad; días de internación; diagnóstico al ingreso: trauma (lesión o injuria traumática en cualquier zona del cuerpo que por su gravedad requiera ingreso a UCIP: Politrauma, trauma de cráneo, herida por arma de fuego, casi ahogamiento, envenenamiento, quemadura, electrocución); IRAB (insuficiencia respiratoria aguda baja) en el niño sano sin condición crónica compleja (CCC): bronquiolitis, neumonía; IRAB con CCC, postquirúrgico, neuroquirúrgico, inmunocomprometido, infección no respiratoria, evento neurológico agudo, enfermedad neuromuscular, otros); CCC (respiratorio, neurológico, oncológico, cardiológico, otros)²⁶; lesión neurológica al momento de la extubación: evaluable a partir de una dinámica anormal de los mecanismos de protección de la vía aérea no relacionados con sedantes²⁷.

2. Vía aérea y AVM

TET con balón o sin balón; tamaño de TET según la fórmula de Cole (edad en años/4 + 4) para TET sin balón y Cole modificada para TET con balón (edad en años/4 + 3,5); días de TET; registro de requerimiento de traqueostomía (TQT); motivo de TQT; Desvinculación: El proceso de destete es estandarizado, consiste en el descenso progresivo del soporte ventilación junto con la realización de una prueba de ventilación espontánea diaria de 30 minutos en tubo en T. Si el paciente supera la prueba, se procede con la extubación. OAPE: presencia de estridor post extubación, con reclutamiento de músculos accesorios que requiera de algún tipo de intervención sea esta farmacológica, soporte ventilatorio no invasivo o in-

vasivo atribuible a este evento obstructivo^{16,28,29}. La evaluación clínica se realizó de forma conjunta entre el médico intensivista y el fisioterapeuta a cargo de la extubación; días de AVM; prueba de ventilación espontánea; ventilación en decúbito prono; síndrome de distrés respiratorio agudo del paciente pediátrico (PARDS, del inglés *Pediatric acute respiratory distress syndrome*)³⁰; fracaso de extubación; motivo de fracaso (obstrucción alta, alteraciones del centro respiratorio, fatiga muscular, falta de mecanismos de protección de la vía aérea, otros).

3. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) post extubación

Se implementó de forma binivelada y sincronizada dentro de las primeras 2 horas postextubación con equipos de categoría intermedia (los modelos utilizados fueron el: Trilogy 202® de Philips Respironics, Eindhoven, Países Bajos, Estados Unidos y el Carina® de Dräger, Lübeck, Alemania); tipo de interfaz (cánula, almohadillas nasales, máscara nasal, máscara oronasal, facial); éxito/fracaso de VMNI; tipo de fracaso (inicial: 0-2 horas, precoz: 2-12 horas, tardío: más de 12 horas)³¹; motivo de fracaso de la VMNI (hipoxemia, hipercapnia, dificultad respiratoria, disminución del sensorio, no protege la vía aérea, obstrucción alta, otros).

En el *material suplementario* se haya la figura suplementaria (disponible en versión *online*) donde se describen las definiciones operativas de las variables registradas.

Análisis Estadístico

Las variables se reportaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico 25-75 (RIQ) según corresponda a su distribución. Las variables categóricas se reportaron como número de presentación y porcentaje. Para determinar la distribución de la muestra se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis de regresión logística univariado para determinar la relación entre diferentes variables con la variable dependiente "obstrucción alta post extubación". Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba t de student o U de Mann Whitney, según correspondiera. Para comparar las variables categóricas se utilizó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Luego se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar la relación entre diferentes variables con la variable dependiente. Se utilizó el método de eliminación por pasos. Para controlar potenciales factores de confusión, se incluyeron en el análisis aquellas variables con una posible asociación ($p < 0,10$) en el análisis univariado. Como medida de asociación se reportaron los Odds Ratio ajustados (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. La bondad de ajuste y la precisión de los

modelos se analizaron mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva (ROC). Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el software IBM SPSS® Macintosh, versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Para controlar la calidad, los datos perdidos relacionados con la variable OAPE tuvieron que ser descartados, siendo estos menores al 10%. No parecería existir un patrón consistente de pérdida de datos en los registros de los pacientes, lo que limita el sesgo potencial relacionado a los mismos.

Durante todo el proceso se garantizó la confidencialidad de los datos y la preservación de la identidad de los pacientes a través de la codificación numérica de los mismos.

La realización de este estudio fue aprobado por el Comité Hospitalario de Ética del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron a la UCIP 964 pacientes, de los cuales 364 recibieron AVM y 260 fueron incluidos en el estudio. Las causas de exclusión y flujo de pacientes se observan en la figura 1. La mediana de edad fue 19,5 meses, 143 (55%) pacientes tenían menos de 2 años. La mediana de peso fue de 11,7 kg y el diagnóstico más frecuente fue la IRAB en pacientes con CCC en 54 (20,8%) casos (tabla 1). El

rango de medida de TET utilizado fue el de 4-4,5 mm (tabla 2). Cincuenta y cuatro (20,8%) pacientes fallaron a la extubación.

Setenta y cinco pacientes desarrollaron OAPE, 37 (56,9%) mujeres, con una mediana de edad de 4 (2-14) meses y 10 (6-12) kilos. El PIM3 fue de 2,8% y el motivo de ingreso más frecuente fue por IRAB en 38 (43,1%) pacientes entre los cuales 36 (55,4%) tenían al menos una CCC (tabla 1). De los pacientes que desarrollaron OAPE, 27 (41,5%) fracasaron la extubación. Cinco de ellos (7,7%) requirieron traqueostomía por trastornos en la vía aérea (4 por estenosis subglótica y uno por parálisis cordal) Tabla suplementaria (disponible en versión *online*). De los 38 (58,5%) pacientes con OAPE que no fracasaron la extubación, 13 (20%) requirieron soporte ventilatorio no invasivo con una mediana de 2 días de uso.

En la tabla 1 se observa el análisis bivariado de OAPE según las variables analizadas. En la tabla 3 se presenta el resultado del análisis multivariado de regresión logística, el cual se controló por las siguientes variables: Edad ≤ 24 meses, Peso corporal ≤ 12 kg, Vt/PP ≤ 10 ml/kg, Diámetro interno TET $\leq 4,5$ mm, Vía Aérea con Balón y duración de AVM ≤ 3 días. En nuestra población la edad ≤ 24 meses [OR 4,2 (IC95% 2,1 a 8,1); $p < 0,001$] y duración de AVM ≤ 3 días [OR 2,1 (IC95% 1,1 a 4,0); $p < 0,029$] resultaron factores de riesgo independientes de OAPE. El área bajo la curva del modelo fue 0,68 [IC al 95% = 0,61-0,75] que indica baja capacidad predictiva.

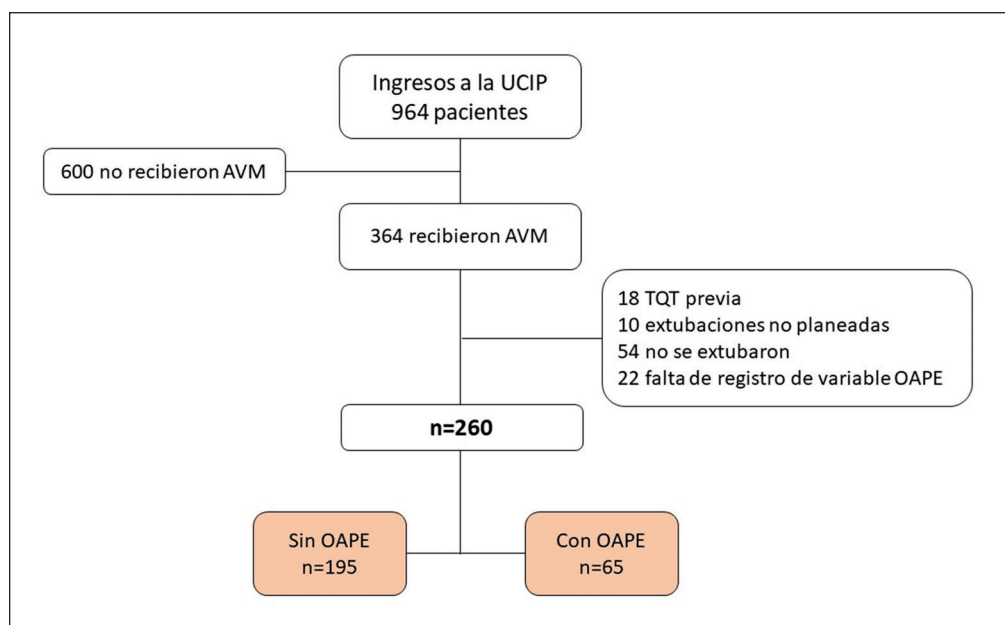


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio. UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos AVM: asistencia ventilatoria mecánica TQT: traqueostomía OAPE: obstrucción alta post extubación.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas, de la cohorte y de los casos, según presencia de obstrucción alta post extubación

	Todos (n = 260)	No OAPE (n = 195)	OAPE (n = 65)	Valor p
Género femenino, n (%)	159 (61,2)	122 (62,6)	37 (56,9)	0,42
Edad, mediana (RIQ), meses	19,5 (7-99,7)	28 (9-119)	4 (2-14)	0,001
Peso, mediana (RIQ), kilogramos	11,7 (7-24)	12 (7-30)	10 (6,15-12)	0,001
PIM 3, mediana (RIQ)	2,8 (0,8-5,3)	2,8 (0,8-5,8)	2,8 (0,7-3,9)	0,16
Mortalidad, n (%)	4 (1,53)	4 (2,05)	0	0,25
Días en UCIP, mediana (RIQ)	13 (9-19)	13 (9-18)	13 (9-21,5)	0,93
Diagnóstico, n (%)				N/A
- Trauma	11 (4,2)	7 (3,6)	4 (6,2)	0,47
- IRAB (sin CCC)	46 (17,7)	31 (15,9)	15 (23,1)	0,19
- Postquirúrgico	40 (15,4)	27 (13,8)	13 (20)	0,23
- Neuroquirúrgico	25 (9,6)	18 (9,2)	7 (10,8)	0,72
- Inmunocomprometidos	5 (1,9)	5 (2,6)	0 (0)	0,34
- IRAB (con CCC)	54 (20,8)	41 (21)	13 (20)	0,86
- Infección no respiratoria	20 (7,7)	16 (8,2)	4 (6,2)	0,59
- Evento neurológico agudo	26 (10)	20 (10,3)	6 (9,2)	0,81
- Neuromusculares	9 (3,5)	7 (3,6)	2 (3,1)	1,0
- Otros	24 (9,2)	23 (11,8)	1 (1,5)	0,013
CCC, n (%)	160 (61,5)	124 (63,6)	36 (55,4)	0,24
- Respiratorio	27 (10,4)	23 (11,8)	4 (6,2)	0,20
- Neurológico	58 (22,3)	43 (22,1)	15 (23,1)	0,86
- Oncológico	16 (6,2)	14 (7,2)	2 (3,1)	0,37
- Cardiológico	8 (3,1)	5 (2,6)	3 (4,6)	0,42
- Otros	51 (19,6)	39 (20)	12 (18,5)	0,78
Lesión neurológica en la extubación, n (%)	59 (22,7)	43 (22,1)	16 (24,6)	0,67
Vía aérea Tubo con balón, n (%)	186 (71,5)	148 (75,9)	38 (58,5)	0,007
Diámetro interno de TET, mediana (RIQ), mm	4,5 (4-5,5)	4,5 (4-6)	4 (3,5-4,5)	0,001
Decúbito prono, n (%)	32 (12,4)	23 (11,8)	9 (13,8)	0,66
PARDS, n (%)	29 (11,2)	22 (11,3)	7 (10,8)	0,91
Días de relajantes musculares, mediana (RIQ)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,40
Duración de la AVM, mediana (RIQ)	6 (3-9)	6 (4-10)	5 (3-8)	0,10
AVM crónicos > 21 días, n (%)	19 (7,3)	14 (7,2)	5 (7,7)	1,0
PVE, n (%)	240 (92,3)	179 (91,8)	61 (93,8)	0,59

OAPE: Obstrucción alta post extubación; IRAB: infección aguda respiratoria baja; CCC: condición crónica compleja; TET: tubo endotraqueal; mm: milímetros; PARDS: Síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; PVE: prueba de ventilación espontánea; N/A: no aplica. PIM: Índice de mortalidad pediátrico.

Tabla 2. Distribución de tamaños y tipo de tubo endotraqueal según edad

	Todos n = 260	< de 12 meses n = 89	12-23 meses n = 52	≥ 24 meses n = 119
Tamaño de TET, n (%)				
- 3-3,5 mm	54 (20,8)	50 (56,2)	3 (5,8)	1 (0,8)
- 4-4,5 mm	111 (42,7)	39 (43,8)	43 (82,7)	29 (24,4)
- 5-5,5 mm	35 (13,5)	n/a	6 (11,5)	29 (24,4)
- ≥ 6 mm	60 (23)	n/a	n/a	60 (50,4)
TET con balón "SI", n (%)	186 (71,5)	54 (60,7)	24 (46,2)	108 (90,8)

TET: tubo endotraqueal; mm: milímetros; n/a: no aplica

Tabla 3. Resultados del análisis de regresión logística para obstrucción alta post extubación

	OR (IC 95%)	Valor p
Edad ≤ 24 meses	4,17 (2,14 - 8,11)	< 0,001
Duración de la AVM ≤ 3	2,08 (1,08 - 4,00)	0,029

Área bajo la curva: 0,68 [IC al 95% = 0,61 - 0,75]. Test de Hosmer y Lemeshow p=0,96. AVM: asistencia ventilatoria mecánica.

Discusión

El resultado principal de nuestro estudio es la identificación de la edad ≤ 24 meses y la duración de AVM menor o igual a 3 días como variables independientes asociadas a OAPE. También, determinamos una frecuencia del 25% de OAPE en una población heterogénea de niños críticos con AVM.

En la literatura se menciona una cantidad mayor de factores de riesgo para el fracaso de extubación que de OAPE. Esto posiblemente se debe a la estrecha asociación que hay entre ambas. La incidencia de fracaso de extubación por OAPE descrita internacionalmente oscila entre un 25-50%^{7,9,12}. La prevalencia de OAPE descrita en la literatura es muy variable y esto podría deberse a diferentes motivos. Algunos estudios excluyen del análisis las cirugías de vía aérea y a los pacientes con lesiones de la vía aérea superior^{13,14}. Otros, incluyen poblaciones específicas como pacientes de cirugías cardiovasculares, neurocríticos, recién nacidos pretérmino o simplemente pacientes cursando el período post anestésico^{2,28,32-35}. Esto, denota que los escenarios clínicos estudiados son diversos, lo cual propicia dicha variabilidad. Sin embargo, nuestro estudio aporta datos de pacientes clínico-quirúrgicos con un motivo de ingreso caracterizado por una alta frecuencia de pacientes con infección respiratoria aguda (39% de los casos). De manera similar a lo reportado por Kurachek et al., la mayor proporción de los pacientes (60%) presentaba al menos una CCC, lo que podría deberse a que nuestro estudio fue desarrollado en un centro de alta complejidad en Latinoamérica y de referencia para Argentina. Si bien la CCC dificulta el manejo de los pacientes, debido a sus características patológicas y morbilidades previas, y podría caracterizar a una población *a priori* con más riesgo de desarrollar OAPE. Investigaciones clínicas, al igual que nuestro estudio, reportan la ausencia de asociación estadística entre OAPE y CCC^{2,8}.

Algunos estudios sólo mencionan la OAPE asociada a eventos graves como al fracaso de extubación y al requerimiento de traqueostomía, desestimando del análisis otros casos de OAPE por considerarse quizás menos graves^{7,8}. Sin embargo, en los últimos cinco

años, las publicaciones que mencionan la prevalencia describen un elevado porcentaje de aparición dejando en evidencia que uno de cada 4 pacientes con requerimiento de intubación endotraqueal podría desarrollar OAPE con un porcentaje de aparición entre 18,5-26%^{6,11,13,24,29}. Si bien el haberse implementado una definición estandarizada podría haber colaborado con la identificación de OAPE, su frecuencia elevada sin dudas podría estar asociada a la utilización de TET con balón. La utilización de los mismos evitan situaciones que aumentan el riesgo de lesiones de la vía aérea, tales como la implementación de estrategias de reducción de fuga realizadas habitualmente con TET sin balón, asociadas a la utilización de TET de mayor diámetro, a la vez que minimiza el número de recambios³⁶. Además, pudimos observar, al igual que otros autores, que la utilización de TET con balón no se asoció a un aumento en la OAPE. Posiblemente esto esté asociado a la monitorización en nuestro centro, de la presión del balón con manometría sin superar los 25 mmhg. ya que, como lo describieran Deakers y cols., el uso de TET con balón no pareciera ser un factor de riesgo de estridor post extubación en pacientes pediátricos tomando recaudos necesarios con respecto al control de la presión del mismo^{37,38}. En relación a esto existe controversia sobre cuál es el mejor método para el control de la presión del balón en pacientes pediátricos³⁹. Shaikh y cols. sugirieron recientemente que el control de la presión del balón de forma protocolizada podría no ser la forma más eficiente para reducir el estridor post extubación, y proponen un método clínico de “fuga mínima” que permitiría hacer el control de la presión a través de la auscultación de la fuga lo cual no solo permitiría reducir el número de controles sino también prescindir de la utilización de un dispositivo específico y costoso para la medición del balón.

Khemani y cols. sostienen que uno de los motivos por el cual hay tanta inconsistencia a la hora de encontrar factores de riesgo, tratamientos efectivos y medidas de prevención de OAPE es la debilidad que presenta la interpretación clínica por parte de los profesionales en su diagnóstico⁴⁰. Sin embargo existe evidencia que la ausencia de estridor post extubación es un signo clínico que podría descartar la estenosis subglótica^{3,40}. En nuestro estudio, en donde utilizamos la evaluación clínica como método diagnóstico, el porcentaje de pacientes con OAPE es similar a lo reportado en otro estudio en donde los autores evidencian la presencia de OAPE utilizando una herramienta fisiológica específicamente desarrollada para investigación clínica, como lo es la manometría esofágica combinada con pletismografía de la impedancia respiratoria, que difícilmente se encuentre disponible en otros ámbitos⁶. Por lo tanto, podríamos llegar a considerar que un método clínico,

llevado a cabo por un grupo de profesionales expertos, aunque menos objetivo que el propuesto por Khemani, podría ser confiable para la detección de OAPE.

Nacimiento y cols. plantearon, en relación a sus hallazgos, la necesidad a futuro de analizar la edad como posible factor de riesgo para la aparición de OAPE debido a la anatomía y fisiología de los lactantes menores¹⁴. En concordancia con esto, encontramos que la edad menor a 2 años es factor de riesgo asociado a OAPE. Esto podría estar relacionado a las particularidades anatómo-estructurales de la vía aérea del paciente pediátrico. Este factor sumado a la presencia de edema subglótico, favorecen la disminución del diámetro interno de la vía aérea pero a medida que la vía aérea se desarrolla este evento deja de suceder, en general a partir de los 18 meses⁶.

La selección del tamaño del TET es un tema por destacar, debido a que el crecimiento de la población pediátrica es muy dispar. Como punto de partida se implementa la fórmula de Cole como método de selección, pero luego hay que considerar el tamaño del paciente y la decisión del médico tratante en función de evitar fugas y optimizar la ventilación. La dificultad para mantener tranquilos a niños pequeños intubados en relación al tiempo de AVM también podría colaborar en el desarrollo de lesiones que favorezcan la presencia de OAPE en esta población⁶. En relación a esto, Green y cols. describieron como factor de riesgo de OAPE la necesidad del uso de sedación en el postoperatorio de pacientes intubados, argumentando que esto podría deberse a la presencia de agitación y movimientos excesivos de los pacientes lo cual expone a la vía aérea a sufrir trauma y la consecuente inflamación². Otros autores no encontraron asociación con OAPE en relación al uso de AVM prolongada³⁸, pero sí se ha descrito como factor de riesgo el uso de AVM entre 24-72hs¹⁴. Esto coincide con nuestros resultados al identificar como factor de riesgo independiente asociado de OAPE al uso AVM por un periodo de tiempo menor o igual a 3 días. Asociado a esto no podemos dejar de considerar que la presencia de una situación frecuente como lo es el balance positivo de fluidos en esta población durante las primeras 24-72 horas de AVM que se relaciona a mayores complicaciones asociadas a la ventilación mecánica y a mayor riesgo de desarrollar edema subglótico lo cual favorecería el riesgo de OAPE^{41,42}.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, podemos considerar que el método de diagnóstico clínico de OAPE a pesar de ser el más utilizado en las publicaciones sobre esta temática no es el más objetivo. Sin embargo, nuestro equipo profesional está altamente entrenado en este método por lo tanto el riesgo de error podría ser bajo. Por otra parte, no registramos algunas variables que podrían modificar el riesgo de OAPE, como, por ejemplo, las relacionadas a la intu-

bación (número de intentos o trauma durante el procedimiento), la fuga alrededor del TET, el uso de corticoides y la sedación al momento de la extubación. No obstante, aunque con un modelo de bajo poder predictivo hemos hallado dos factores de riesgo de OAPE en nuestra población de estudio. Tenemos conocimiento que la validez externa se ve limitada, debido a que el estudio se llevó a cabo en un solo centro. Sin embargo, presentamos una muestra de tamaño considerable y representativa de pacientes con diversas patologías como es frecuente hallar en terapia intensiva pediátrica polivalente, sobre todo siendo este el caso de un hospital de referencia Latinoamericano, donde ingresan tanto pacientes sin comorbilidades como otros de mayor complejidad.

Conclusión

El presente estudio nos permitió conocer y aportar un valor de prevalencia de OAPE a nivel regional siendo del 25% en nuestro centro, semejante a lo reportando en otros centros de referencia mundial. Y a su vez identificamos que los lactantes y una duración de la AVM menor o igual a 3 días son factores de riesgo independientes para OAPE. Consideramos que estos hallazgos son esenciales para mejorar el proceso de desvinculación de la ventilación mecánica de los pacientes y un punto de partida para futuras investigaciones relacionadas con la temática.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A GAP por su mentoría.

Referencias

- Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(1):1-11.
- Green J, Walters HL, Delius RE, et al. Prevalence and risk factors for upper airway obstruction after pediatric cardiac surgery. *J Pediatr.* 2015;166(2):332-7.
- Schweiger C, Valency Eneas L, Manica D, et al. Accuracy of stridor-based diagnosis of post-intubation subglottic stenosis in pediatric patients. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(1):39-45.
- Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, et al. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: Work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10):1874-8.
- Ishaaya AM, Nathan SD, Belman MJ. Work of breathing after extubation. *Chest.* 1995;107(1):204-9.
- Khemani RG, Hotz J, Morzov R, et al. Evaluating risk factors for pediatric post-extubation upper airway obstruction using a physiology-based tool. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(2):198-209.
- Edmunds S, Weiss I, Harrison R. Extubation failure in a large pediatric ICU population. *Chest.* 2001;119:897-900.
- Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, et al. Extubation failure in pediatric intensive care: A multiple-center study of risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 2003;31:2657-64.
- Fontela PS, Piva JP, Celiny Garcia P, et al. Risk factors for extubation failure in mechanically ventilated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:166-70.
- Laham JL, Breheny PJ, Rush A. Do Clinical Parameters Predict First Planned Extubation Outcome in the Pediatric Intensive Care Unit? *J Intensive Care Med.* 2015;30(2):89-96.
- Simonassi J, Bonora Sanso JP. Prevalence of extubation failure and associated risk factors at a tertiary care pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(2):87-93.
- Sinha A, Jayashree M, Singhi S. Aerosolized L-epinephrine vs budesonide for post-extubation stridor: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2010;47:317-22.
- Veder LL, Joosten KFM, Schlink K, et al. Post-extubation stridor after prolonged intubation in the pediatric intensive care unit (PICU): a prospective observational cohort study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(3):1725-31.
- Nascimento MS, Prado C, Troster EJ, et al. Risk factors for post-extubation stridor in children: the role of orotracheal cannula. *Einstein (São Paulo).* 2015;13(2):226-31.
- Khemani RG, Randolph A, Markovitz B. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
- Jansathong JJ. The Use of Dexamethasone in the Prevention of Postextubation Stridor in Pediatric Patients in PICU/NICU Settings: An Analytical Review. *JSPN.* 2001;6(4):182-91.
- Veldhoen ES, Smulders CA, Kappen TH, et al. Post-extubation stridor in Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis: Is there a role for prophylactic dexamethasone? *PLoS One.* 2017;12(2):1-10.
- da Silva PSL, Fonseca MCM, Iglesias SBO, et al. Nebulized 0.5, 2.5 and 5 ml L-epinephrine for post-extubation stridor in children: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Intensive Care Med.* 2012;38(2):286-93.
- Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: A prospective epidemiological study. *Intensive Care Med.* 2009;35:527-36.
- Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. *BMC Pediatr.* 2010;29(10):1-8.
- Bonora JP, Frydman J, Retta A, et al. Post-extubation non-invasive ventilation in the pediatric intensive care unit: a multicenter study. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(5):333-9.
- Mortamet G, Emeriaud G, Jouvett P, et al. Intérêt de la ventilation non invasive en réanimation pédiatrique : doit-on espérer un autre niveau de preuve ? Non-invasive ventilation in children: Do we need more evidence? *Arch Pédiatrie.* 2016;1-8.
- Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, et al. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:312-8.
- Khemani RG, Sekayan T, Hotz J, et al. Risk factors for pediatric extubation failure: The importance of respiratory muscle strength. *Crit Care Med.* 2017;45:e798-805.
- Del Arias López MP, Boada N, Fernández A, et al. Performance of the pediatric index of mortality 3 score in PICUs in Argentina: A prospective, national multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(12):e653-61.
- Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: Updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr.* 2014;14:199-206.
- Cohn EC, Robertson TS, Scott SA, et al. Extubation Failure and Tracheostomy Placement in Children with Acute Neurocritical Illness. *Neurocrit Care.* 2018;28(1):83-92.
- Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, et al. Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr.* 1992;121:591-6.
- Krasinkiewicz JM, Friedman ML, Slaven JE, et al. Progression of Respiratory Support following Pediatric Extubation. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;E1069-75.
- Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019 Feb 1;7(2):115-28.
- Bonora JP, Frachia D, García M, et al. Non invasive mechanical ventilation in Pediatric Intensive Care, four years of clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(2):124-8.
- Matisoff AJ, Ari P, Zurakowski D, et al. Risk Factors Associated With the Development of Acquired Airway Disease After Congenital Heart Surgery: A Retrospective Cohort Study. *SAGE.* 2018;1-6.
- Gaies M, Tabbutt S, Schwartz SM, et al. Clinical Epidemiology of Extubation Failure in the Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(9):837-45.
- de Wit M, Peelen LM, van Wolfswinkel L, et al. The incidence of postoperative respiratory complications: A retrospective analysis of cuffed vs uncuffed tracheal tubes in children 0-7 years of age. *Paediatr Anaesth.* 2018;28:210-7.
- Cohn EC, Robertson TS, Scott SA, et al. Extubation Failure and Tracheostomy Placement in Children with Acute Neurocritical Illness. *Neurocrit Care.* 2018;28(1):83-92.
- Khine H, Cordeff D, Ketruck R, et al. Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1997;86:627-31.
- Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, et al. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr.* 1994;125:57-62.
- Newth CJL, Rachman B, Patel N, et al. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr.* 2004;144(3):333-7.
- Shaikh F, Janaapureddy YR, Mohanty S, et al. Utility of Endotracheal Tube Cuff Pressure Monitoring in Mechanically Ventilated (MV) Children in Preventing Post-extubation Stridor (PES). *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(2):181-4.

40. Khemani RG, Schneider JB, Morzov R, et al. Pediatric upper airway obstruction: Interobserver variability is the road to perdition. *J Crit Care.* 2013;28(4):490-7.
41. Flores-González JC, Valladares CM, Yun Castilla C, et al. Association of Fluid Overload with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Bronchiolitis: Bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(3):E130-6.
42. Ferlini R, Pinheiro FO, Andreolio C, et al. Characteristics and progression of children with acute viral bronchiolitis subjected to mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1): 55.

Mielitis flácida aguda e infección por enterovirus: una enfermedad grave emergente

Acute flaccid myelitis and enterovirus infection: a severe emerging disease

Raúl Bustos B.^{a,g}, Franco Díaz^{b,c,d}, Camila Cores^b, Francisca Castro Z.^f, Pablo Cruces^{b,d,e}

^aUnidad Cuidados Intensivos Pediátricos, Clínica Sanatorio Alemán. Concepción Chile.

^bUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

^cEscuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^dLA Red Network. Santiago, Chile.

^eFacultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^fUnidad Cuidados Intensivos Pediátricos, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

^gFacultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

Recibido: 10 de mayo de 2022; Aceptado: 2 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La mielitis flácida aguda es una enfermedad neuromuscular emergente que afecta la médula espinal, principalmente en niños. Ha sido descrita desde el año 2014 en Norte América.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presentan 3 casos de mielitis flácida aguda secundaria a Enterovirus, enfermedad grave no reportada previamente en nuestro país. Se hace énfasis en la sospecha clínica, examen clínico, virológico e imagenológico para confirmar el diagnóstico.

Resumen

La mielitis flácida aguda (MFA) es una enfermedad neuroinflamatoria de la médula espinal caracterizada por la aparición aguda de parálisis flácida asimétrica de predominio proximal y una lesión longitudinal de la sustancia gris de la médula espinal. Afecta principalmente a los niños y se ha descrito desde el año 2014. **Objetivo:** Reportar una enfermedad pediátrica neurológica grave emergente en Chile. **Casos Clínicos:** Tres niños, (2 sexo femenino), rango de edad 4 - 6 años, previamente sanos, que tras infección respiratoria alta febril, presentaron una parálisis aguda asimétrica de predominio proximal en extremidades, que progresó en dos de ellos hacia tetraparesia. En todos se aisló enterovirus en el aspirado nasofaríngeo. En el líquido cefalorraquídeo presentaron pleocitosis, la resonancia magnética demostró hiperintensidad en T2 de la sustancia gris de la médula cervical. Todos ingresaron a cuidados intensivos (UCI) y dos requirieron ventilación mecánica (VM). La terapia con corticoides, inmunoglobulina y plasmáferesis fue ineficaz. A 12 meses de seguimiento, un paciente permaneció tetrapléjico y dependiente de VM, otro falleció de arritmia ventricular en la UCI, el tercero

Palabras clave:

Mielitis Flácida Aguda;
Enterovirus;
Parálisis Flácida

permanece en rehabilitación con recuperación parcial. **Conclusiones:** Estos son los primeros reportes de esta enfermedad neurológica emergente en nuestro país. Frente a un niño con una parálisis aguda de extremidades de predominio proximal y asimétrica, los pediatras debemos tener un alto índice de sospecha de una MFA. Dado que puede progresar rápidamente y llevar a una insuficiencia respiratoria, la sospecha de MFA debe ser considerada como una emergencia médica.

Abstract

Acute flaccid myelitis (AFM) is a neuroinflammatory disease characterized by acute asymmetric weakness of the limbs associated with lesions of the gray matter of the spinal cord. It mainly affects children and has been increasingly identified since 2014. **Objective:** To describe a severe emerging neurological disease in Chile. **Clinical Case:** Three children (2 females), previously healthy were included. The age at the onset was between 4 and 6 years. All presented an acute febrile illness associated with upper respiratory symptoms, rapid onset of proximal asymmetric limb weakness, spinal fluid pleocytosis, and enterovirus isolated from nasopharyngeal swab; two patients developed tetraparesis. The MRI of the spinal cord showed T2 hyperintensity of the grey matter. The three patients were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), and two required mechanical ventilation. No significant improvements were observed after the use of immunomodulatory therapy and plasma exchange. At 12 months of follow-up, one case was quadriplegic and ventilator-dependent; the second died of ventricular arrhythmia in the PICU, and the third one is under rehabilitation with partial recovery. **Conclusions:** We report the first cases of this severe emerging neurological disease in our country. In a child with predominantly proximal and asymmetric acute limb paralysis, pediatricians must have a high index of suspicion for AFM. Since it can progress rapidly and lead to respiratory failure, suspected AFM should be considered a medical emergency.

Keywords:

Acute Flaccid Myelitis;
Enterovirus;
Flaccid Paralysis

Introducción

La mielitis flácida aguda (MFA) es una enfermedad neuroinflamatoria que afecta la médula espinal, principalmente en niños. Se caracteriza por la aparición aguda de parálisis flácida de al menos una extremidad, siendo el compromiso habitualmente asimétrico y de la musculatura proximal. En EEUU, el *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) comenzó la vigilancia de esta entidad en agosto del año 2014, observándose un *peak* de casos cada dos años, principalmente entre los meses de agosto y noviembre, estableciéndose una relación temporal con infecciones por el enterovirus D68 (EV-D68). Se han confirmado a la fecha 679 casos^{1,2}. La MFA, también se ha descrito en series de casos en Europa, Japón, Argentina y Australia³⁻⁶.

El *Council of State and Territorial Epidemiologists* adoptó una definición usada por el CDC para clasificar pacientes como caso confirmado o probable de MFA, siendo actualizada en Junio del año 2019⁷. Recientemente, el *Acute Flaccid Myelitis Working Group* también ha propuesto una definición de caso confirmado⁸. Estas definiciones aparecen en las tablas 1a y 1b.

La sospecha clínica de la MFA es fundamental para un tratamiento temprano, dado el riesgo de deterioro respiratorio y complicaciones derivadas de la disautonomía. No existen ensayos clínicos de alta calidad para el tratamiento de la MFA, sin embargo, varias estrate-

gias terapéuticas han sido utilizadas en esta enfermedad, sin una evidencia concluyente de eficacia⁹.

Nuestro objetivo es presentar tres casos de MFA, una enfermedad neuromuscular pediátrica grave emergente en Chile.

Casos Clínicos

Caso 1

Preescolar de 4 años sexo femenino, previamente sana y vacunada al día. Tres días previo al ingreso, presentó fiebre 39°C, tos, cefalea, dolor cervical, consultando por parálisis del brazo derecho. El examen físico reveló una parálisis braquial derecha de predominio proximal y cefaloparesia leve, hiporeflexia de extremidades superiores, ausencia de compromiso sensitivo y presencia de signos meníngeos. Sus signos vitales y nivel de conciencia fueron normales, sin presentar compromiso de otros sistemas. Ingresa a UCI por sospecha de meningoencefalitis viral o infarto cerebral. Todos los exámenes generales se encontraban en rango normal. En el líquido cefalo raquídeo (LCR) destacó pleocitosis de 26 células, 95% mononucleares, iniciando tratamiento empírico con aciclovir y ceftriaxona. El panel de reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple y cultivo en LCR fueron negativos, por lo que se suspendió tratamiento. El panel viral respiratorio de

Tabla 1a. Definiciones de caso (actualización de 2020) para mielitis flácida aguda confirmada, probable y sospechada según lo definido por el Council of State and Territorial Epidemiologists y adaptada por el Centers for Disease Control and Prevention

Criterios clínicos

Una enfermedad con inicio agudo de debilidad de las extremidades*

*Tono muscular disminuido, extremidad flácida, colgando, no espástica ni contraída

Criterios de laboratorio / imágenes

Una imagen de resonancia magnética (RNM) que muestra una lesión de la médula espinal en sustancia gris¹ y que abarca uno o más segmentos vertebrales, Y

Excluyendo lesiones de la sustancia gris en la médula espinal como resultado de un diagnóstico médico de malignidad, enfermedad vascular o anomalías anatómicas.

¹Los términos en el informe de RNM de la médula espinal como "afecta principalmente a la sustancia gris", "afecta las células del asta anterior o del asta anterior", "afecta la médula central", "mielitis anterior" o "poliomielitis" serían todos compatibles con esta terminología.

Caso confirmado

Caso clínicamente compatible CON

Pruebas confirmatorias de laboratorio / imágenes: RNM que muestra una lesión de la médula espinal con compromiso predominante de materia gris y que abarca uno o más segmentos vertebrales, Y

Excluir a las personas con lesiones de materia gris en la médula espinal como resultado de un diagnóstico médico de malignidad, enfermedad vascular o anomalías anatómicas, Y

Ausencia de un diagnóstico alternativo claro atribuible a una afección de declaración obligatoria a nivel nacional.

Fuente: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/acute-flaccid-myelitis/case-definition/2020/>

Tabla 1b. Definición de caso confirmado según el Acute Flaccid Myelitis Working Group

Historia clínica

Debilidad de las extremidades de inicio agudo. (período de horas hasta 10 días)

Pródromo febril

Examen físico

Debilidad que involucra una o más extremidades, cuello, cara o nervios craneanos.

Disminución del tono muscular en al menos una extremidad con debilidad

Disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos en al menos una extremidad con debilidad

Resonancia magnética

Lesión en la médula espinal con compromiso predominante de la sustancia gris con o sin realce en las raíces nerviosas

Líquido céfalorraquídeo

Pleocitosis (Recuento de glóbulos blancos > 5 cel/L)

hisopado nasofaríngeo fue positivo para *Enterovirus*. La resonancia magnética (RM) de cerebro y médula espinal identificó un incremento en la señal en secuencia T2 de la sustancia gris de la médula espinal en región cervical (C1 a C7), sin lesiones corticales ni en núcleos centrales (figuras 1a y 1b). El fondo de ojo fue normal. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) por 5 días, seguido por prednisona oral. La paciente no presentó compromiso respiratorio durante su estadía, por lo que no se planteó uso de otras terapias.

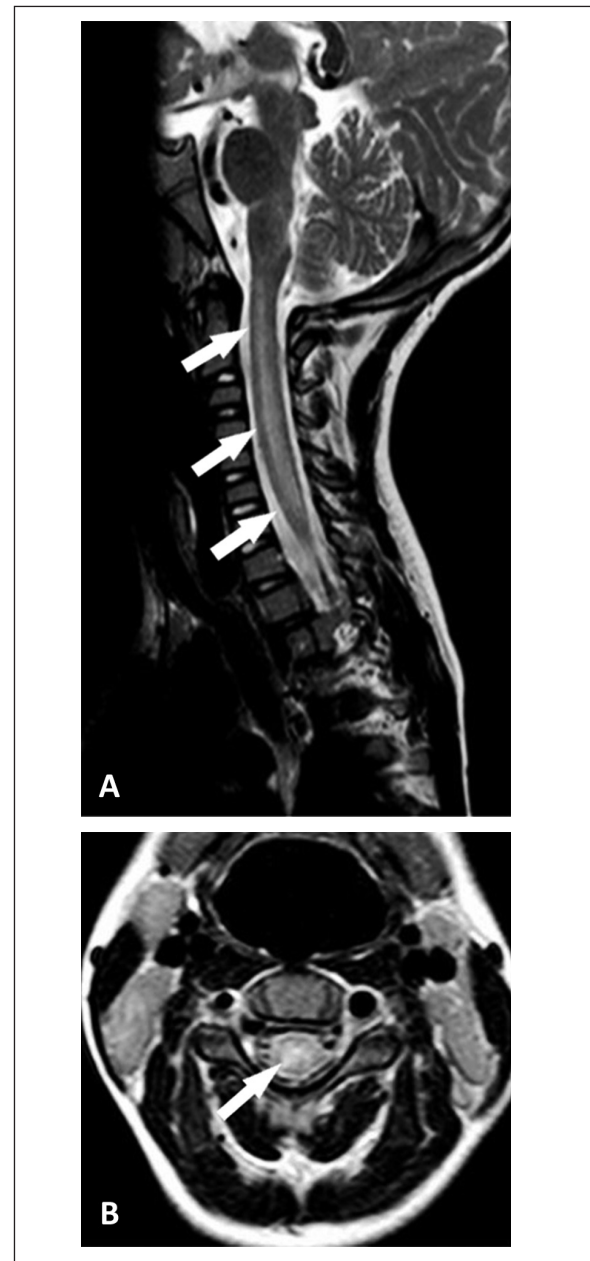


Figura 1. a. Corte sagital de resonancia magnética cervical con aumento de la intensidad en sustancia gris médula espinal en secuencia T2 en caso 1. **b.** Corte axial médula espinal cervical con aumento de intensidad en secuencia T2 en caso 1.

Fue egresada a los 6 días con programa de rehabilitación integral. A los seis meses de seguimiento se observó una lenta recuperación de la fuerza de la extremidad afectada y de musculatura cervical, logrando incorporar el uso de su extremidad afectada en actividades de la vida diaria.

Caso 2

Preescolar de 4 años y 8 meses de sexo masculino, sin antecedentes mórbidos y vacunas al día, con inicio de síntomas en noviembre de 2019. Previo al ingreso presentó tos y coriza, a lo que se agregó cefalea, fiebre, dolor cervical y paresia de la extremidad superior derecha al 5º día. El examen físico reveló una parálisis braquial derecha de predominio proximal, hiporeflexia, ausencia de compromiso sensitivo y presencia de signos meníngeos. Sus signos vitales y nivel de conciencia fueron normales, sin presentar compromiso inicial de otros sistemas. Ingresó a UCI por sospecha de meningocefalitis viral. En el LCR destacó una pleocitosis de 70 células, 55% mononucleares y 5 eritrocitos, inició tratamiento empírico con aciclovir, el cual se suspendió a las 48 h tras panel RPC múltiple y cultivo en LCR negativos. El panel viral respiratorio de hisopado nasofaríngeo fue positivo para *Enterovirus*. La RM identificó un incremento en la señal en secuencia T2 de la sustancia gris de las regiones laterales de la unión bulbo-cervical y médula espinal en región cervical (C2 a C6).

Evolucionó con tetraparesia flácida y plejía braquial derecha en menos de 24 horas, requiriendo ventilación mecánica (VM) por compromiso respiratorio. El videoelectroencefalograma reportó lentitud del ritmo de base, sin actividad epileptiforme. Los anticuerpos antiaquaporinas 4 y antiMOG en plasma fueron negativos y el fondo de ojo fue normal.

Inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IG) 2 g/kg, pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) por 5 días, seguido por prednisona oral, sin objetivar mejoría, por lo que se inició plasmaféresis (PF), con 7 recambios en días alternos. Posteriormente se usó Rituximab, ya que se consideró como diagnóstico probable la neuromielitis óptica. Se realizó traqueostomía (TQT) y gastrostomía (GTT) considerando rehabilitación de largo plazo.

El menor permaneció consciente, obedeciendo órdenes simples, con tetraparesia asimétrica predominantemente proximal, revirtiendo lenta y progresivamente el compromiso motor, pero evidenciando fenómenos de disautonomía cardíaca grave entre los que destacaron la hipertensión arterial que se presentó a las dos semanas de inicio de los síntomas neurológicos. El control con RM de medula 1 mes después se reportó una regresión casi completa de las lesiones.

Durante un episodio disautonómico, a la séptima semana de evolución presentó una fibrilación ventri-

cular que no respondió a maniobras de reanimación avanzada, falleciendo en compañía de sus padres.

Caso 3

Preescolar de 3 años 7 meses, sexo femenino, previamente sana. Consultó por cuadro caracterizado por rinorrea, tos y febrículas, a las 24 horas se agregó fiebre alta de difícil manejo. A las 48 horas presentó cambio de conducta, irritabilidad y compromiso del estado general, evolucionando al quinto día con fotofobia, debilidad muscular generalizada, sialorrea y dificultad respiratoria.

Al examen físico al ingreso destacó, paciente conectada al medio con midriasis bilateral, reflejo fotomotor conservado, hipotonía generalizada sin control de tronco, signo de Brudzinski presente, los reflejos osteotendinosos rotulianos estaban presentes, pero los de extremidades superiores disminuidos. La movilidad de las extremidades inferiores fue simétrica con poca movilidad de extremidades superiores, polipnea y sialorrea con disfagia. Requirió intubación y VM, ingresando a UCI con diagnóstico de tetraparesia flácida asimétrica en estudio.

En el LCR se observaron 70 leucocitos, con glucosa y proteínas normales. Los anticuerpos antiaquaporina en plasma fueron negativos. La RPC viral y bacteriana en LCR fueron negativas, en cambio, la RPC en hisopado nasofaríngeo fue positiva para *Enterovirus*. El electroencefalograma (EEG) no demostró actividad epileptiforme, y el fondo de ojo fue normal. La RM de medula demostró moderado grado de expansión del cordón medular, con aumento de la intensidad de la señal centromedular que compromete extensamente la sustancia gris especialmente a nivel cervical, se extiende entre C2 y T8 con aéreas más intensas en C2-C4 y T5-T8. No se evidenció mejoría clínica a pesar de tratamiento con metilprednisolona 30 mg/kg por 5 días, IG 2g/kg y 4 sesiones de PF.

A las 2 semanas, la RM de control demostró mielitis cérvico torácica, longitudinalmente extensa de características aguda más poliradiculo neuropatía. A los 2 meses de evolución se realizó estudio con potenciales somatosensoriales y de velocidad de conducción el que demostró compromiso motor con características de denervación de extremidad superior izquierda. Evolucionó con tetraplejía, con necesidad de TQT con soporte ventilatorio 24 h y GTT.

Fue dada de alta luego de 4 meses con programa de hospitalización domiciliaria continuando con la neurorehabilitación. Actualmente tiene 8 años, dependiente de VM 24 hrs, postrada con movilidad gruesa de extremidades inferiores y rotación de mano derecha, plejía de mano izquierda, sin compromiso cognitivo.

La tabla 2 resume los hallazgos de los pacientes reportados.

Tabla 2. Características demográficas, clínicas, imagenológicas y curso clínico de los 3 casos presentados

Características demográficas	1	2	3
Edad	4a	4a 8m	3a 7m
Genero	Femenino	Masculino	Femenino
<i>Pródromo</i>			
Tiempo desde aparición de síntomas al déficit neurológico (días)	3	5	5
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Síntomas respiratorios	Sí	No	Sí
Síntomas gastrointestinales	No	Sí	No
Dolor de cuello	Sí	Sí	No
Identificación de enterovirus en aspirado nasofaríngeo	Sí	Sí	Sí
<i>Compromiso neurológico</i>			
Parálisis de extremidades	Extremidad superior derecha	4 extremidades	4 extremidades
Patrón asimétrico en extremidades	Sí	Sí	Sí
Hiporeflexia/arreflexia	Sí	Sí	Sí
Predominio proximal	Sí	Sí	Sí
Compromiso nervios craneanos	No	Sí	Sí
Sínos meníngeos	Sí	Sí	Sí
Requerimiento de ventilación mecánica	No	Sí	Sí
<i>Líquido céfalloarraquídeo</i>			
Pleocitosis en LCR (GB/ μ L)	26	70	70
Identificación de enterovirus en LCR	No	No	No
<i>Resonancia magnética</i>			
Localización de lesiones hiperintensas en T2	C1-C7	C2-C6	C2-T8
Lesiones cerebrales en la RM	No	No	No
Lesiones en tronco cerebral	No	Sí	Sí
<i>Tratamiento</i>			
Corticoides	Sí	Sí	Sí
Inmunoglobulina	No	Sí	Sí
Plasmaféresis	No	Sí	Sí
Rituximab	No	Sí	No
<i>Respuesta al tratamiento</i>			
	No	No	No
<i>Diagnóstico final</i>			
Pronóstico motor	MFA confirmada Razonable	MFA confirmada Pobre	MFA confirmada Pobre
Desenlace	Vivo	Fallece	Ventilación domiciliaria

VM: ventilación mecánica LCR: líquido cefalorraquídeo RM: resonancia magnética MFA : Mielitis flácida aguda.

Discusión

En nuestro conocimiento, estos son los primeros casos de MFA reportados en nuestro país. Todos cumplen con los criterios establecidos por el CDC y el *Acute Flaccid Myelitis Working Group*, como casos confirmados de MFA^{7,8}.

Es importante destacar que todos los niños de nuestra casuística, se presentaron con signos de irritación meníngea, el estudio de LCR fue inflamatorio, existió compromiso motor agudo asimétrico, sin compromiso de conciencia asociado. La edad de presentación de la MFA predomina en prescolares y escolares y la clínica se caracteriza por debilidad muscular que se

desarrolla en horas a días, a menudo con marcada asimetría. Este compromiso es mayor en zonas proximales y en extremidades superiores, con un espectro que va desde la paresia de una extremidad a la tetraplejía. Un 30% de los casos pueden presentar compromiso de pares craneanos afectando la musculatura ocular, facial y bulbar⁹. Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o ausentes en la o las extremidades comprometidas. También, es frecuente la presencia de pródromo respiratorio febril y el dolor cervical o de espalda previo a la parálisis¹⁰.

Algunas enfermedades neurológicas que se presentan con debilidad aguda de extremidades y hallazgos similares en la RM deben ser consideradas en el diag-

nóstico diferencial, como la mielitis transversa, encefalomiélitis diseminada aguda y la neuromielitis óptica, las cuales responden a la inmunoterapia, en particular a los corticoides o PF. El infarto de la medula espinal podría ser considerado frente a pacientes con factores de riesgo vascular, trauma y una presentación hipera-guda. Por último, el síndrome de Guillain Barre (SGB)

se diferencia por un *pattern* de parálisis de predominio distal y ascendente, déficit sensitivo y disociación albúmico citológica en el LCR, generalmente sin anomalías en la RM de la médula espinal¹¹. En la tabla 3 se resumen las características clínicas e imagenológicas que podrían diferenciar la MFA del SGB y la mielitis transversa.

Tabla 3. Características clínicas, de laboratorio e imagenológicas en mielitis flácida aguda, síndrome de Guillain Barre y mielitis transversa

	Mielitis flácida aguda	Síndrome Guillain- Barre	Mielitis transversa aguda
Pródromo			
Tipo	Enfermedad febril con síntomas respiratorios y/o gastrointestinales	Enfermedad febril con síntomas gastrointestinales y/o respiratorios	Enfermedad febril
Tiempo hasta aparición de debilidad	Menos de una semana	Algunas semanas	Días a semanas
Examen clínico			
Déficit neurológico	Debilidad flácida asimétrica con ext superiores >inferiores Proximal >distal asimétrica	Debilidad ascendente, Extremidades inferiores > extremidades superiores	Debilidad simétrica
Reflejos	Disminuidos a ausentes	Disminuidos o ausentes	Usualmente normales al inicio
Síntomas sensitivos	No	Parestesia	Común
Déficits pares craneanos	Parálisis facial asimétrica Compromiso bulbar Déficit oculomotor	Déficit oculomotor en MF Paresia facial simétrica	No
Otros síntomas	Dolor Disfunción autonómica	Dolor Disfunción autonómica	Disfunción vesical e intestinal
Tiempo de instalación	Horas a días	Días	Horas a 21 días
Exámenes			
Líquido cefalorraquídeo	Pleocitocis leve, aumento de proteínas .Podría ser normal	Aumento de proteínas sin pleocitocis	Pleocitocis leve, aumento de proteínas. Podría ser normal
Microbiología	EV-D68 en muestra respiratoria	<i>Campylobacter jejuni</i> en deposiciones	No
Resonancia magnética cerebro	Podría existir hiperintensidad T2 en núcleo caudado y dorsal pons	Normal	Normal
Resonancia magnética de medula	Lesión longitudinal hiperintensa en T2 más pronunciada en la región cervical	En algunos casos realce de raíces en cauda equina	Lesiones hiperintensas en múltiples niveles afectando sustancia blanca y gris
Electromiografía	VCN normal	Disminución VCN	Normal
Anticuerpos anti MOG y aquaporina-4 en suero	Negativos	Negativos	Podrían estar presentes
Tratamiento	No hay tratamiento efectivo	IG y/o plasmaféresis efectiva	Dosis altas de esteroides IGIV y/o plasmaféresis
Pronóstico	Recuperación parcial en meses Debilidad residual y atrofia muscular	Recuperación completa en semanas o meses	Recuperación parcial en meses o años

IG: inmunoglobulina, VCN: velocidad de conducción nerviosa, EMG: electromiografía, LCR: líquido cefalorraquídeo, EV-D68: enterovirus D68, RM: resonancia nuclear magnética, MF: Síndrome de Miller Fisher . MOG : (*myelin oligodendrocyte-glycoprotein*) glucoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina

Respecto a los exámenes complementarios, el análisis del LCR revela pleiocitosis moderada (hasta 100 elementos), de predominio linfocitario, y niveles de proteínas levemente aumentados o normales. Como en nuestro reporte, el *Enterovirus* es aislado en la mayoría de los casos en muestras respiratorias, seguido de deposiciones y raramente en el LCR¹². Es importante enfatizar la búsqueda activa del *Enterovirus*, ya que este hallazgo nos permitiría orientar al diagnóstico y evitar terapias innecesarias como la PF.

La RM de médula se caracteriza por una lesión longitudinal hiperintensa en secuencia T2, afectando principalmente la sustancia gris central, o más focalmente en el asta anterior. El sitio más común de compromiso es la región cervical seguido de la zona dorsal y cono. La RM de cerebro puede ser normal pero también puede demostrar hiperintensidades T2 en el tronco encefálico, incluidas las protuberancias dorsales y compromiso ocasional del núcleo dentado del cerebelo¹³.

La etiología exacta de la MFA aún no está completamente determinada, pero se cree que es de origen viral, ya que la mayoría de los casos confirmados están asociados a un pródromo infeccioso: fiebre, síntomas respiratorios altos o gastrointestinales. Respecto al virus específico responsable de la MFA, el EV-D68 ha sido el principal agente sospechoso, dado su asociación temporal y geográfica con los brotes de casos de MFA en EEUU. Dos estudios recientes, que usaron los criterios de Bradford Hill (fuerza de asociación, consistencia, temporalidad, plausibilidad biológica, criterios de coherencia, evidencia experimental y analogía) han establecido una relación causal entre EV-D68 y MFA^{14,15}.

Se han postulado algunos mecanismos potencialmente patogénicos de esta condición, que podrían incluir: daño viral directo, daño de la médula espinal secundario a la respuesta inmune antiviral y factores genéticos del huésped. Modelos experimentales avalan la primera hipótesis, ya que se ha observado un neurotropismo del EV-D68 por las neuronas motoras de la médula espinal, causando parálisis. Así, cepas de EV-D68 del brote del año 2014, provocaron parálisis en un modelo animal, mientras que EV-D68 aislados de médula espinal de animales ya paralizados, lograron transmitir la parálisis a animales no previamente expuestos al virus¹⁶.

Hoy en día, no existe una terapia conocida eficaz para esta enfermedad, por lo que la mayoría de los pacientes afectados presentan una recuperación motora parcial y discapacidad permanente, a pesar de programas de rehabilitación intensivos. Las guías clínicas para el tratamiento de la MFA de la CDC concluyen que no existe evidencia suficiente para recomendar o descartar un tratamiento específico¹⁷. Los pacien-

tes con MFA han sido tratados con una combinación de IG, esteroides en altas dosis y/o PF, no existiendo correlación entre estos tratamientos y un mejor desenlace¹⁸.

En los casos presentados, el uso de esteroides a dosis elevada fue motivado por el edema medular en la RM y la poca claridad en el diagnóstico inicial. En un modelo experimental de mielitis por EV-D68, la administración de IG al día 1 post infección, protegió contra la parálisis, pero el efecto se atenuó si se administraba entre los días 3 y 6 post infección, lo que sugiere que su eficacia podría ser tiempo-dependiente. En este mismo modelo hubo menor mortalidad y carga viral en la médula espinal en sujetos tratados con IG¹⁸. A pesar de que se ha confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra EV-D68 en las IG disponibles comercialmente, la experiencia clínica no ha demostrado evidencia clara de mejoría¹⁹. La PF ha sido usada en casos refractarios de MFA, sin evidencia de algún beneficio, por otro lado, podría ser deletérea por la posibilidad de "barrido" de los posibles anticuerpos contra el enterovirus²⁰. La ausencia de respuesta que se ha observado con la inmunoterapia en el tratamiento agudo de la MFA, avalaría la teoría que la MFA podría estar más bien relacionada a una infección viral directa más que un fenómeno autoinmune, sin embargo, dado la falta de claridad en la fisiopatología de esta enfermedad, el tratamiento inmunomodulador continúa siendo usado de manera empírica. También se ha reportado que el uso experimental de la flusetina, que tiene propiedades anti enterovirales *in vitro*, pero un estudio retrospectivo en 56 pacientes en 12 centros de EEUU no demostró mejoría en los desenlaces neurológicos, tras iniciar tratamiento 5 días después de la aparición de los síntomas²¹.

El tratamiento crónico de la MFA involucra la terapia física y ocupacional, fundamentales para recuperar la funcionalidad y la fuerza muscular, así como minimizar el dolor y la deformidad de la extremidad afectada. Datos recientes sugieren que pacientes con MFA presentan una mejoría funcional con terapia continua²².

Se ha propuesto una aproximación quirúrgica al tratamiento de las secuelas de la MFA, que consiste en la transferencia de nervios. En 16 niños con MFA que no recuperaron la movilidad de la extremidad superior después de 6 meses, esta cirugía permitió la recuperación en la movilidad del codo en 87% de los casos²³.

En cuanto a los desenlaces, la mayoría de los pacientes presentan un déficit motor persistente, existiendo casos aislados de recuperación inmediata. La fuerza muscular proximal parece ser la más lenta en recuperar. El tiempo de recuperación es variable, con algunos pacientes que demuestran mejoría con-

tinua después de 12 meses del comienzo de los síntomas^{24,25}.

Conclusión

Frente a un niño con una parálisis aguda de extremidades de predominio proximal y asimétrica asociado a signos de irritación meníngea con LCR inflamatorio y ausencia de compromiso de conciencia, los pediatras debemos tener un alto índice de sospecha de una MFA. Dado que la MFA puede progresar rápidamente y llevar a una insuficiencia respiratoria, la sospecha de MFA deben ser considerada como una emergencia médica y el paciente debe ser hospitalizado en UCI. Se requiere de estudios multicéntricos para seguir avanzando en los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo que predisponen a algunos niños a presentar parálisis después de una infección viral y evaluar la eficacia de las distintas alternativas de tratamiento y modalidades de rehabilitación de este nuevo tipo de mielitis.

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. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/cases-in-us.html>. Última visita 27 marzo 2022 .
2. Kidd S, Yee E, English R, et al. National Surveillance for Acute Flaccid Myelitis - United States, 2018-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(44):1534-38. DOI: 10.15585/mmwr.mm7044a2
3. Hopkins SE Acute Flaccid Myelitis: Etiologic Challenges. *Diagnostic and Management Considerations.* *Curr Treat Options Neurol* 2017;19(12):48-55. DOI: 10.1007/s11940-017-0480-3.
4. Carballo CM, Erro MG, Sordelli N, et al. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in children, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis* 2019;25(3):573-6. DOI: 10.3201/eid2503.170897.
5. Andersen EW, Kornberg AJ, Freeman JL, Leventer RJ, Ryan MM. Acute flaccid myelitis in childhood: a retrospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2017;24(8):1077-83. DOI: 10.1111/ene.13345.
6. Knoester M, Helfferich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HGM; 2016 EV-D68 AFM Working Group. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016: A Case Series and Epidemiologic Overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 ;38(1):16-21. DOI: 10.1097/INF.0000000000002188.
7. <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/acute-flaccid-myelitis/case-definition/2020/>. Última visita 24-08-20.
8. Murphy OC, Messacar K, Benson L et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet.* 2021; 397(10271):334-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9
9. Ide W, Melicosta M, Trovato MK. Acute Flaccid Myelitis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2021;32(3):477-49. DOI: 10.1016/j.pmr.2021.02.004.
10. Elrick MJ, Gordon-Lipkin E, Crawford TO, et al. Clinical Subpopulations in a Sample of North American Children Diagnosed With Acute Flaccid Myelitis, 2012-2016. *JAMA Pediatrics* 2019; 173(2):134-39. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4890.
11. Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur J Pediatr.* 2019;178(9):1305-15. DOI: 10.1007/s00431-019-03435-3.
12. Hardy D, Hopkins S. Update on acute flaccid myelitis: recognition, reporting, aetiology and outcomes. *Arch Dis Child* 2020;105(9):842-47. DOI: 10.1136/archdischild-2019-316817.
13. Bitnun A, Yeh EA. Acute flaccid paralysis and enteroviral infections. *Curr Infect Dis Res* 2018;20(9):34. DOI: 10.1007/s11908-018-0641-x.
14. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, Dominguez SR, Schreiner T, Stence NV. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(2):245-50. DOI: 10.3174/ajnr.A4188.
15. Messacar K, Asturias EJ, Hixon AM, et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis -evaluating the evidence for causality. *Lancet Infect Dis* 2018;18(8):e239-47. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30094-X.
16. Dyda A, Stlezer-Braid S, Adam D, Chughtai AA, MacIntyre CR. The association between acute flaccid myelitis and Enterovirus D68 -what is the evidence for causation?. *Euro Surveill.* 2018; 23(3):17- 00310. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00310.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute flaccid myelitis: interim considerations for clinical management. 2018. <https://www.cdc.gov/acute/flaccid-myelitis/hcp/clinical-management.html>.
18. Nelson GR, Bonkowsky JL, Doll E, et al. Recognition and management of acute flaccid myelitis in children. *Pediatr Neurol.* 2016;55:17-21. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.007.
19. Hixon AM, Clarke P, Tyler KL. Evaluating treatment efficacy in a mouse model of Enterovirus D68- associated paralytic myelitis. *J Infect Dis.* 2017;216(10):1245-53. DOI: 10.1093/infdis/jix468.
20. Zhang Y, Moore DD, Nix WA, Oberster MS, Weldon WC. Neutralization of

- Enterovirus D68 isolated from the 2014 US outbreak by commercial intravenous immune globulin products. *J Clin Virol.* 2015;69:172-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.06.086.
21. Messacar K, Sillau S, Hopkins SE, et al. Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. *Neurology* 2019;92(18):e2118-26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006670.
22. Melicosta ME, Dean J, Hagen K, et al. Acute flaccid myelitis: rehabilitation challenges and outcomes in a pediatric cohort. *J Pediatr Rehabil Med* 2019;12(3):245-53. DOI: 10.3233/PRM-180549.
23. Pino PA, Intravia J, Kozin SH, Zlotolow DA. Early Results of Nerve Transfers for Restoring Function in Severe Cases of Acute Flaccid Myelitis. *Ann Neurol.* 2019;86(4):607-15. DOI: 10.1002/ana.25558.
24. Kirolos A, Mark K, Shetty J, et al. Outcome of paediatric acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68: a case series. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(3):376-80. DOI: 10.1111/dmcn.14096.
25. Yea C, Bitnun A, Branson H M et al. Association of outcomes in acute flaccid myelitis with identification of enterovirus at presentation: a Canadian, nationwide, longitudinal study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(11): 828-36. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30176-0.

Síndrome de Tatton-Brown-Rahman: Reporte de caso de variante en el gen *DNMT3A* no descrita previamente asociada al síndrome

Tatton-Brown-Rahman Syndrome: Case report and *DNMT3A* variant not previously reported associated to the syndrome

Fernanda Martin M.^a, Catherine Díaz S.^{b,d}, Magdalena Mira O.^{c,d}

^aDepartamento Genética Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Genética, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^cUnidad Endocrinología Pediátrica, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^dClínica Santa María. Santiago, Chile.

Recibido: 1 de septiembre de 2021; Aceptado: 4 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome de Tatton-Brown-Rahman se caracteriza por sobrecrecimiento asociado a discapacidad intelectual, y dismorfias faciales. Es causado por variantes en el gen *DNMT3A* y su diferenciación clínica de otros síndromes de sobrecrecimiento puede ser difícil por su superposición fenotípica.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describimos el caso de un escolar chileno con el síndrome, portador de una variante en *DNMT3A* no descrita previamente en asociación al fenotipo. Este estudio contribuye a ampliar el espectro genotípico del síndrome y a su descripción fenotípica, aún en desarrollo.

Resumen

El Síndrome de Tatton Brown Rahman (STBR) es un síndrome de sobrecrecimiento recientemente reportado, producido por variantes en el gen *DNMT3A*. La descripción de su fenotipo y diferencias con sus principales diagnósticos diferenciales se encuentran aún en desarrollo, con pocos sujetos de origen latinoamericano identificados. **Objetivo:** Describir un caso de STBR en un individuo de población chilena para ampliar el espectro fenotípico y genotípico de este nuevo síndrome. **Caso Clínico:** Escolar de 9 años diagnosticado con STBR a través de secuenciación completa de exoma (WES) en quien se identificó la variante *DNMT3A*: c.2311C > T, p. (Arg771*) no reportada previamente en la literatura en individuos con la condición. Presentaba las principales características de este síndrome con sobrecrecimiento desde la etapa neonatal, discapacidad intelectual leve asociada a trastorno del espectro autista, ausencia de anomalías mayores en órganos internos y dismorfias características con facies tosca, cejas horizontalizadas e incisivos centrales superiores prominentes. Tuvo un electroencefalograma alterado con frecuente actividad epileptiforme interictal temporal izquierda, sin historia de convulsiones, y resonancia magnética de cerebro normal. Además, presentaba

Palabras clave:
Sobrecrecimiento;
Tatton-Brown-Rahman;
Epigenética;
DNMT3A

una edad ósea avanzada, hallazgo común en otros síndromes de sobrecrecimiento pero no reportado con frecuencia en el STBR. El estudio genético de su hermana resultó normal y no se pudo realizar el estudio de segregación de la variante identificada en los padres. **Conclusiones:** El reporte de este caso contribuye a ampliar el espectro genotípico del síndrome y a la caracterización de las manifestaciones fenotípicas incluyendo individuos de distintas etnias, recalando sus características más comunes y otras que dificultan su diagnóstico diferencial de otros síndromes de sobrecrecimiento.

Abstract

Tatton Brown Rahman Syndrome (TBRS) is a recently described overgrowth syndrome caused by variants in the *DNMT3A* gene. The description of its phenotype and the differences with its main differential diagnoses are still under development, with very few individuals of Latin American origin described to date. **Objective:** To describe a Chilean case of TBRS in order to broaden the phenotypic and genotypic spectrum of this new syndrome. **Clinical Case:** 9-year-old boy diagnosed with TBRS through whole-exome sequencing (WES), which showed a variant in *DNMT3A*: c.2311C > T, p. (Arg771*) that has not been previously reported in the literature in individuals with the condition. He presented the main characteristics of this syndrome with overgrowth from the neonatal stage, mild intellectual disability associated with autism spectrum disorder, absence of major abnormalities in internal organs, and characteristic dysmorphism with coarse facies, horizontal eyebrows, and prominent upper central incisors. An EEG showed alterations due to frequent interictal epileptiform activity in the left temporal region, with no history of seizures, and normal brain MRI. In addition, he presented advanced bone age, a common finding in other overgrowth syndromes but not frequently reported in TBRS. A sister showed normal genetic study and the segregation study of the variant identified in the parents could not be performed. **Conclusions:** The report of this case broadens the genotypic spectrum of the syndrome and contributes to the characterization of the phenotypic manifestations including individuals of different ethnicities, emphasizing its most common characteristics and others that hinder its differential diagnosis from other overgrowth syndromes.

Keywords:

Overgrowth;
Tatton-Brown-
Rahman;
Epigenetic;
DNMT3A

Introducción

Los síndromes de sobrecrecimiento se caracterizan por exceso de crecimiento pre o postnatal con un peso, talla o circunferencia craneana (CC) ≥ 2 desviaciones estándar (DE) sobre la media para la edad y el género, asociado a otras alteraciones fenotípicas que pueden superponerse entre los distintos síndromes, y con frecuencia a un riesgo aumentado de desarrollo de tumores^{1,2}. Generalmente son causados por alteraciones en factores implicados en el control de la proliferación celular o de marcadores epigenéticos, con mecanismos moleculares subyacentes variados, incluyendo variantes puntuales en genes, desórdenes de impronta y variantes de número de copias³.

El Síndrome de Tatton Brown Rahman (STBR OMIM #615879) se describió en el año 2014 en individuos con sobrecrecimiento estudiados mediante secuenciación completa de exoma (WES por sus siglas en inglés) donde se identificaron variantes heterocigotas en el gen *DNMT3A*⁴. Este codifica una enzima ADN metiltransferasa involucrada en el establecimiento de marcas de metilación durante el desarrollo embrionario y su acción está asociada a otras enzimas previa-

mente involucradas en trastornos de sobrecrecimiento como NSD1, asociada al Síndrome de Sotos^{5,6}.

El sobrecrecimiento y discapacidad intelectual (DI) son las características encontradas con mayor frecuencia en el STBR reportadas en $> 80\%$ de los casos, y su diagnóstico se basa en la presencia de estos dos rasgos y de una variante germinal en *DNMT3A*^{7,8}. Otros hallazgos presentes en el 20%-80% de los individuos son una apariencia facial distintiva que evoluciona en el tiempo haciéndose aparente en la adolescencia con cejas bajas, prominentes y horizontales; incisivos centrales prominentes, hiper movilidad articular, obesidad, hipotonía, alteraciones psiquiátricas y del comportamiento, cifoescoliosis y convulsiones no febriles⁸. Se han reportado más de 80 individuos con el síndrome con un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. La mayoría de los casos reportados han sido *de novo*, sin embargo, existen reportes de casos familiares y de mosaicismo paterno⁹⁻¹¹.

La descripción de su fenotipo y diferencias con sus principales diagnósticos diferenciales se encuentran aún en desarrollo, con muy pocos individuos de origen latinoamericano descritos. Presentamos el caso de un paciente de nacionalidad chilena con sobrecrecimien-

to, en quién se encontró a través de WES una variante probablemente patogénica en el gen *DNMT3A* no reportada previamente en la literatura en individuos con el STBR, con el objetivo de ampliar el espectro fenotípico y genotípico de este nuevo síndrome.

Caso Clínico

Escolar de 9 años, segundo hijo de padres no consanguíneos, de estatura 167 cm el padre y 160 cm la madre (dentro del promedio para la población chilena), ella con antecedente de sarcoidosis pulmonar. Su hermana mayor de 11 años presentó una edad ósea avanzada de 13 años a sus 10 años con 7 meses de edad cronológica, sin alteración de la talla asociada. Además, a ella se le diagnosticó trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH) y sobrepeso, sin alteraciones cognitivas o dismorfias asociadas.

El embarazo fue controlado, sin patologías asociadas y nació a las 37 semanas de edad gestacional mediante cesárea con un peso de 3.960 kg (2,25 DE) catalogado como grande para la edad gestacional, talla de 51 cm (1,04 DE), CC de 37.5 cm (3,62 DE) de acuerdo con las curvas de Alarcón y Pittaluga¹², y puntuación de APGAR 9-9.

Durante su etapa neonatal presentó síndrome hipotónico manejado con rehabilitación motora con buena evolución. En cuanto a su desarrollo psicomotor caminó a los 15 meses de edad y presentó un retraso en el inicio del lenguaje. A los 7 años fue diagnosticado con dispraxia verbal y motora, y a sus 9 años estaba en proceso de adquisición de capacidad de lecto-escritura en un colegio especial.

Desde su etapa de lactante estuvo por sobre la normalidad en las curvas de crecimiento en talla, peso y CC. A sus 9 años tuvo un peso de 57,7 kg (2,67 DE), talla 150 cm (2,42 DE), Índice de masa corporal (IMC) 25,6 (2,48 DE) de acuerdo con las curvas antropométricas de la OMS¹³, CC 57,5 (≥ 2 DE) de acuerdo con las curvas de Nellhaus¹⁴, y envergadura de 160 cm, con segmentos corporales proporcionados. Su desarrollo puberal a los 9 años fue de Tanner I, acorde a su edad. No presentó trastornos de la alimentación a lo largo de su vida.

Sus exámenes hormonales y bioquímicos incluyendo hormonas tiroideas, IGF-1, gonadotropinas, testosterona, calcio-fósforo, glicemia y hemoglobina glicosilada se encontraron dentro de rangos normales. Presentó un perfil lipídico alterado a sus 9 años con un colesterol total de 196 mg/dL y triglicéridos de 162 mg/dL. En la radiografía de carpo destacó una edad ósea avanzada de 13 años, a sus 8 años y 10 meses cronológicos de edad.

En la esfera neurológica se diagnosticó con DI leve,

trastorno del espectro autista (TEA) de alto rendimiento y TDAH, y estuvo en tratamiento con metilfenidato 10 mg al día. Las principales manifestaciones neurocognitivas que presentaba eran dificultades en el lenguaje expresivo con dislalias, alteraciones en la motricidad fina y modulación sensorial. Presentó dificultades para la mantención del sueño. A lo largo de su vida mantuvo tratamiento integral con fonoaudiología, terapia ocupacional, y psicopedagogía, mostrando avances positivos en todas las áreas con las terapias y sin diagnósticos de trastornos del comportamiento o conducta. Presentó un electroencefalograma alterado con muy frecuente actividad epileptiforme interictal temporal izquierda, sin historia de convulsiones, y se realizó una resonancia magnética de cerebro a los 9 años con resultado normal.

En la evaluación cardiovascular, no presentaba anomalías cardíacas, la presión arterial era normal, electrocardiograma sin alteraciones, holter de ritmo normal y una evaluación mediante ecocardiograma normal.

Entre los otros estudios realizados destacó neutropenia leve (con recuento absoluto de neutrófilos de 1.470/uL), con estudio de la variante V617F en el gen *JAK-2* para Síndrome Mieloproliferativo negativo. Audiometría e impedanciometría sin alteraciones, y ecotomografía abdominal normal. Fue operado de adenoidectomía a los 3 años y 6 meses.

Desde el punto de vista genético fue estudiado mediante cariotipo con un cariotipo 46,XY y se descartó el diagnóstico de Síndrome de X frágil mediante estudio molecular con PCR triple primer (TP-PCR) por su retraso del lenguaje.

A los 9 años fue evaluado por una especialista en genética clínica evidenciándose al examen físico rasgos toscos, cabello claro, frente prominente, estrechez bitemporal, cejas prominentes y horizontalizadas, pabellones auriculares de implantación baja, aumento de relleno palpebral, puente nasal ancho y plano, pestañas largas, fisuras palpebrales descendentes, ojos hundidos y de color verde, pliegue infraorbitario bilateral, mejillas rellenas, narinas antevertidas, labio superior en forma de cupido e inferior relleno, e incisivos centrales superiores prominentes (figura 1). Aparte de las dismorfias faciales descritas, no se encontraron otros rasgos dismórficos al examen físico completo del paciente.

Fue estudiado mediante WES en el laboratorio comercial CENTOGENE a través de una plataforma Illumina, encontrándose una variante heterocigota en el gen *DNMT3A*, NM_022552.4:c.2311C > T, p. (Arg771*), localizada en el cromosoma 2 en la posición 25463182 (Posición de referencia rs779626155) de acuerdo a la versión GRCh37/hg19 del genoma humano. La variante detectada se encuentra en una región



Figura 1. Fenotipo facial a los 9 años de edad. Nótese rasgos toscos, cabello claro, frente prominente, estrechez bitemporal, cejas horizontalizadas, pabellones auriculares de implantación baja, mejillas rellenas, narinas antevvertidas, labio superior en forma de cupido e inferior relleno, incisivos centrales superiores prominentes.

de adecuada cobertura y profundidad por las lecturas de la secuenciación ($\geq 20x$) y fue confirmada mediante secuenciación de Sanger. La variante genera un codón prematuro de parada y de acuerdo a los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) fue clasificada como probablemente patogénica. Esta variante no ha sido identificada previamente en individuos con el STBR, sin embargo, ha sido descrita asociada a adenocarcinoma colorectal¹⁵.

Dados los antecedentes de edad ósea avanzada, sobrepeso y TADH en la hermana, ella también fue estudiada mediante WES, descartando la presencia de la variante en *DNMT3A* identificada en el probando, y no se identificaron variantes patogénicas asociadas al fenotipo descrito. No se pudo realizar el estudio de segregación en los padres de la variante identificada, sin embargo, ninguno de ellos presentaba alteraciones en la historia clínica o dismorfias al examen físico sugerentes de enfermedad, teniendo ambos historia de un desarrollo intelectual, antropométrico y puberal normales.

Discusión

Los síndromes de sobrecrecimiento han ido en constante aumento en las últimas décadas y el WES

ha demostrado un alto rendimiento diagnóstico identificando la causa molecular hasta en un 50% de los casos, con al menos 14 genes involucrados³. Un número significativo de casos es producido por variantes patogénicas en genes de regulación epigenética: *NSD1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *CHD8* y *EED*². Las variantes patogénicas más frecuentes son en *NSD1* (34%), *EZH2* (4,8%) y *DNMT3A* (2,5%), los dos primeros genes asociados al Síndrome de Sotos y de Weaver respectivamente³.

El paciente de este artículo presenta un fenotipo compatible con STBR con sobrecrecimiento presente desde la etapa neonatal acompañado de trastornos del neurodesarrollo (tabla 1). La DI en los individuos con STBR varía desde individuos con capacidad limítrofe a DI severa, frecuentemente acompañada de TEA cuya severidad suele disminuir con la edad^{7,16}.

Los principales diagnósticos diferenciales de este nuevo síndrome de sobrecrecimiento son el Síndrome de Sotos (OMIM #117550), de Weaver (OMIM #277590) y de Malan (OMIM #614753)¹. Estos comparten en su presentación el sobrecrecimiento postnatal asociado a alteraciones del neurodesarrollo, y presentan diferencias primordialmente en cuanto a las dismorfias faciales. La edad ósea avanzada presente en el paciente de este reporte es una característica común en los Síndrome de Sotos y de Weaver, pero no ha sido

Tabla 1. Frecuencia de las principales características clínicas en el Síndrome de Tatton Brown Rahman de acuerdo a reportes publicados^{7,8,13} y manifestaciones en el paciente de este reporte

	Reportes publicados	Reporte actual
<i>Alteraciones del neurodesarrollo</i>		
Discapacidad intelectual	94%	Presente
Alteraciones del comportamiento y psiquiátricas	51%	Presente
Trastorno de déficit atencional e hiperactividad	7%	Presente
Trastorno del espectro autista	36% - 44%	Presente
Convulsiones	20%	Ausente
Retraso del desarrollo psicomotor	8%	Presente
Retraso del desarrollo del lenguaje	6%	Presente
<i>Alteraciones del crecimiento</i>		
Talla > 2 DE	71%	Presente
Peso > 2DE	59%	Presente
Circunferencia craneana > 2DE	41%	Presente
Peso de nacimiento > 2 DE	28%	Presente
Talla de nacimiento > 2DE	18%	Ausente
<i>Dismorfias faciales</i>		
Cejas horizontalizadas	24%	Presente
Cejas gruesas	20%	Ausente
Frente amplia	16%	Presente
Cara larga ovalada	12%	Ausente
Filtrum marcado	11%	Ausente
Paladar alto	9%	Ausente
Fisuras palpebrales descendentes	8%	Presente
Labio superior y bermellón finos	7%	Presente
Puente nasal ancho	2%	Presente
<i>Otras manifestaciones</i>		
Hipermovilidad articular	55%	Ausente
Hipotonía	51%	Presente
Cifoescoliosis	29%	Ausente
Pie Plano	7%	Ausente

reportada con frecuencia en el STBR¹⁶. La edad ósea avanzada en la hermana del probando, quién no porta la variante identificada en *DNMT3A*, plantea la posibilidad de que existan otros factores familiares asociados a esta manifestación.

Las dismorfias faciales del paciente presentado son compatibles con las de otros pacientes con STBR, con rasgos toscos con presencia de cejas horizontalizadas e incisivos centrales superiores prominentes como dismorfias más frecuentes^{1,8}. La facies típicamente descrita en el Síndrome de Sotos es alargada, con una frente prominente, mentón largo y prominente, escaso cabello fronto-temporal y fisuras palpebrales descenden-

tes¹⁷. Por otra parte, en el Síndrome de Weaver, se describen pabellones auriculares grandes y carnosos, una frente amplia, hipertelorismo ocular y microretrognatia¹⁸. Dentro de las manifestaciones en otros sistemas que acompañan a estos síndromes, en el Síndrome de Sotos, destacan la hipotonía, anomalías cardíacas, renales y cerebrales, y manifestaciones esqueléticas como escoliosis y pie plano. En el Síndrome de Weaver son frecuentes la piel laxa, camptodactilia y hernia umbilical^{17,18}. Muchas de estas características pueden estar presentes también en el STBR con distinta frecuencia (tabla 1).

Actualmente no existen guías de seguimiento o tra-

tamientos específicos para el síndrome, no obstante, se recomienda dentro de su evaluación la realización de ecocardiograma al diagnóstico, evaluar el grado de hipotonía e hipermovilidad articular para determinar la necesidad de ejercicios dirigidos, y que los clínicos estén alerta a complicaciones como alteraciones del comportamiento/psiquiátricas, cifoescoliosis y convulsiones⁸. El hallazgo de neutropenia amerita un seguimiento a pesar de que no existen protocolos definidos de supervisión de tumores, recomendándose la vigilancia clínica de posibles síntomas asociados a cáncer hematológico⁸.

Se han descrito distintos tipos de variantes patogénicas en el gen *DNMT3A* causantes de STBR, entre ellas variantes de tipo cambio de sentido, variantes sin sentido, variantes de cambio de marco de lectura y deleciones completas del gen. Las variantes de cambio de sentido que afectan los principales dominios funcionales de la proteína son las más frecuentes^{7,11,19}.

Las variantes somáticas en *DNMT3A* son comunes en neoplasias, encontrándose en cerca de un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y en otras neoplasias hematológicas²⁰. Se han reportado dos casos de pacientes con STBR con LMA y un caso con meduloblastoma. Aún no está determinado si existe un mayor riesgo de neoplasias asociado a este síndrome²⁰⁻²³. El espectro de variantes entre aquellas somáticas identificadas en neoplasias y las germinales en individuos con STBR es diferente, pero existen casos de STBR causados por algunas de las variantes más comunes en LMA²⁰. En el caso reportado, la variante había sido descrita previamente como una variante somática en adenocarcinoma colorectal¹⁵.

Por otra parte, variantes somáticas en *DNMT3A* son comúnmente observadas en individuos sanos asociado a hematopoyesis clonal relacionada a la edad, pudiendo encontrarse presentes en bases de datos de población control, lo que se debe tener en cuenta al realizar el análisis de patogenicidad de estas^{7,22}.

La variante sin sentido encontrada en el probando fue inicialmente clasificada como probablemente patogénica por el laboratorio comercial. Su clasificación actual según criterios de la ACMG corresponde a una variante patogénica por tratarse de una variante truncante en un gen cuya pérdida de función y haploinsuficiencia es un mecanismo conocido de enfermedad, por su ausencia en grandes bases de datos de población control (gnomAD genomas); y predicciones de patogenicidad por herramientas computacionales *in silico* (Mutationtaster) que predicen que trunca la proteína o produce degradación del RNA mensajero mediada por variantes terminadoras^{16,24,25}. Aún no hay estudios funcionales reportados que demuestren su patogenicidad *in vitro*.

Conclusión

El WES permitió identificar una variante patogénica en *DNMT3A* que no ha sido previamente reportada en la literatura en pacientes con STBR en un individuo de origen latinoamericano. El diagnóstico de la causa subyacente al sobrecrecimiento permitió concluir la realización de exámenes en búsqueda de una etiología y enfocar las evaluaciones a la pesquisa precoz de potenciales complicaciones mediante una evaluación inicial cardiológica, seguimiento neurológico y hemato-oncológico orientado a la supervisión de neoplasias hematológicas. El diagnóstico recalca además la necesidad de un manejo multidisciplinario continuo con énfasis en el tratamiento y vigilancia de las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al STBR, y permitió realizar un asesoramiento genético a los padres acorde a la herencia reportada para el síndrome. Una limitación de este reporte es que no se confirmó la presencia o ausencia de la variante en los padres, por lo que no se puede afirmar que se trate de una variante presuntamente *de novo*.

Por otra parte, el reporte de nuevos casos de diferentes etnias permitirá generar mejores correlaciones genotipo-fenotipo en este síndrome, de prevalencia desconocida y posiblemente subdiagnosticado, para así delimitar su historia natural y elaborar pautas de seguimiento. La ampliación del espectro de variantes a su vez permitirá comprender mejor el mecanismo molecular subyacente, la relación que existe entre las variantes somáticas y germinales en este gen y determinar si esto se relaciona a un riesgo aumentado de neoplasias.

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 padres (tutores) de la paciente 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

- Brioude F, Toutain A, Giabicani E, et al. Overgrowth syndromes - clinical and molecular aspects and tumour risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):299-311.
- Burkardt DD, Tatton-Brown K, Dobyns W, et al. Approach to overgrowth syndromes in the genome era. *Am J Hum Genet.* 2019;181(4):483-90.
- Tatton-Brown K, Loveday C, Yost S, et al. Mutations in Epigenetic Regulation Genes Are a Major Cause of Overgrowth with Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017;100(5):725-36.
- Tatton-Brown K, Seal S, Ruark E, et al. Mutations in the DNA methyltransferase gene DNMT3A cause an overgrowth syndrome with intellectual disability. *Nat Genet.* 2014;46(4):385-8.
- Lyko F. The DNA methyltransferase family: A versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat Rev Genet.* 2018;19(2):81-92.
- Weinberg DN, Papillon-Cavanagh S, Chen H, et al. H3K36me2 recruits DNMT3A and shapes the intergenic DNA methylation landscape. *Nature.* 2019;573(7773):281-6.
- Lane C, Tatton-Brown K, Freeth M. Tatton-Brown-Rahman syndrome: cognitive and behavioural phenotypes. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(8):993-8.
- Tatton-Brown K, Zachariou A, Loveday C, et al. The Tatton-Brown-Rahman Syndrome: A clinical study of 55 individuals with de novo constitutive DNMT3A variants. *Wellcome Open Res.* 2018;3:1-17.
- Balci TB, Strong A, Kalish JM, et al. Tatton-Brown-Rahman syndrome: Six individuals with novel features. *Am J Hum Genet.* 2020;182(4):673-80.
- Xin B, Marino TC, Szekeley J, et al. Novel DNMT3A germline mutations are associated with inherited Tatton-Brown-Rahman syndrome. *Clin Genet.* 2017;91(4):623.
- Lee CG, Jang JH, Seo JY. First identified Korean family with Tatton-Brown-Rahman syndrome caused by the novel DNMT3A variant c.118G > C p. (Glu40Gln). *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(4):253-6.
- Alarcón RJ, Alarcón VY, Hering AE, et al. Curvas antropométricas de recién nacidos chilenos. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79(4):364-72.
- OMS. Patrones de crecimiento de escolares y adolescentes entre 5 años 1 mes y 19 años [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
- Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics.* 1968;41(1):106-14.
- Schrader KA, Cheng DT, Prasad M, et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol.* 2017;2(1):104-11.
- Tenorio J, Alarcón P, Arias P, et al. Further delineation of neuropsychiatric findings in Tatton-Brown-Rahman syndrome due to disease-causing variants in DNMT3A: seven new patients. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(4):469-79.
- Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: An analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet.* 2005;77(2):193-204.
- Tatton-Brown K, Murray A, Hanks S, et al. Weaver syndrome and EZH2 mutations: Clarifying the clinical phenotype. *Am J Hum Genet.* 2013;161(12):2972-80.
- Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, et al. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Hum Genet.* 2016;170(5):1339-42.
- Hollink IHIM, van den Ouweland AMW, Beverloo HB, et al. Acute myeloid leukaemia in a case with Tatton-Brown-Rahman syndrome: The peculiar DNMT3A R882 mutation. *J Med Genet.* 2017;54(12):805-8.
- Kosaki R, Terashima H, Kubota M, et al. Acute myeloid leukemia-associated DNMT3A p. Arg882His mutation in a patient with Tatton-Brown-Rahman overgrowth syndrome as a constitutional mutation. *Am J Hum Genet.* 2017;173(1):250-3.
- Shen W, Heeley JM, Carlston CM, et al. The spectrum of DNMT3A variants in Tatton-Brown-Rahman syndrome overlaps with that in hematologic malignancies. *Am J Hum Genet.* 2017;173(11):3022-8.
- Sweeney KJ, Mottolese C, Belot A, et al. The first case report of medulloblastoma associated with Tatton-Brown-Rahman syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;179(7):1357-61.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar [VCV000419534.4], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000419534.4>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.

Utilidad del tamizaje prenatal de enfermedad de Chagas congénita

Utility of prenatal screening for Congenital Chagas disease

Josefina Pimentel González^{a,b}, María José Escalante Rivas^{a,b,c},
Rocío Inojosa Mackenzie^{a,b}, Carolina Vergara Zuñiga^{a,b,c}

^aServicio de Neonatología, Centro Asistencial Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

^bPontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^cUniversidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 23 de marzo de 2021; Aceptado: 4 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La transmisión congénita de la enfermedad de Chagas es la principal forma de contagio en Chile, siendo un problema de salud pública. Los niños contagiados tienen riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas, gastrointestinales y del sistema nervioso central graves.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Da a conocer, a través de la descripción de un caso clínico, la utilidad del tamizaje prenatal para la pesquisa y tratamiento precoz de nuevos casos de enfermedad de Chagas.

Resumen

La enfermedad de Chagas (EC) es una patología parasitaria producida por el *Trypanosoma cruzi*. Constituye, sobre todo su transmisión congénita, un problema de salud pública tanto para territorios endémicos como no endémicos, siendo la principal forma de contagio en Chile. **Objetivos:** Describir un caso de EC congénita y dar a conocer la utilidad del tamizaje prenatal. **Caso Clínico:** Recién nacida de pretérmino de 29 semanas, hija de madre multipara con antecedente de EC detectado en tamizaje prenatal de embarazo actual. Por el antecedente se realizó PCR de *Trypanosoma cruzi* a los 4 días de vida que resultó indetectable. A las 6 y 8 semanas de vida, respectivamente, presentó rash máculo eritematoso y cuadro febril asociado a dificultad respiratoria, ambos autolimitados. En fondo de ojo de seguimiento por prematuridad a las 8 semanas de vida, se observaron granulaciones retinales bilaterales por lo que se realizó estudio de TORCH resultando negativo. Simultáneamente a las 8 semanas, por el antecedente materno de EC, se realizó una segunda PCR de *Trypanosoma cruzi* que resultó positiva. Se informó visualización de tripomastigotes confirmándose el diagnóstico de EC congénita. Se trató con Nifurtimox presentando reacción adversa a los 35 días con neutropenia, regurgitaciones y peso estacionario, por lo que se sustituyó el medicamento por Benznidazol, con lo que completó 60 días de tratamiento. A 22 meses de seguimiento, se mantiene asintomática. **Conclusiones:** Es necesario aumentar los esfuerzos en la prevención, detección precoz de nuevos casos y estudio de familiares directos, siendo este reporte un ejemplo de la utilidad del tamizaje prenatal para la pesquisa y tratamiento precoz de nuevos casos de EC.

Palabras clave:

Enfermedad de Chagas;
Infección Congénita;
Trypanosoma Cruzi;
Recién Nacido

Abstract

Chagas Disease is a pathology caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*. It is considered a public health issue, especially its congenital transmission, not only in endemic countries but also in non-endemic ones, being the main form of transmission in Chile. **Objectives:** To describe a congenital Chagas Disease case and to report about the usefulness of prenatal screening for Chagas Disease. **Clinical Case:** A 29-week preterm newborn of a multiparous mother with Chagas Disease detected in the perinatal screening of current pregnancy. Due to history of *Trypanosoma cruzi*, PCR was performed on the 4th day of life resulting undetectable. At the 6th and the 8th week of life, a macular erythematous rash and fever and respiratory distress were observed, respectively, both self-limited. At the 8th week of life, as a routine prematurity follow-up, a fundus examination was performed which showed bilateral retinal granulation, therefore, a TORCH study was performed with a negative result. Also, in this same week, a second *Trypanosoma cruzi* PCR was performed, with a positive result. Lab tests reported visualization of trypomastigotes, confirming the Congenital Chagas Disease diagnosis. The patient was treated with Nifurtimox, presenting an adverse reaction at 35 days of treatment with neutropenia, vomiting, and poor weight gain. The treating drug was replaced by Benznidazole, achieving 60 days of treatment. At 22 months of chronologic age, the patient has remained asymptomatic. **Conclusions:** It is necessary to increase efforts in prevention, early detection, and study of direct relatives. This report is an example of the usefulness of Chagas disease prenatal screening for the detection and early treatment of new cases.

Keywords:

Chagas Disease;
Congenital Infection;
Trypanosoma Cruzi;
Newborn

Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) es una patología parasitaria producida por el *Trypanosoma cruzi*, generalmente conocida por su transmisión a través del vector *Triatoma infestans*, también llamado vinchuca. Esta enfermedad además se puede transmitir de manera transplacentaria, por transfusiones, trasplante de órganos y por ingesta de alimentos contaminados^{1,2}.

Actualmente, la EC y sobre todo su transmisión congénita, constituye un problema de salud pública tanto para territorios endémicos como no endémicos, existiendo un riesgo de transmisión transplacentaria en áreas endémicas de 5% versus 2,7% en áreas no endémicas³. Es por esto que la OMS la califica como parte de las enfermedades mundialmente desatendidas⁴.

Según estimaciones realizadas por la OMS, el 2010, existían alrededor de 5,7 millones de personas afectadas por la enfermedad y 1 millón 125 mil mujeres en edad fértil infectadas⁵. Estas mujeres, de no ser diagnosticadas y tratadas, podrían transmitir la infección en todos sus embarazos^{1,6}.

Actualmente, la transmisión congénita es la principal forma de contagio en zonas no endémicas y en aquellas en que se ha logrado la interrupción de la transmisión vectorial, como es el caso de Chile^{2,6,7}.

En Chile históricamente la zona endémica de *Triatoma infestans* se extendía desde la región de Arica y Parinacota a la Región de O'Higgins. Cuando se implementó el programa nacional de EC, del total de viviendas existentes en el área endémica el 26,6% estaban infestadas⁸. Inicialmente los esfuerzos se concentraron

en el control vectorial, sin embargo, no fue hasta 1991 en que el programa logró ampliar su cobertura de intervenciones a toda el área endémica, logrando alcanzar la meta de interrupción de la transmisión vectorial en 1999 con un 0,2% de infestación domiciliar, certificado ese año por el INCOSUR-Chagas y re-certificado el 2016⁸.

En Chile se realiza vigilancia epidemiológica mediante los formularios de enfermedades de notificación obligatoria. Si bien esta enfermedad todavía se concentra en el norte de Chile, se notifican casos a lo largo de todas las regiones del país⁸. El 2017 se reportaron 1.507 casos con una tasa de 8,2 casos por cien mil habitantes, siendo la tasa de notificación en menores de 1 año de 5,23 casos por cien mil habitantes⁸. Si bien la notificación de la EC congénita presenta números bastante discretos, estos presentan una tendencia al aumento, existiendo casos nuevos todos los años⁹. Durante el año 2017 se notificaron 23 casos de EC congénita, siendo los servicios de salud con más notificación los de Atacama y Coquimbo⁸.

Si bien la cobertura del tamizaje en gestantes ha aumentado durante los últimos años, todavía Chile está lejos, sobre todo en las regiones no endémicas del país, de alcanzar la meta propuesta por la OPS y la OMS de aumentar a un 90% o más el tamizaje en embarazadas¹⁰. En el 2017, el promedio nacional de cobertura fue de 51,4%, con un 75% en la zona endémica y sólo un 8% en la zona no endémica⁸. En la norma técnica definida el 2014 estaba determinado ofrecer el examen serológico a toda mujer embarazada al ingreso del control prenatal o consulta preconcepcional de la zona en-

démica y solicitar según sospecha clínica en la zona no endémica¹. Desde el 2017 el Plan Nacional de Control y Prevención de EC determinó como obligatorio el tamizaje serológico en todo control prenatal¹¹.

Los objetivos de este reporte son describir un caso de EC congénita y dar a conocer la utilidad del tamizaje prenatal de EC en Chile.

Caso Clínico

Recién nacida de pretérmino de 29 semanas de 1.260 g, adecuada para la edad gestacional, hija de madre proveniente de Santiago de Chile, zona no endémica de EC, múltipara de dos prematuros de causa idiopática, de 29 y 35 semanas, con antecedente de EC detectado en tamizaje prenatal de rutina del primer trimestre de embarazo actual, ante el cual se mantuvo una conducta expectante durante el embarazo, sin antecedentes familiares previamente conocidos de EC. VDRL no reactivo y VIH negativo.

Cursó embarazo controlado con uso de progesterona vaginal desde las 18 semanas de gestación por antecedente de partos prematuros. Se hospitalizó a las 28+6 semanas por metrorragia, al ingreso se descartó desprendimiento de placenta y placenta previa y se administraron corticoides. A los 5 días evolucionó con síndrome de parto prematuro, se administraron tocolíticos, sin resultado, por lo que se realizó amniocentesis que resultó sospechosa de infección por lo que se indicaron antibióticos y se dejó en evolución espontánea.

Nació finalmente con 29 semanas de gestación y 1.260 g, adecuada para la edad gestacional, con dificultad respiratoria, que evolucionó como taquipnea transitoria. Se mantuvo en tratamiento con Ampicilina y Gentamicina por 3 días descartándose sepsis precoz. Por antecedente materno se realizó PCR de *Tripanosoma cruzi* a los 4 días de vida que resultó indetectable.

A las 6 semanas de vida, presentó cuadro de desaturaciones y exantema macular eritematoso leve autolimitado de 4 días de duración con parámetros inflamatorios bajos. Posteriormente a las 8 semanas de vida presentó un cuadro febril hasta 38,4°C con polipnea, retracción costal, taquicardia y desaturaciones. Se solicitaron parámetros inflamatorios y radiografía de tórax que resultaron normales y un panel viral respiratorio que resultó negativo. El cuadro se resolvió espontáneamente, planteándose en ese momento una virosis respiratoria.

A las 4 y 8 semanas de vida se realizaron fondos de ojos por seguimiento de prematuridad, sin retinopatía del prematuro. Sin embargo, en examen a las 8 semanas, se observaron granulaciones retinales bilaterales, por lo que se realizó estudio de citomegalovirus, toxoplasma y rubeola, resultando negativos. Simultá-

neamente a las 8 semanas, por antecedente materno de EC, se tomó una segunda muestra para PCR de *Tripanosoma cruzi* que resultó positiva. Se informó desde el laboratorio visualización de tripomastigotes confirmando el diagnóstico de EC congénita.

Se contactó a equipo de infectología quienes indicaron inicio de Nifurtimox por 60 días, envió de nueva muestra al Instituto de Salud Pública (ISP) y control semanal con infectología. Previo a iniciar tratamiento la paciente se encontraba sin alteraciones al examen físico, con hemograma, perfil bioquímico, pruebas hepáticas, ecocardiograma y electrocardiograma normales. Al control a los 35 días de tratamiento, la paciente presentó neutropenia hasta 700 por mm³, regurgitaciones y peso estacionario por lo que se decidió suspender el tratamiento por 1 mes y luego reiniciar con Benznidazol. La paciente completó, a los 7 meses de vida cronológica, 60 días de tratamiento con Benznidazol sin reacciones adversas. Al mes de finalizado el tratamiento persistía con PCR de *Tripanosoma cruzi* positivo e IgG de *Tripanosoma cruzi* indeterminada, con valores cercanos a límites de corte. Al año de finalizado el tratamiento, en nuevo control persiste con serología PCR positiva e IgG resulta positiva 1/160.

La paciente, con 1 año 10 meses de edad cronológica, se mantiene asintomática, en seguimiento por equipo de infectología, pero con mala adherencia a controles. Se solicitó información a equipo de infectología tratante respecto a realización IgG de *Tripanosoma cruzi* a hermanos, la cual no se habría realizado aún.

Discusión

La transmisión congénita se asocia a parasitemias maternas altas^{12,13}. Si bien la transmisión puede ocurrir en cualquier trimestre^{11,12}, lo más frecuente es que se de en el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que las parasitemias aumentan durante este período^{7,12,13}. Se ha evidenciado que el riesgo de transmisión congénita podría disminuir tratando a las mujeres con EC previo al embarazo¹⁴. La Organización Panamericana de Salud (OPS) recomienda tratar a toda mujer con EC en edad fértil⁹. Sin embargo, es importante destacar que tanto el embarazo como la lactancia son contraindicaciones para el tratamiento antiparasitario¹.

Ante la infección congénita existe más riesgo de parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y rotura prematura de membranas⁷. De los recién nacidos con EC congénita un 60-90% será asintomático^{15,16}. La clínica es inespecífica con signos comunes a otras infecciones congénitas^{1,2,7}. Es frecuente el bajo peso de nacimiento, la hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, la hepatomegalia y esplenomegalia¹¹. También se puede presentar anemia, trombocitopenia,

exantemas, cardiomegalia, miocarditis, convulsiones, meningoencefalitis y dificultad respiratoria por neumonitis parasitaria^{1,2,7,11}. Además, puede encontrarse vitreitis y retinitis en el examen oftalmológico¹⁷. Aquellos con signos de infección tienen una mortalidad del 5%, asociándose a altas parasitemias^{6,18,19}.

En el caso, encontramos varias de estas manifestaciones clínicas, las que inicialmente fueron interpretadas como cuadros inespecíficos sin etiologías claras, pero que posteriormente se explicaron por la EC congénita: el parto prematuro, el exantema a las 6 semanas de vida, el cuadro febril asociado a la dificultad respiratoria a las 8 semanas, interpretada como neumonitis parasitaria, y finalmente la retinitis encontrada en el fondo de ojos.

Para poder hacer el diagnóstico, se debe realizar una búsqueda activa en todo recién nacido hijo de madre con EC o que presente síntomas sugerentes (figura 1). Ante la sospecha de una infección congénita

por EC se debe realizar durante los primeros días de vida una primera PCR para *Trypanosoma cruzi*, la cual debe repetirse a los 2 meses de vida. Si ambas resultan detectables el diagnóstico se confirma. Si sólo la segunda muestra resulta detectable se debe solicitar inmediatamente una nueva muestra. Si esta nueva muestra resulta indetectable se debe realizar una última PCR a los 9 meses de vida¹¹. También se puede realizar el diagnóstico mediante un examen parasitológico directo en busca de visualización de tripomastigotes, forma de circulación del parásito en la sangre, el cual de ser positivo es confirmatorio, aunque tiene una baja sensibilidad¹¹. En mayores de 9 meses se recomienda utilizar serología IgG para el diagnóstico⁹ ya que el ADN del parásito frecuentemente se hace indetectable en la etapa crónica de la enfermedad y en menores de 9 meses, la circulación de anticuerpos maternos podrían generar falsos positivos². En Chile toda muestra positiva debe ser confirmada en el ISP¹¹.

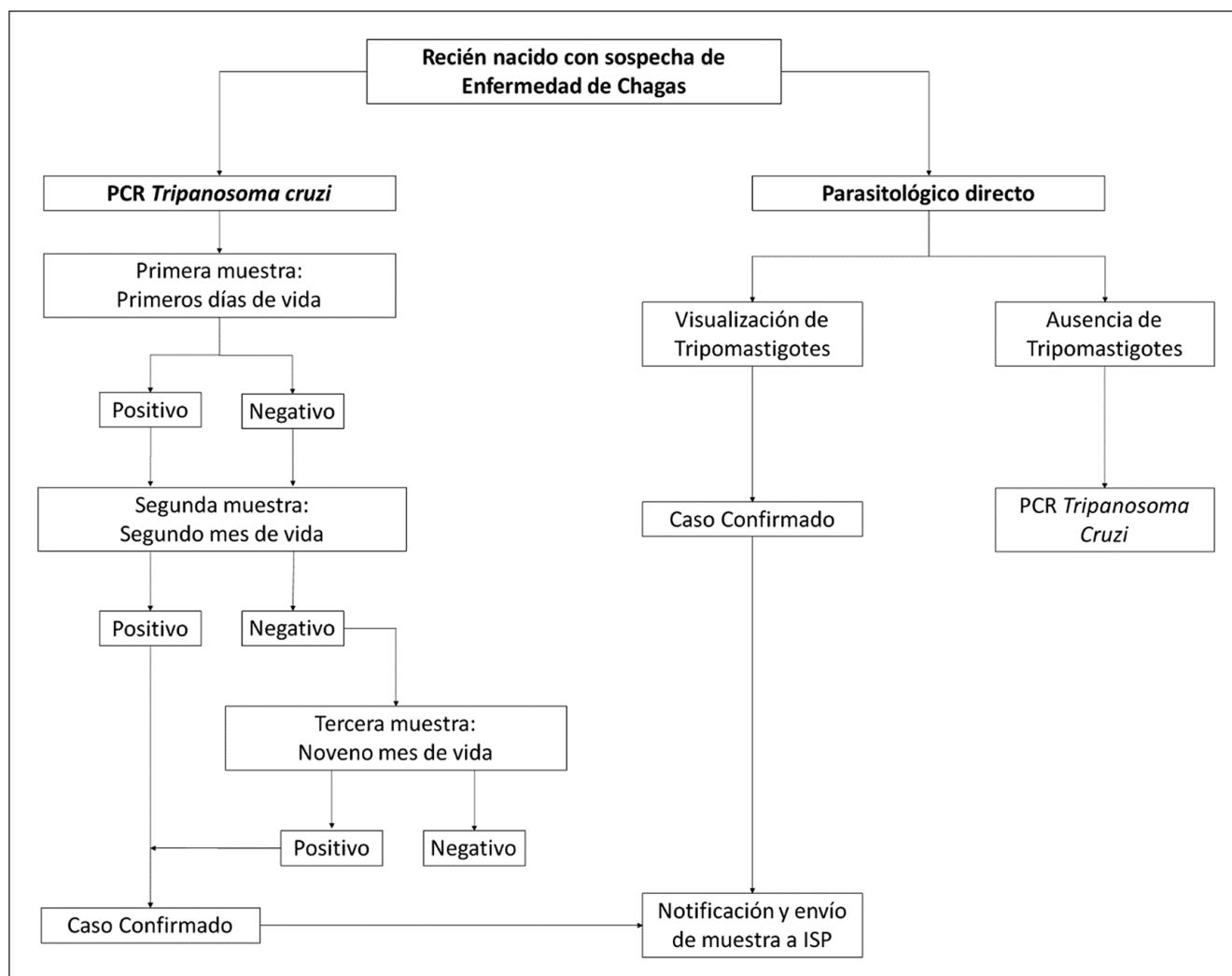


Figura 1. Estudio diagnóstico en recién nacido con sospecha de Enfermedad de Chagas Congénita.

Como en este reporte, frente al diagnóstico de un caso índice, como la madre de este recién nacido, se debe estudiar a todos los familiares directos^{1,6,8}, sobre todo porque representa la posibilidad de diagnóstico y tratamiento de otros niños y de potenciales gestantes, en quienes se ha demostrado el beneficio del tratamiento^{1,9}. Se solicitó información al equipo de infectología tratante, respecto al estudio de los hermanos de la paciente, sin embargo, al momento de publicar este reporte, aún no se ha realizado. Es importante destacar que de no ser diagnosticados y tratados, el 20-40% de los lactantes y niños con EC desarrollarán complicaciones cardíacas, gastrointestinales y del sistema nervioso central graves a largo plazo¹⁷.

El tratamiento antiparasitario en infección congénita tiene por objetivo primario curar la enfermedad, buscando también prevenir la progresión de esta, evitar las complicaciones a largo plazo y prevenir la transmisión vertical a nuevas generaciones¹. Es más efectivo a menor edad de inicio de tratamiento y se realiza con Nifurtimox o Benznidazol. Estos deben iniciarse en dosis crecientes hasta alcanzar la dosis terapéutica alrededor del quinto día^{1,2,11}. Ambos se administran cada 8 horas siendo las dosis terapéuticas para recién nacidos de 15 mg/kg/día para Nifurtimox y 7,5 mg/kg/día para Benznidazol^{1,11}. El tratamiento tiene una duración de 60 días, requiriendo firma de consentimiento informado y supervisión periódica de la farmacoterapia con hemograma, perfil bioquímico, creatinina, orina completa, electrocardiograma y ecocardiograma, recomendándose control previo al inicio del tratamiento y luego semanal durante el primer mes para detectar posibles reacciones adversas al medicamento, pudiendo espaciarse luego cada 15 días¹¹. Tras finalizar el tratamiento se debe realizar un seguimiento serológico con IgG y PCR para *Trypanosoma cruzi* al mes, a los 6 meses y luego anual por 5 años¹¹. Es importante destacar que la serología puede demorar hasta 3 años en negativizarse¹¹. Existen tasas de curación cercanas al 100% cuando el tratamiento es administrado dentro del primer año de vida^{2,7}, siendo generalmente bien tolerado en lactantes y niños¹⁷.

La transmisión congénita es el mecanismo más importante en Chile, tanto en la zona históricamente endémica como en la no endémica. Sin embargo, según los datos del 2017 la cobertura de mujeres en proceso de gestación es levemente superior a la mitad de las embarazadas de Chile⁸. La obligatoriedad del tamizaje serológico en el control prenatal determinada el 2017 por el Plan Nacional de Control y Prevención de EC, permite estimar una mejoría significativa en la cobertura y con esto en el diagnóstico precoz y tratamiento de infecciones congénitas.

Respecto a la posible disminución en el riesgo de transmisión congénita al tratar a mujeres previo al

embarazo, existe la necesidad de generar mayor evidencia. Sin embargo, se hace planteable la posibilidad de ampliar la cobertura del tamizaje a todas las mujeres en edad fértil como medida de prevención primaria.

Por otro lado, es importante mantener la educación de la población respecto a la EC y los beneficios de su diagnóstico precoz y tratamiento, por una parte, para prevenir la transmisión vectorial en las infecciones esporádicas que todavía existen y por otra, porque en los últimos registros del 2009 existen recién nacidos que no fueron tratados por rechazo materno a la terapia¹⁵. Además, en registros del 2017 un 30% de lactantes menores de un año diagnosticados con EC congénita no habrían finalizado el tratamiento⁸.

Finalmente es importante recalcar nuevamente la importancia de estudiar a todos los familiares directos de los casos índices, ya que representa la posibilidad de diagnóstico y tratamiento de otros niños y de potenciales gestantes.

Conclusión

Si bien Chile cuenta con grandes avances respecto al control de la EC, es necesario aumentar los esfuerzos en la prevención, detección precoz de nuevos casos y estudio de familiares directos, siendo este reporte un ejemplo de la utilidad del tamizaje prenatal para la pesquisa y tratamiento precoz de nuevos casos de EC.

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

- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Norma general técnica: control y prevención nacional de la enfermedad de Chagas 2014. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA%20TECNICA_CHAGAS_FINAL.pdf
- Tustin A, Bowman N. Chagas disease. *Pediatrics in Review* 2016;37(4):177-8.
- Howard E, Xiong X, Carlier Y, et al. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014;121(1):22-33.
- OMS, OPS. 55° Consejo directivo. 68° Sesión del comité regional de la OMS para las Américas 2016. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-15-s.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates 2015. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf?ua=1>
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas Disease: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Control of Newborn, Siblings and Pregnant Women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(10):e1250.
- Cofre F, Delpiano L, Labraña Y. et al. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chil Infectol*. 2016;33(2):191-216.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Informe estrategia integrada de prevención y control de la enfermedad de Chagas 2017. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/FOLLETO_PROGRAMA-CHAGAS.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. OPS 2018. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275320433_spa.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. ETMI-PLUS: marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. OPS 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34306/OPSCHA17009-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Manual de procedimiento para la atención de paciente con enfermedad de Chagas 2017. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/2018.01.18_ENFERMEDAD-DE-CHAGAS-2017.pdf
- Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti A, et al. Congenital Chagas disease: an update. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2015;110(3):363-8.
- Carlier Y, Truys C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Tropica* 2015;151:103-15.
- Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, et al. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:484-7.
- Apt W, Zulantay I, Arnelo M. et al. Congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Chile: a multidisciplinary study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107(2):98-104.
- Cucunubá Z, Valencia-Hernández C, Puerta C, et al. Primer consenso colombiano sobre Chagas congénito y orientación clínica a mujeres en edad fértil con diagnóstico de Chagas. *Infectio*. 2014;18(2):50-65.
- Edwards M, Stimpert K, Bialek S, et al. Evaluation and Management of Congenital Chagas Disease in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(5):461-9.
- Carlier I, Truys C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Tropica* 2015;151:103-15.
- Cevallos AM, Hernández R. Chagas disease: pregnancy and congenital transmission. *Bio Med Res Int*. 2014;2014:401864.
- Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Davila M, et al. Risk factors and primary preventions of congenital Chagas disease in a nonendemic Country. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):496-502.
- Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2015;110(4):507-9.
- Messenger L, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(5):415-21.
- Muñoz P, Thiermann E, Atías A, et al. Enfermedad de Chagas congénita sintomática en recién nacidos y lactantes. *Rev. Chil. Pediatr*. 1992;63(4):196-202.

Desarrollo de Síndrome nefrótico en paciente con Tiroiditis de Hashimoto

Development of nephrotic syndrome in a patient with Hashimoto's Thyroiditis

Gianfranco Tomarelli R.^a, Camila Ampuero A.^a, Pilar Hevia J.^b,
Alejandro Donoso F.^a, Daniela Arriagada S.^a

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago. Chile.

^bHospital San Juan de Dios. Santiago. Chile.

Recibido: 7 de septiembre de 2021; Aceptado: 17 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La aparición de proteinuria como manifestación de compromiso renal secundario ocurre en el 10 a 30% de los casos de tiroiditis autoinmune.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportar y recordar la existencia de esta complicación, revisando los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Resumen

El desarrollo de un síndrome nefrótico en concomitancia con una tiroiditis de Hashimoto es una asociación infrecuente en la edad pediátrica. **Objetivo:** Reportar una complicación infrecuente de la tiroiditis autoinmune, como es la aparición de un síndrome nefrótico. **Caso Clínico:** Paciente de 10 años que se presenta con síndrome nefrótico y bocio. Se pesquiza antecedente de tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo no tratado. Se inicia terapia corticoidal y hormonal de sustitución (levotiroxina), logrando buena respuesta clínica y de laboratorio. **Conclusión:** La tiroiditis autoinmune impacta en la fisiología renal a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Paralelamente, la repercusión renal puede afectar la función tiroidea. La importancia de la presente comunicación radica en reportar una complicación infrecuente de la tiroiditis autoinmune, como lo es la aparición de síndrome nefrótico.

Palabras clave:
Síndrome Nefrótico;
Hipotiroidismo;
Tiroiditis;
Hashimoto

Abstract

The development of nephrotic syndrome in concomitance with Hashimoto's thyroiditis is an infrequent association in the pediatric age. **Objective:** To report an infrequent complication of autoimmune thyroiditis, such as the appearance of nephrotic syndrome. **Clinical Case:** A 10-year-old

Keywords:
Nephrotic Syndrome;
Hypothyroidism;
Thyroiditis;
Hashimoto

patient presenting with nephrotic syndrome and goiter. A history of autoimmune thyroiditis and untreated hypothyroidism was detected. Corticosteroid and hormone replacement therapy (levothyroxine) is started, achieving a good clinical and laboratory response. **Conclusion:** Autoimmune thyroiditis impacts renal physiology through immunological and non-immunological mechanisms. At the same time, renal repercussions can affect thyroid function. The importance of this communication lies in reporting an infrequent complication of autoimmune thyroiditis, such as the appearance of nephrotic syndrome.

Introducción

La tiroiditis de Hashimoto es una patología autoinmune crónica infrecuente en la infancia, presentándose habitualmente durante la adolescencia¹. Las complicaciones descritas más frecuentemente son el desarrollo de hipotiroidismo, hipovitaminosis D² y ocasionalmente crisis tirotóxica³. Asimismo, se ha evidenciado asociación con otras enfermedades autoinmunes⁴, como pancreatitis autoinmune, síndrome de Sjögren⁵ y encefalopatía respondedora a corticoides⁶.

La condición de hipotiroidismo genera un efecto sobre la fisiología renal, ya sea de forma directa⁷ o indirecta, siendo esta última por medio de su acción sobre la hemodinamia sistémica y local^{8,9}.

El compromiso renal con existencia de proteinuria en la tiroiditis autoinmune no es infrecuente, ocurriendo entre un 10 a 30% de los casos, mejorando además al instaurar tratamiento de la patología tiroidea. No obstante, la glomerulopatía asociada no es un hallazgo frecuente de observar. En el paciente pediátrico la coexistencia de patología tiroidea autoinmune con síndrome nefrótico (SN) ha sido muy ocasionalmente reportada¹⁰.

Se comunica el caso de una niña de 10 años con tiroiditis autoinmune de Hashimoto, sin tratamiento previo, quien presentó SN, con buena respuesta a terapia esteroidea. El objetivo de este reporte es describir la asociación entre tiroiditis de Hashimoto y SN, revisando brevemente los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la interacción entre riñón y tiroides.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 10 años, sin historia familiar de enfermedad tiroidea, portadora de bocio diagnosticado a los 9 años (ecografía tiroidea con signos compatibles de tiroiditis crónica) con presencia de anticuerpos antitiroideos positivos. Sin tratamiento al momento del ingreso hospitalario. Consultó por orina de aspecto espumoso de 5 días de evolución, asociado a dolor abdominal, vómitos profusos y diarrea. Evolucionó con edema palpebral y de extremidades, dis-

minución de la diuresis, decaimiento y fiebre de 38° C el día previo a su ingreso. Al momento de su evaluación en el servicio de urgencia destacó una paciente con edema palpebral bilateral y pretibial, con bocio evidente (indoloro y sin nódulos palpables) y presencia de soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar IV/VI sin irradiación. Resto del examen sin alteraciones de significancia. Presión arterial 120/78 mmHg (percentil 95), temperatura 38,1°C, peso: 33.9 Kg, talla: 131,5 cm (p7), IMC 19,8 (p83).

Dentro de sus exámenes de admisión destacaron examen de orina completa con proteinuria +++, sin bacterias, sin nitritos, leucocitos 7 cel/uL (VN: 0-10 cel/uL), eritrocitos 4 cel/uL (VN: 0-15 cel/uL), índice proteinuria/creatininuria (IPC) 2 mg/mg, proteínas totales de 3.8 g/dL, hipoalbuminemia de 2,1 g/dL, hipercolesterolemia de 416 mg/dL, hipertrigliceridemia de 127 mg/dL y creatinina plasmática de 0,46 mg/dL (aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Schwartz: 125 ml/min/1,73 m²). Gases venosos, electrolitos plasmáticos y hemograma dentro de rangos normales. En cuanto al estudio inmunológico destacó: inmunoglobulina A 181 mg/dL (VN 45-236), inmunoglobulina M 131 mg/dL (VN 52-242), inmunoglobulina G 208 (VN 608-1572) mg/dL, C3 125 mg/dL (VN 80-150), C4 37,3 mg/dL (VN 12-36). Ecografía renal normal. Se ingresó a la paciente con diagnóstico de SN y tiroiditis autoinmune.

En el contexto de SN se inició tratamiento con prednisona (60 mg/m²/día), con buena respuesta, logrando fundir edema y disminuir progresivamente la proteinuria hasta alcanzar rangos normales previo al egreso (IPC de egreso: 0.09, a los 6 días).

Del punto de vista de función tiroidea su estudio mostró hormona tiroestimulante (TSH) 4,4 UI/ml (VN: 0,67-4,16 UI/ml), tiroxina (T₄) libre 0,80 ng/dL (VN: 0,86-1,4 ng/dL), anticuerpos antiperoxidasa (Anti Tpo) 120 U/ml (VN: 0-60 U/ml), anticuerpos antitiroglobulina (Anti-Tg) 82 U/ml (VN: 0-60 U/ml), por lo que se inició terapia de sustitución con levotiroxina (25 mcg/día). La ecografía tiroidea describió tiroides de tamaño normal con leve aumento de vascularización difusa al Doppler, sin lesiones focales sólidas ni quísticas, siendo estos hallazgos sugerentes de tiroiditis. Resto del estudio (PCR para SARS CoV-2,

anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, anticuerpos anti nucleares, anticuerpos anti DNA, anticuerpos anti estreptolisina O, anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos anti mieloperoxidasa y anticuerpos anti proteinasa 3) resultó negativo.

A los 6 días de ingresada la paciente se encontraba en buenas condiciones, siendo dada de alta con prednisona (60 mg al día) y levotiroxina (25 ucg al día). En el seguimiento a los 12 meses la paciente se encontraba asintomática, con su patología tiroidea bajo control (TSH 1,11 UI/ml) con tratamiento de sustitución. No ha presentado recaídas del SN (examen de orina sin proteinuria y creatinina 0,44 mg/dL).

Discusión

En el caso previamente expuesto, pese a que no se realizó estudio histológico, el comportamiento corticosensible del SN, podría ser sugerente de una histología tipo cambios mínimos. En pacientes pediátricos la coexistencia de hipotiroidismo primario ocasionado por tiroiditis autoinmune y SN por cambios mínimos es poco frecuente de encontrar.

Es en la población adulta donde habitualmente se ha señalado esta asociación, aunque usualmente el SN obedece a una enfermedad sistémica¹¹.

Existen diversas enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano específicas relacionadas con la tiroiditis de Hashimoto como lo son la sarcoidosis¹² y el vitiligo¹³, presentándose habitualmente en forma sucesiva¹⁴, y muy ocasionalmente en forma simultánea¹⁰.

También se puede desarrollar, en forma muy inusual, edema y proteinuria en relación a la fase tirotóxica de una tiroiditis autoinmune en el paciente pediátrico¹⁵.

Dentro de los hallazgos histológicos glomerulares que más se asocian a enfermedad tiroidea autoinmune se encuentra la glomerulopatía membranosa, nefropatía por Inmunoglobulina A y glomerulosclerosis focal y segmentaria, mientras que la enfermedad de cambios mínimos es mucho menos frecuente, lo que también puede estar subestimado, considerando que a los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible no se les realiza estudio histológico^{16,17,18}.

La enfermedad glomerular inmunomediada en la tiroiditis de Hashimoto sería causada por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos (figura 1). Dentro

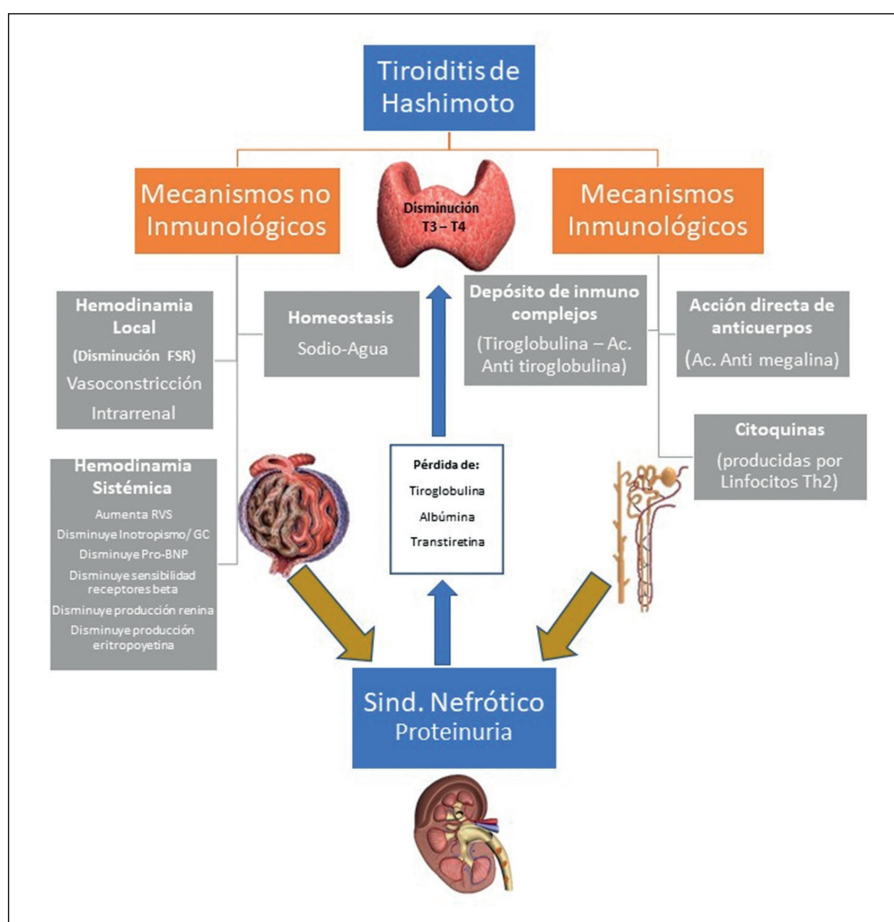


Figura 1. Esquema sobre los mecanismos fisiopatológicos que participan en la interacción entre riñón y tiroiditis de Hashimoto. FSR: Flujo sanguíneo renal, RVS: Resistencia vascular sistémica, GC: Gasto cardíaco, Pro-BNP: Péptido natriurético auricular, Ac.: Anticuerpo.

de los primeros se encuentra el depósito de inmuno-complejos formados por tiroglobulina y anticuerpos anti tiroglobulina a nivel glomerular¹⁹, (mecanismo principalmente descrito para la nefropatía membranosa) como también por la acción directa de anticuerpos contra ciertos epítomos de antígenos glomerulares y tubulares. Uno de estos epítomos es la megalina, proteína que es expresada tanto en los tirocitos como en las células del tubulo proximal. La ruptura de la tolerancia inmune hacia este autoantígeno (siendo este un mecanismo descrito a nivel experimental), podría ocasionar una respuesta inmune contra los podocitos²⁰. Además, tras producirse una activación anómala de los linfocitos B y T ante antígenos tiroideos^{21,22}, se activa la producción de citoquinas (por los linfocitos Th2) capaces de alterar la barrera de filtración glomerular a través de complejos mecanismos^{13,22}.

En cuanto a los mecanismos no inmunológicos, obedecen al efecto que presenta la disminución de la acción de las hormonas tiroideas a este nivel, las cuales presentan un rol en la hemodinamia renal, afectando tanto la función glomerular (velocidad de filtración glomerular, VFG) como tubular (homeostasis del sodio y agua)²³. El hipotiroidismo puede afectar la VFG por su acción inótrono negativo, ocasionando además, disminución de la secreción del péptido natriurético auricular y eritropoyetina⁹. Además, al aumentar la resistencia vascular periférica (por ausencia de efecto vasodilatador de T3 sobre la célula muscular lisa vascular)²⁴, disminuye el flujo sanguíneo renal y la VFG, activándose el sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando la reabsorción tubular de sodio y agua.

Por otra parte, los niveles de T3 y T4 libre regulan la expresión del gen de la renina por medio de la respuesta beta adrenérgica. Además, existe una disminución de la sensibilidad a los estímulos beta adrenérgicos, por lo que esto podría afectar la producción de renina^{8,25}.

Referente a la función tubular, la tiroxina libre influye sobre la expresión de ciertos transportadores y canales iónicos, como la bomba Na/K ATPasa y transportadores de Na/H y calcio, lo que se traduce en alteración del manejo renal de sodio y agua, con desarrollo de hiponatremia por disminución de excreción de agua libre, aumento de la fracción excretada de sodio y disminución de la capacidad de concentración urinaria^{20,26}.

En pacientes con síndrome nefrótico, al producirse pérdida urinaria de las principales proteínas transportadoras (tiroglobulina, transtiretina y albúmina), se puede desencadenar o exacerbar un hipotiroidismo ya existente, requiriendo un aumento de dosis de levotiroxina. La consecuencia clínica de esta pérdida urina-

ria es el aumento de la dosis de levotiroxina necesaria para disminuir los niveles de TSH²⁷. Cabe señalar que algunos pacientes pueden permanecer eutiroideos por el aumento compensatorio de la TSH.

Respecto al tratamiento a efectuar existen reportes de casos pediátricos en que hay descenso en las cifras de anticuerpos y normalización de las hormonas tiroideas tras la administración de corticoides como tratamiento de su SN¹⁰. Por contra parte, en pacientes adultos hipotiroideos que presentan SN, se ha observado que la suplementación con levotiroxina genera un aumento de la albúmina plasmática, mejoría de la dislipidemia y disminución de la proteinuria²⁸. No obstante, no se ha demostrado fehacientemente asociación entre la función tiroidea y la magnitud del compromiso renal y proteinuria, hallazgo que avala el origen autoinmune de esta asociación¹⁶.

En conclusión, la relación entre tiroiditis de Hashimoto y síndrome nefrótico es una asociación compleja, que implica interacciones inmunológicas y no inmunológicas entre ambos parénquimas, lo que nos enseña a tener presente evaluar la función tiroidea al enfrentarnos a una patología renal y viceversa. Considerando lo anterior, en pacientes con tiroiditis autoinmune que presenten proteinuria persistente debe descartarse la existencia de glomerulopatía, y, por el contrario, en todo paciente con glomerulopatía y proteinuria persistente, debe evaluarse la función tiroidea independiente de la terapia recibida.

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

- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167.
- Sönmezgöz E, Ozer S, Yilmaz R, Önder Y, Bütün I, Bilge S. Hipovitaminosis D en niños con tiroiditis de Hashimoto. *Rev Med Chil*. 2016;144(5):611-6.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
- Piraino P, Sepúlveda A, Cavada G. Tiroiditis crónica de Hashimoto. Serie clínica. *Rev Med Chil*. 2010;138(7):827-31.
- Sepúlveda A, Rodríguez M, Sotomayor G, Ávila O. Pancreatitis autoinmune asociado a tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjögren. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2012;5(3):119-21.
- Mendoza C, García H. Encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT): una causa no habitual de compromiso de conciencia en pediatría, reporte de 2 casos. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2015;8(3):98-101.
- van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol*. 2009;160(3):205-15.
- Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):131-44.
- Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):197-212.
- Aleixandre F, Navarro C, Velasco R, Jover J. Síndrome nefrótico corticosenible y tiroiditis de Hashimoto simultáneos. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(2):191-2.
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1125-128.
- Glasscock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 6:vi52-vi58.
- Kuzmanovska DB, Shahpazova EM, Kocova MJ, Gruevska SJ, Petrushevska G. Autoimmune thyroiditis and vitiligo in a child with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):1137-8.
- Ando F, Okado T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S. Development of minimal-change glomerular disease and Hashimoto's thyroiditis during the treatment of sarcoidosis. *CEN Case Rep*. 2013;2(2):248-51.
- Jondhale SN, Save SU, Koppikar RG, Bavdekar SB. Auto-immune Thyroiditis in an Infant Masquerading as Congenital Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2019;86(2):180-2.
- Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortabozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):759-62.
- Ronco P, Debiec H. Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):3-8.
- Uddin MJ, Alam KM, Mohammed FR, Alam MB. Hypothyroidism and Nephrotic Syndrome- A Rare Association. *J. Medicine* 2009;10(1):34-5.
- Thajudeen B, John SG, Ossai NO, Riaz IB, Bracamonte E, Sussman AN. Membranous nephropathy with crescents in a patient with Hashimoto's thyroiditis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(8):e63.
- Santoro D, Vadala C, Siligato R, Buemi M, Benvenga S. Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:119.
- Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):953-62.
- Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):245-48.
- Paydas S, Gokel Y. Different renal pathologies associated with hypothyroidism. *Ren Fail*. 2002;24(5):595-600.
- Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4662-6.
- Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503-15.
- Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):22-6.
- Benvenga S, Vita R, Di Bari F, Fallahi P, Antonelli A. Do Not Forget Nephrotic Syndrome as a Cause of Increased Requirement of Levothyroxine Replacement Therapy. *Eur Thyroid J*. 2015;4(2):138-42.
- Yang JS, Wang J. Clinical observation of levothyroxine in primary nephrotic syndrome followed with hypothyroidism. *Modern Medicine & Health* 2006; 04.

Masa conjuntival como primera manifestación de infección por virus del Epstein Barr

Conjunctival mass as the first manifestation of Epstein Barr virus infection

Laura Bettin Torres^{a,b}, María Alejandra Cerquera Jaramillo^{a,b}, Luis Alberto Ruiz Robles^{a,b}

^aFacultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D. C., Colombia.

^bServicio de Oftalmología. Hospital Militar Central. Bogotá D. C., Colombia.

Recibido: 24 de enero de 2022; Aceptado: 29 de julio de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se conoce plenamente la existencia del virus de Epstein-Barr, su epidemiología, mecanismos de transmisión y manifestaciones clínicas más frecuentes en adultos y niños, se sabe que el tratamiento es sintomático. También se conoce su asociación con síndrome linfoproliferativo y otras neoplasias.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describe un caso poco frecuente de debut de la enfermedad con signos y síntomas oftalmológicos, poco frecuente, que resalta la importancia de considerarlo como diagnóstico diferencial ante cuadros clínicos similares.

Resumen

El virus de Epstein Barr (VEB) es una enfermedad infecciosa con alta prevalencia mundial, que puede presentarse con múltiples manifestaciones sistémicas. Los hallazgos oftalmológicos son de los menos frecuentes e inespecíficos y por lo tanto su diagnóstico es complicado y tardío, sin embargo, debe tenerse como posibilidad diagnóstica ante la presencia de cuadros clínicos inflamatorios oculares y perioculares atípicos. **Objetivo:** Describir el caso clínico de un paciente con presencia de masa conjuntival como primer hallazgo en la infección por VEB. **Caso Clínico:** Niño de 4 años con historia de 4 días de evolución de edema y ptosis del párpado superior izquierdo asociado a masa conjuntival bulbar superior de gran tamaño, crecimiento rápido, elevada, dolorosa y salmonada con extensión a fondo de saco superior asociado a adenopatías cervicales e inguinales bilaterales. Inicialmente se sospechó proceso linfoproliferativo, hemograma con linfocitosis y linfocitos atípicos, deshidrogenasa láctica (LDH) elevada, frotis de sangre periférica con aumento de los glóbulos blancos y algunos linfocitos atípicos, aspirado de médula ósea con predominio de granulocitos y linfocitos en su mayoría T CD8 positivos e incremento de linfocitos T Gamma-Delta. Tomografía computarizada (TC) de órbitas evidenció engrosamiento del párpado superior izquierdo de realce periférico, TC de abdomen con esplenomegalia. Biopsia confirmó infección por VEB con anticuerpos IgM positivos e IgG indeterminado. Se indicó manejo sintomático y la evolución fue satisfactoria, con resolución completa de lesión conjuntival y adenopatías. **Conclusión:** La infección por VEB debe considerarse como un posible diagnóstico en manifestaciones inflamatorias atípicas oculares y perioculares en la población pediátrica.

Palabras clave:

Neoplasia Conjuntival;
Desorden
Linfoproliferativo;
Infección Virus
Epstein-Barr;
Blefaroptosis;
Inflamación Ocular
Atípica

Abstract

The Epstein Barr virus is an infectious disease with a high worldwide prevalence, which can present multiple systemic manifestations. The ophthalmological findings are the least frequent and nonspecific and, therefore, its diagnosis is complicated and delayed; however, it should always be considered as a diagnostic possibility in the presence of atypical ocular and periocular inflammatory clinical pictures. **Objective:** To describe the clinical case of a patient with the presence of a conjunctival mass as the first finding in Epstein Barr virus infection. **Clinical Case:** A 4-year-old boy with a 4-day history of left upper eyelid edema and ptosis associated with a large, fast-growing, elevated, painful, and salmon-colored upper bulbar conjunctival mass with extension to the upper fornix associated with bilateral cervical and inguinal lymphadenopathy. Initially, a lymphoproliferative disorder was suspected, with blood count with lymphocytosis and atypical lymphocytes, elevated lactate dehydrogenase, peripheral blood smear with an increase in white blood cells and some atypical lymphocytes, bone marrow aspirate with a predominance of granulocytes and predominantly CD8-positive T lymphocytes and an increase in Gamma-Delta T lymphocytes. The orbit CT scan showed thickening of the left upper eyelid with peripheral enhancement and the abdominal CT scan showed splenomegaly. Biopsy confirmed chronic Epstein Barr virus infection with positive IgM and indeterminate IgG antibodies. Symptomatic management was indicated with satisfactory evolution and complete resolution of the conjunctival lesion and lymphadenopathy. **Conclusion:** Epstein Barr virus infection should be considered as a possible diagnosis in atypical ocular and periocular inflammatory manifestations in the pediatric population.

Keywords:

Conjunctival
Neoplasms;
Lymphoproliferative
Disorders;
Epstein-Barr Virus
Infections;
Blepharoptosis;
Atypical Ocular
Inflammation

Introducción

La infección por el virus de Epstein Barr (VEB) es considerada una enfermedad infecciosa de alta prevalencia presente en el 85%-96,7% de la población mundial^{1,2}. El VEB pertenece a la familia del herpesvirus y consiste en un virus DNA de doble cadena tipo 4, encapsulado en una nucleocápside y a su vez rodeado por una envoltura viral³. Es transmitido por secreciones orales o contacto directo, la infección primaria ocurre por el compromiso de células epiteliales de orofaringe y nasofaringe, posteriormente hospedándose en los linfocitos B, principalmente de tejidos linfoides asociados a mucosa^{4,5}. Esto genera una respuesta inmunológica humoral y celular, asociado a una capacidad de reactivación debido a la latencia en los linfocitos B de memoria, linfocitos Natural Killer o linfocitos T generando así la llamada infección latente^{3,6}.

La enfermedad puede manifestarse en cualquier edad, pero comúnmente se presenta en la infancia de forma asintomática o con síntomas leves como fatiga, fiebre, malestar, sudoración, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y faringitis^{5,7}. Cuando la primoinfección se desarrolla en la adolescencia o adultos jóvenes ocasiona mononucleosis infecciosa en el 30-70% de los casos^{8,9}. Se han descrito complicaciones tempranas como trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, neumonía, obstrucción de la vía aérea, miocarditis, hepatitis, falla renal o hepática, úlceras genitales, colecistitis acalculosa, esplenomegalia, encefalitis e hipersensibilidad⁷. En casos más severos el VEB es responsable de múltiples neoplasias como carcinoma

gástrico y carcinoma nasofaríngeo y se ha asociado con síndromes linfoproliferativos como linfoma de Hodgkin o Burkitt, principalmente en pacientes inmunosuprimidos^{7,8}.

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas, los estudios y reportes de casos son escasos, pero se ha descrito pacientes con conjuntivitis, ojo seco, queratitis, escleritis, uveítis, hipertensión ocular, retinitis necrotizante, coroiditis, papilitis, dacriocistitis y oftalmoplejía^{4,6,10}. En la población pediátrica el edema palpebral y periorbitario es el signo más común entre 11-29% de los casos^{10,11,12}. Se han descrito solo algunos casos de masas o tumores conjuntivales como primera manifestación o antes de los síntomas sistémicos de mononucleosis infecciosa^{13,14}.

El objetivo del manuscrito es describir el caso de un paciente con masa conjuntival como primer hallazgo de infección por VEB, postulándose como una posible presentación clínica en procesos inflamatorios atípicos oculares en la población pediátrica.

Caso Clínico

Paciente masculino de 4 años, con esquema de vacunación completo para la edad, eutrófico y sin antecedentes patológicos previos, ingresó por cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en edema y ptosis rápidamente progresivas de párpado superior izquierdo, asociado en los últimos 2 días a aparición de masa dolorosa en conjuntiva bulbar superior, sin otra sintomatología asociada. Al ingreso se observó ptosis izquierda

de 3 mm con ocupación del surco orbito-palpebral superior (figura 1), presencia de masa de 10 mm de diámetro dependiente de conjuntiva bulbar superior, elevada y salmonada (figura 2), extendiéndose hasta fondo de saco superior, asociado a múltiples adenopatías cervicales e inguinales bilaterales. En la evaluación oftalmológica dirigida destacaba agudeza visual, movimientos oculares y reflejos pupilares conservados, biomicroscopía y fundoscopia sin alteraciones.

En conjunto con pediatría se planteó posible enfermedad linfoproliferativa, se realizaron estudios de extensión encontrando en tomografía computarizada (TC) de órbitas se describió engrosamiento del párpado superior izquierdo de realce periférico, diámetro de 12 mm y espesor de 0,9 mm (figura 3); TC de cara evidenció múltiples adenopatías cervicales entre 4-8 mm con tendencia a formar conglomerados en las estaciones ganglionares cervicales Va, Vb y IV; TC de tórax mostró presencia de un nódulo único de 2,8 mm en el segmento lateral del lóbulo medio; TC de abdomen destacó tamaño hepático en el límite superior de la normalidad (112 mm) y esplenomegalia, índice esplénico 177 mm (media 124 mm) (figura 4).

En los exámenes de laboratorio destacó hemograma con linfocitosis relativa 50% con recuento leucocitario normal para la edad (14.100) y linfocitos atípicos de 17% sin anemia ni trombocitopenia. Función renal y electrolitos dentro de límites normales. Deshidrogenasa láctica (LDH) elevada 453 U/L [150-300 U/L]. Frotis de sangre periférica mostró aumento de glóbulos blancos y algunos linfocitos atípicos. En el aspirado de médula ósea se observó predominio granulocítico con linfocitos principalmente T CD8 positivos e incremento de linfocitos T Gamma-Delta, sin incremento significativo de precursores CD34. En el estudio inmu-



Figura 3. Tomografía computarizada de órbitas corte axial. Engrosamiento del párpado superior izquierdo de realce periférico y diámetro de 12 mm con espesor de 0.9 mm



Figura 1. Ptosis de 3 mm con ocupación del surco orbito-palpebral superior y edema de párpado superior izquierdo



Figura 2. Masa de 10 mm de diámetro dependiente de conjuntiva bulbar superior, extendiéndose hasta fondo de saco superior.



Figura 4. Tomografía simple de abdomen. Tamaño hepático en el límite superior de la normalidad (112 mm) y esplenomegalia, índice esplénico 177 mm (media 124 mm)

noproliferativo de citometría de flujo conjuntival destacó predominio linfoide T CD8 positivo de fenotipo usual. Estudio de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) indirecto negativo.

Ante los hallazgos y resultados, hemato-oncología pediátrica planteó posible proceso viral (Epstein Barr o citomegalovirus), trastorno de inmunidad o menos probablemente neoplasia linfoproliferativa. Se realizó biopsia excisional de lesión conjuntival evidenciando lesión en patrón difuso formado por células grandes con morfología "Reed-Stenberg like" de tipo pop corn con reactividad para CD45, CD20, MUM1, BCL-2, CD30, PAX-5 débil nuclear, Oct-2 positiva, BOB-1 negativa. Asociado abundante población de linfocitos T de morfología usual que expresan CD2, CD3, CD5, CD7, CD43 y Granzima con predominio de linfocitos T citotóxicos CD8 positivos y menor cantidad de linfocitos T helper CD4 positivos. Además, se observó menor cantidad de linfocitos B reactivos para CD79a, abundantes histiocitos reactivos para CD68 y lisozima y positividad para ARN del VEB en células inmunoblásticas B. El reporte final fue hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos compatibles con infección crónica por VEB. Se obtuvieron anticuerpos para Epstein Barr IgM positivo 15,13 UI/ml (positivo mayor a 11 UI/ml) e IgG 10,85 UI/ml (indeterminado 9 - 10., UI/ml), se descartó infección por citomegalovirus.

En la evaluación por infectología pediátrica se recomendó manejo sintomático y seguimiento. En los controles se observó resolución completa de lesión conjuntival con adecuada cicatrización posterior a la biopsia excisional (figura 5), resolución completa de ptosis y a nivel serológico disminución de anticuerpos para Epstein Barr IgM 4,54 UI/ml y elevación de IgG 12,66 UI/ml, estudios de inmunidad celular con linfocitos CD3, CD4 y CD8 en rango de normalidad para la edad. A los 15 meses de seguimiento continúa asintomático.

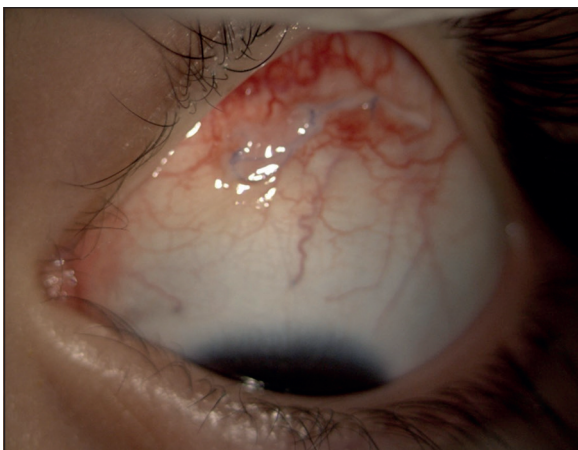


Figura 5. Conjuntiva bulbar en el 5to día posterior a biopsia excisional, resolución parcial de la masa conjuntival.

Discusión

El VEB es una entidad infecciosa altamente conocida en la población pediátrica con la capacidad de presentar múltiples manifestaciones sistémicas. Las presentaciones oculares pueden presentar todo un reto para el pediatra y el oftalmólogo ya que son infrecuentes y presentan una gran variedad de diagnósticos diferenciales. En nuestro caso se evidenció como primera manifestación de la infección del VEB una masa conjuntival superior, unilateral, de rápido crecimiento asociado a adenopatías cervicales e inguinales y esplenomegalia sin otra sintomatología ocular o sistémica simultánea. En los pocos reportes de casos descritos, estas masas tienen las características de ser color salmón o rojas, no dolorosas y tienden a ubicarse en la conjuntiva superior o medial con un tamaño que varía entre 0,5-2,5 cm, como lo descrito en nuestro paciente^{14,15}.

Clínicamente existen diferentes diagnósticos diferenciales en la población pediátrica referente a masas conjuntivales como procesos linfoproliferativos, la cual fue la primera impresión diagnóstica en nuestro paciente. Los procesos linfoproliferativos representan el 25-33% de las lesiones conjuntivales adquiridas en los adultos y son mucho más raras en niños^{14,16}. La mayor proporción en adultos son linfomas y en los niños son las proliferaciones linfocitarias que preocupan sobre el desarrollo de linfoma Burkitt o Hodgkin, por lo que se debe realizar examen diagnóstico completo¹⁴. Otras causas excepcionales de masas conjuntivales incluyen en el síndrome oculoglandular de Parinaud y la inoculación local por Rickettsia^{17,18}.

Histológicamente las masas conjuntivales consisten en etapas iniciales de infiltrados densos linfocíticos de células B con hiperplasia folicular e histiocitos^{13,19}, posteriormente adquieren una configuración de células de "Reed-Sternberg like" con infiltración de células T y células plasmáticas¹⁹. En nuestro caso se evidenció proliferación linfocítica e histiocítica asociada a la aparición de células de "Reed-Sternberg like" característica de infección por VEB.

El diagnóstico de infección aguda o crónica se realiza con la identificación de los síntomas, asociado a estudios serológicos como la identificación de anticuerpos IgM - IgG contra el antígeno de la cápside viral, antígeno nuclear VEB o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del VEB^{20,21}. Se ha descrito el estudio de anticuerpos heterófilos para la detección en el primer mes o en presentaciones atípicas, pero es poco sensible en niños menores de 12 años con sensibilidad de 25-50%^{20,21}. Adicionalmente puede observarse en el hemograma linfocitosis relativa con aumento de linfocitos atípicos²¹. Oftalmológicamente se han realizado estudios de humor acuoso y vítreo para detección por

PCR del virus en casos de inflamación ocular severa, encontrando anticuerpos en el 10% de los casos activos^{22,23}. En nuestro paciente el diagnóstico fue un reto, dada la ausencia de sintomatología usual de infección por VEB y presencia aislada de adenopatías, linfocitosis con linfocitos atípicos y esplenomegalia, la biopsia de la masa conjuntival permitió realizar diagnóstico definitivo. Por lo tanto, la infección del VEB debe sospecharse en cualquier paciente con proceso ocular u orbitario inflamatorio atípico como diagnóstico diferencial.

El tratamiento es controversial generalmente la enfermedad es autolimitada y no existe consenso sobre el tratamiento^{21,24}. Se indica soporte básico con hidratación, manejo de la fiebre y el dolor con antipiréticos y antiinflamatorios²¹. Se deben evitar deportes de contacto para evitar complicaciones como una ruptura esplénica por lo menos 3 semanas posteriores a la resolución de los síntomas²¹. La eficacia de los antivirales es debatida, se ha descrito la utilización de aciclovir y valaciclovir para reducir la proliferación del virus y por lo tanto disminución de síntomas, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, sin embargo, su uso no está recomendado^{4,5,21,24}. Referente a los corticoides no existe evidencia suficiente para su recomendación, puede utilizarse en pacientes con complicaciones severas por VEB tales como obstrucción de vía aérea superior, anemia hemolítica y trombocitopenia, compromiso cardíaco severo o complicaciones neurológicas^{5,21}. El uso de rituximab ha sido descrito para el tratamiento del trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado a VEB en el contexto de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con tasas de remisión superiores al 80%²⁵.

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas se debe individualizar cada presentación clínica para realizar tratamiento dirigido^{6,10}.

Conclusiones

El VEB se puede categorizar como una de las enfermedades infecciosas con mayores manifestaciones sistémicas, aunque inespecíficas principalmente en la población pediátrica. Presentamos un caso atípico de infección por VEB en un niño, cuya primera manifestación fue oftalmológica, debutando como una masa conjuntival, siendo esta manifestación aún más inusual. Pese a que las manifestaciones oculares son infrecuentes, debido a la posibilidad de compromiso periocular y de todos los segmentos del ojo, se debe sospechar la infección por VEB en presentaciones inflamatorias atípicas oculares y periorbitales.

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 padres (tutores) del paciente 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

- Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020;12;20(1):912.
- Balfour HH Jr, Sifakis F, Sliman JA, et al. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis*. 2013;208(8):1286-93.
- Weinberg J. Virus de Epstein Barr. En: Nelson Tratado de Pediatría Ed 21ª. Editorial Elsevier 2020;1715-8.
- Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(2):113-21.
- Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;102:84-92.
- Cunningham E, Zierhut M. Epstein-Barr Virus and the Eye. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(4):533-7.
- Lu G, Xie ZD, Zhao SY, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(3):262-6.
- Johannsen, E. Kaye K. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Dolin (ed.) Principles and practice of infectious diseases, 6th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005;1801-21.
- Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:535-738.
- Alba-Linero C, Rocha-de-Lossada C, Rachwani-Anil R, et al. Anterior segment involvement in Epstein-Barr virus: a review. *Acta Ophthalmol*. 2021. doi: 10.1111/aos.15061.
- Chan CW, Chiang AK, Chan KH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(11):974-8.
- Gao LW, Xie ZD, Liu YY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in

- children in Beijing, China. *World J Pediatr.* 2011;(1):45-9.
13. Vaivanijkul J, Boonsiri K. Conjunctival tumor caused by Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: Case report and review of literature. *Orbit* 2017;36(2):91-4.
 14. Feinberg A, Spraul C, Holden J, et al. Conjunctival Lymphocytic Infiltrates Associated with Epstein-Barr Virus. *Ophthalmology* 2000;107(1):159-63.
 15. Chervenkov J, Rajak SN, Brittain PG, et al. Case report: a diagnostically challenging conjunctival mass caused by the Epstein-Barr virus. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:129. doi: 10.1186/s12886-015-0111-2.
 16. Spraul CW, Grossniklaus HE. Analysis of 24,444 surgical specimens accessioned over 55 years in an ophthalmic pathology laboratory. *Int Ophthalmol.* 1997-1998;21(5):283-304. doi: 10.1023/a:1006047803924. PMID: 9756437.
 17. Meisler DM, Bosworth DE, Krachmer JH. Ocular infectious mononucleosis manifested as Parinaud's oculoglandular syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;92:722-6.
 18. Ormerod LD, Dailey JP. Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10(3):209-16.
 19. Kim HJ, Ko YH, Kim JE, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(4):352-8. doi: 10.4132/jptm.2017.03.15.
 20. Gardner BP, Margolis TP, Mondino BJ. Conjunctival lymphocytic nodule associated with the Epstein-Barr virus. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(5):567-71.
 21. Valachis A, Kofteridis D. Mononucleosis and Epstein - Barr virus infection: Treatment and medication. *Virus Adapt Treat.* 2012;4:23-8.
 22. Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, et al. Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(6):463-7.
 23. Chodosh J, Gan Y, Sixbey J. Detection of Epstein Barr virus Genome In ocular Tissues. *Ophthalmology* 1996;103:4,687-90.
 24. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules.* 2019;12;24(5):997.
 25. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):794-802.

Nueva Variante Patogénica en el Gen *NROB1* Asociada a Hipoplasia Adrenal Congénita

A Novel Pathogenic variant in *NROB1* gene associated with Congenital Adrenal Hypoplasia

Judith S. García-Medina^a, María Paula Sarmiento-Ramón^a, María V. Lopera-Cañaveral^a,
Nora A. Zuluaga-Espinosa^{a,b}, Adriana C. Forero-Torres^{a,b}, Martín Toro-Ramos^c,
Nicolás Pineda-Trujillo^{a,d}

^aUniversidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^bHospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

^cIPS Universitaria, EPS Sura. Medellín, Colombia.

^dBiólogo.

Recibido: 30 de agosto de 2021; Aceptado: 13 de febrero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada a X (OMIM # 300200) es un trastorno genético muy poco frecuente. Presenta tres características principales: insuficiencia adrenal primaria, hipogonadismo hipogonadotrópico e infertilidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se identifica una nueva variante “probablemente patogénica” c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NROB1* compatible con HAC ligada a X, identificada en un paciente masculino con insuficiencia adrenal primaria asociado a datos de hipogonadismo.

Resumen

La hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada a X es una causa infrecuente de insuficiencia adrenal primaria (IAP). Las mutaciones en el gen *NROB1* provocan una pérdida de función en receptor DAX1, responsable de la activación de los genes implicados en el desarrollo y función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadal. **Objetivo:** Describir un caso de HAC secundaria a mutación en el gen *NROB1* y analizar los diagnósticos diferenciales del paciente pediátrico con insuficiencia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrópico. **Caso Clínico:** Paciente masculino de 4 años de edad, sin antecedentes relevantes, procedente de área rural. Ingresó a servicio de urgencia por cuadro de quince días de evolución de emesis, astenia, adinamia, mialgias y marcha atáxica. Al examen presentaba hipotensión arterial, hiperpigmentación de mucosas, genitales masculinos con criptorquidia bilateral. Hiponatremia e hiperkalemia. Se diagnosticó crisis adrenal y se inició reanimación hídrica con solución salina, hidrocortisona y fludrocortisona, con lo que se estabilizó. Se consideró posibilidad

Palabras clave:

DAX1;
NROB1;
Hipoplasia Adrenal;
Insuficiencia Adrenal

de IAP, se descartó hiperplasia adrenal congénita, etiología infecciosa, autoinmune y error innato del metabolismo. En examen de exoma clínico se identificó la variante “probablemente patogénica” c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NR0B1* (Transcrito ENST00000378970.5) compatible con HAC ligada a X. Se continuó manejo con glucocorticoides y mineralocorticoides con evolución clínica favorable a 7 años de seguimiento. **Conclusión:** Se describe una nueva variante asociada a HAC ligada a X. Las variantes en el gen *NR0B1* deben considerarse en el diagnóstico diferencial de un paciente varón con asociación de IAP e hipogonadismo.

Abstract

X-linked adrenal hypoplasia congenita is a rare cause of primary adrenal insufficiency. Mutations in the *NR0B1* gene cause a loss of function in the DAX1 receptor, which activates genes involved in the development and function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. **Objective:** To describe a case of adrenal hypoplasia congenita secondary to a mutation in the *NR0B1* gene and identified the differential diagnoses of the pediatric patient with adrenal insufficiency and hypogonadotropic hypogonadism. **Clinical Case:** A 4-year-old male patient with no relevant history and from a rural area was admitted to the emergency room due to a 15-days of emesis, asthenia, adynamia, myalgia, and ataxic gait. On the physical examination, hypotension, hyponatremia, and hyperkalemia, as well as mucosal hyperpigmentation and bilateral cryptorchidism were observed, therefore, adrenal crisis was diagnosed, starting fluid resuscitation with saline solution, hydrocortisone, and fludrocortisone, which stabilized the patient. Adrenal hyperplasia congenita, innate metabolic error, and infectious or autoimmune etiology were ruled out as etiology. A clinical exome test was performed which identified the variant c.1275A > T; p.Arg425Ser (Transcript ENST00000378970.5) in the *NR0B1* gene consistent with X-linked adrenal hypoplasia congenita. Management of the patient continued with glucocorticoids and mineralocorticoids with favorable clinical course at 7 years of follow-up. **Conclusion:** A novel pathogenic variant associated with X-linked adrenal hypoplasia is described. Variants in the *NR0B1* gene should be a differential diagnosis in a male patient with the association of primary adrenal insufficiency and hypogonadism.

Keywords:

DAX1;
NR0B1;
 Adrenal Hypoplasia;
 Adrenal Insufficiency

Introducción

La insuficiencia adrenal primaria (IAP) es un trastorno poco frecuente, potencialmente mortal en la infancia. Se caracteriza por la síntesis y/o secreción inadecuada de glucocorticoides en la corteza suprarrenal. En algunos casos, también puede afectar la producción de aldosterona y andrógenos suprarrenales. En oposición al predominio de etiologías autoinmunes en adultos, la mayoría de las causas de IAP en la infancia son de origen hereditario y monogénico¹⁻³. Según el mecanismo fisiopatológico las formas genéticas de IAP se pueden dividir en 4 grupos⁴: (a) Trastornos en genes involucrados en la formación de órganos suprarrenales que resultan en hipoplasia (*NR0B1*, *NR5A1*) o disgenesia (*CDKN1C*, *SAMD9*); (b) Errores innatos de metabolismo que afectan la biosíntesis del colesterol (*DHCR7*) y de esteroides (como todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita). Estos constituyen la causa más frecuente; (c) Deficiencia familiar de glucocorticoides (*MC2R*, *MRAP*, *NNT*) y trastornos similares (*MCM4*); (d) Trastornos de destrucción adrenal (*LIPA*, *ABCD1/2*, *PEX1*, *AIRE*).

La hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada a X

(OMIM # 300200) es un trastorno genético muy poco frecuente. Ocurre en menos de 1:12.500 nacidos vivos, causado por mutaciones en el gen *NR0B1*⁵. Este gen codifica para el receptor DAX-1 (dosage sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1). DAX-1 es un receptor nuclear “huérfano”, ya que no se ha identificado un ligando específico. Una de las acciones de DAX-1 es activar genes diana implicados en el desarrollo y función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadal (HPAG). Sin embargo, paradójicamente, la mayoría de los estudios funcionales han demostrado que DAX-1 es un inhibidor de la biosíntesis de esteroides que actúa por represión del factor esteroideogénico-1 (SF1, codificado por el gen *NR5A1*), mediando la transactivación de diversos genes en la vía de la biosíntesis esteroidea, como los genes de la proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y colesterol desmolasa^{6,7}. También inhibe las actividades transcripcionales de hormona luteinizante (LH) y reduce la expresión de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Por tanto, mutaciones a este nivel afectan el desarrollo y la función de la glándula adrenal^{7,8}.

La forma clásica de HAC ligada al X tiene tres ca-

racterísticas principales: IAP, hipogonadismo hipogonadotrópico e infertilidad^{9,10}. El reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas permite iniciar un tratamiento oportuno con glucocorticoides y la corrección hidroelectrolítica (con o sin mineralocorticoides), indispensable para disminuir el riesgo de mortalidad, mientras se realiza el ejercicio diagnóstico y búsqueda etiológica¹¹. Los signos y síntomas clínicos incluyen características típicas de la insuficiencia adrenal como hiperpigmentación en encías y pliegue ungüeal, vómitos, mala alimentación, falla de crecimiento, convulsiones, colapso vascular y muerte súbita. Los hallazgos bioquímicos característicos son hiponatremia, hiperkalemia, hipoglucemia, reducción de los niveles séricos de cortisol y aldosterona, y aumento de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)¹².

El hipogonadismo asociado con HAC ligada a X probablemente representa una combinación de un defecto hipotalámico e hipofisario. Muchos niños no inician pubertad y otros presentan detención de su desarrollo puberal alrededor de la etapa 3 de Tanner o volumen testicular de 6-8 ml. Sorprendentemente, se ha reportado un número creciente de informes que evidencian maduración sexual exagerada o pubertad precoz en HAC ligada a X. El mecanismo de la pubertad precoz es poco claro y puede ser multifactorial. Se han postulado causas como autonomía de las células de Leydig, producción persistente de andrógenos por la glándula adrenal fetal, estimulación con ACTH de las células esteroideogénicas en los testículos a través del receptor de melanocortina-1 y deterioro de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal^{10,12}.

El diagnóstico correcto de IAP por trastornos genéticos es fundamental, debido al seguimiento requerido de ciertas comorbilidades y a las diferentes formas de herencia en los distintos subtipos. El diagnóstico molecular preciso es importante no solo para orientar adecuadamente a los padres sobre la probabilidad de afectación en un futuro embarazo, sino también para

identificar portadores de mutaciones afectados, pero clínicamente asintomáticos en la familia⁸.

El objetivo de este artículo fue describir un caso de HAC secundaria a mutación en el gen *NROB1* que permita conocer los diagnósticos diferenciales del paciente pediátrico con insuficiencia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Caso Clínico

Paciente masculino procedente de área rural en el departamento de Antioquia, Colombia, producto de la cuarta gestación, quien nació a término, con peso y talla adecuados para la edad gestacional y sin hospitalización en periodo neonatal. Posteriormente sin antecedentes de importancia y con desarrollo psicomotor normal. Ingresó al servicio de urgencias a la edad de 4 años por cuadro de quince días de evolución de vómitos, astenia, adinamia, mialgias y marcha atáxica. Al examen físico de ingreso presentaba hipotensión (presión arterial menor del percentil 5 para la edad y percentil de estatura), hiperpigmentación de piel y mucosas (figura 1), genitales masculinos con pene de tamaño y grosor normal, pero con criptorquidia bilateral. Adicionalmente presentaba placas alopecicas en región frontotemporal izquierda. Exámenes de laboratorio iniciales con hiponatremia (sodio sérico 128 mEq/L) e hiperkalemia leve (potasio sérico 5,05 mEq/L) asociado a cortisol sérico bajo (figura 2).

Ante hallazgos clínicos y de laboratorio se diagnosticó crisis adrenal y se inició reanimación hídrica con solución salina normal e hidrocortisona (dosis inicial de 100 mg/m²/día, seguido de dosis de mantenimiento de 50 mg/m²/día cada 6 h). Por persistencia de hiponatremia se adicionó manejo con fludrocortisona en dosis de 0,1 mg cada 12 h, con lo que se estableció estabilidad hemodinámica y electrolítica (figura 2).

En la evaluación neurológica no se evidenció compromiso central, ni de nervio periférico, además se re-



Figura 1. Evidencia de áreas de hiperpigmentación en encías y en áreas de flexión, de larga evolución.

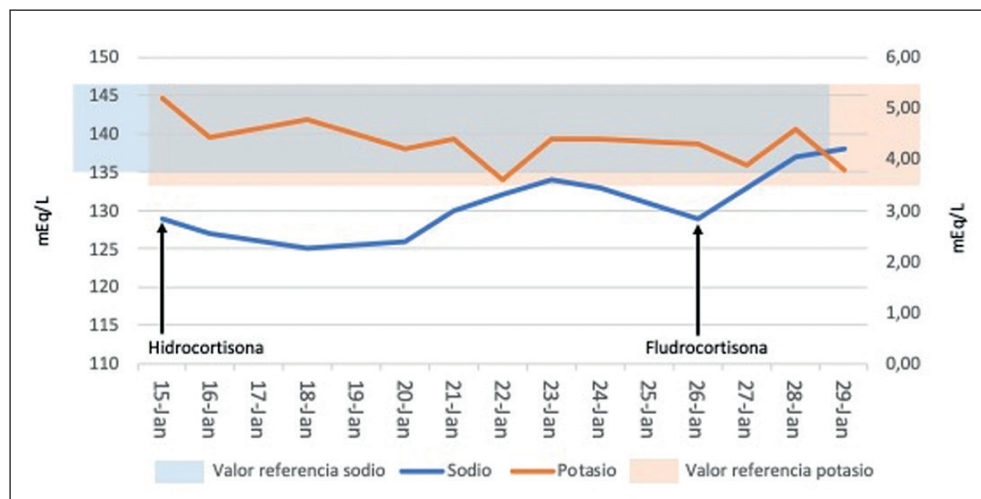


Figura 2. Evolución del trastorno hidroelectrolítico.

solvió la marcha atáxica, por lo que se asumió que fue secundario a hiponatemia.

Se consideró cuadro compatible con insuficiencia adrenal primaria y dentro de las posibilidades etiológicas se descartó hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa por niveles normales de 17-hidroxiprogesterona. Dada la posibilidad de una adrenoleucodistrofia por edad, género y el antecedentes de ataxia se realizaron imágenes de resonancia magnética cerebral y ácidos grasos de cadena muy larga, que los descartaron. Se descartó etiología autoinmune con anticuerpos anti 21-hidroxilasa negativos. Las imágenes de las suprarrenales por tomografía fueron negativas para lesiones o hemorragias. Se descartaron etiologías infecciosas (con estudios negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, Citomegalovirus y Virus de Inmunodeficiencia Humana). No se encontraron medicamentos implicados en la génesis de la insuficiencia adrenal, ni otras causas de insuficiencia adrenal secundaria.

Ante el debut de la IAP sin etiología establecida se consideró necesario descartar causa genética por probable hipoplasia suprarrenal congénita y se solicitó secuenciación de exoma clínico. Este identificó variante “probablemente patogénica” c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NROB1*¹³.

A la fecha del reporte el paciente tenía 11 años, la criptorquidia se había corregido, el volumen testicular era de 2 a 3 ml bilateral, continuando en seguimiento por endocrinología pediátrica, en tratamiento con hidrocortisona a dosis de 13 mg/m²/día y fludrocortisona 0,1 mg cada 12 h, con adecuada evolución clínica, sin nuevas crisis adrenales y con adecuado patrón de crecimiento. Los estudios de laboratorio indicaban valores de electrolitos y renina plasmática normales. Aún sin inicio clínico de pubertad y con valores de Hormona Luteinizante (LH) en rango prepuberal.

Discusión

La IAP es un trastorno poco frecuente, cuya causas en la infancia son de origen predominantemente hereditario y monogénico (80% de los casos)¹⁴⁻¹⁶. Los avances moleculares han ampliado el conocimiento sobre la etiología de la IAP, pero el diagnóstico clínico aún puede ser retrasado hasta que una enfermedad aguda o un evento estresante precipite un colapso cardiovascular grave que resulte en crisis adrenal^{8,10}. Este caso describe un paciente masculino con insuficiencia adrenal de inicio en la infancia asociado a criptorquidia bilateral secundario a hipoplasia adrenal ligada a X por una nueva variante probablemente patogénica en el gen *NROB1*.

Actualmente no existen estudios para realizar un diagnóstico neonatal temprano y usualmente los pacientes con hipoplasia adrenal ligada a X debutan con crisis adrenal en los primeros meses de vida, mientras que el 40% debuta entre 1-9 años, similar a lo ocurrido en este paciente¹⁷. Como fue evidente en el caso, es usual que la crisis adrenal se acompañe con varios grados de hiperpigmentación relacionado con aumento en producción de proopiomelanocortina. En algunos casos la identificación de hiperpigmentación y su estudio temprano permitirían un diagnóstico más oportuno⁵.

Por su parte la afección del eje gonadotropo suele ser grave con pubertad retrasada, aunque se han descrito casos de pubertad detenida e incluso algunos pacientes desarrollan la deficiencia de gonadotropinas entre los 15 y 18 años. Los pacientes presentan alteración en espermatogénesis con empeoramiento gradual, oligospermia y disfunción endocrina de células de Sertoli^{17,18}. En este caso el fenotipo da evidencia de criptorquidia bilateral, indicando la afección de la fun-

ción del eje gonadal desde el periodo fetal. Se esperaría la ausencia o retraso del desarrollo puberal, pero esto aún no era identificable por la edad del paciente al momento del reporte.

Las pruebas genéticas son útiles y en los últimos 15 años han contribuido en el diagnóstico en niños con IAP de etiología desconocida o para confirmarla en aquellos con antecedentes¹⁸. Es importante indagar sobre consanguinidad, antecedentes familiares de IAP o muertes inexplicables en hermanos o tíos maternos y evidencia de hipogonadismo hipogonadotrópico. El rendimiento diagnóstico del estudio del gen *NROB1* en pacientes varones con IAP con crisis adrenal es tan alto como 40%, si otras condiciones comunes como hiperplasia adrenal congénita han sido excluidas⁶.

Al año 2006 se habían descrito cerca de 80 a 100 diferentes mutaciones en *NROB1*, pero a la fecha, ya son más de 200 mutaciones identificadas¹⁹. La variante c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NROB1* no ha sido descrita previamente, pero su veredicto es de una variante posible patogénica de tipo 'missense'¹³. El codón donde se localiza la mutación del paciente reportado es una posición de aminoácidos altamente conservada en el dominio de unión del ligando del receptor y constituye el codón con más mutaciones reportadas (junto con el codón 291)^{6,20}. La mutación reportada en este paciente es la cuarta en el codón 425, sugiriendo que se trata de un hot spot de mutaciones en este gen. Nuestro reporte es sobre el cambio del codón AGA > AGT (X:30'304,717A > T), correspondiendo a una de las pocas excepciones de la característica de degeneración del código genético¹³. Esta excepción ocurre ya que el cambio en la tercera posición del codón lleva al cambio del aminoácido codificado.

La variante reportada se clasifica como probablemente patogénica según lo respaldan las predicciones funcionales 'in silico', usando la secuencia depositada en UniProtKB (P51843). Dado que esta es una variante exónica hemos considerado los predictores funcionales SIFT (P = 0) y Polyphen2 (P = 1,0). Ambos predijeron que esta variante es dañina o probablemente deletérea, respectivamente.

Si bien en la mayoría de los casos no establecen una correlación genotipo-fenotipo, hay excepciones como las variantes en región amino-terminal tipo 'nonsense' o variantes región unión a ligando alrededor de 'core' hidrofóbico se asocian a inicio tardío de la enfermedad^{5,19,21}. Adicionalmente la mayoría de los casos asociados a mutaciones tipo 'nonsense' o 'frameshift' establecen una proteína ausente o truncada con un fenotipo grave secundario. Por su parte mutaciones tipo 'missense' se reportan en el 20% de los casos con fenotipo variable. Este caso sugiere que la nueva variante se asociaría a una evolución y desarrollo tardío de la enfermedad¹⁷.

El manejo del HAC ligada a X incluye reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides, buscando imitar el ritmo circadiano fisiológico de secreción de cortisol, para evitar los efectos de la exposición excesiva a glucocorticoides a largo plazo, incluyendo supresión del crecimiento, obesidad, síndrome metabólico, diabetes y osteoporosis²¹. Los niveles hormonales deben ser monitoreados durante el periodo puberal y si no hay desarrollo espontáneo, iniciar terapia de reemplazo con esteroides sexuales para inducción puberal¹².

Actualmente se desconoce si el uso previo de Hormona Foliculoestimulante (FSH) recombinante tenga algún beneficio a largo plazo en caso de utilizarse técnicas de reproducción asistida. Es importante el apoyo psicoterapéutico para los jóvenes y sus familiares, en especial para discutir temas de pubertad y fertilidad. Adicionalmente establecer educación en las pautas de estrés para prevenir descompensación y muerte por insuficiencia suprarrenal aguda^{6,21}.

Conclusión

Este caso extiende las variantes patogénicas asociadas al espectro de hipoplasia adrenal ligada a X. En aquel paciente masculino con presencia de IAP independiente de la edad de manifestación clínica, especialmente si se asocia a hallazgos sugestivos de hipogonadismo hipogonadotrópico deberá evaluarse posibilidad de variantes en el gen *NROB1*. Su tratamiento y reconocimiento adecuados son de gran importancia para evitar la morbimortalidad 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 padres (tutores) del paciente 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

- Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(1):11-20.
- Flück CE. Mechanisms in endocrinology: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: Beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R99-111.
- Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):397-424.
- Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(3):145-57.
- Achermann JC, Vilain EJ. NR0B1-Related Adrenal Hypoplasia Congenita Summary Genetic counseling GeneReview Scope. *GeneReviews®*. 2018;1-21.
- Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, et al. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):607-19.
- Choi JH, Park JY, Kim GH J, et al. Functional effects of DAX-1 mutations identified in patients with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Metabolism*. 2011;60(11):1545-50.
- Kamrath C. Beyond the adrenals: Organ manifestations in inherited primary adrenal insufficiency in children. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(3):C9-12.
- Ezquieta B. Insuficiencia suprarrenal de origen genético. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010;1(3):11-8.
- Hughes CR, Man E, Achermann JC. The adrenal cortex and its disorders. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Wiley; 2019;335-407.
- Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):9-22.
- Jadhav U, Harris RM, Jameson L. Hypogonadotropic Hypogonadism in Subjects with DAX1 Mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;22(346(1-2)):65-73.
- Varsome: the Human Genomics Community [Internet] 2021 [cited 2021 May 17]. Disponible en: <https://varsome.com/variant/hg19/nr0b1.c.1275A%3ET?annotation-mode=germline>
- Capalbo D, Moracas C, Cappa M, et al. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data from a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):762-73.
- Wijaya M, Huamei M, Jun Z, et al. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: A 29-year single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(6):615-22.
- Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, et al. News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):174-81.
- Raffin-Sanson ML, Oudet B, Salenave S, et al. A man with a DAX1/NR0B1 mutation, normal puberty, and an intact hypothalamic-pituitary-gonadal axis but deteriorating oligospermia during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):45-50.
- Tabarin A, Achermann JC, Recan D, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*. 2000;105(3):321-8.
- Battistin C, Menezes Filho HC, Domenice S, et al. A novel DAX1/NR0B1 mutation in a patient with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(8):496-500.
- Zhang YH, Huang BL, Anyane-Yeboha K, et al. Nine novel mutations in NR0B1 (DAX1) causing adrenal hypoplasia congenita. *Hum Mutat*. 2001;18(6):547.
- Iughetti L, Lucaccioni L, Bruzzi P, et al. Isolated hypoadosteronism as first sign of X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by a novel mutation in NR0B1/DAX-1 gene: A case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):1-9.

Fortuna y Serendipia: historia de algunos fármacos empleados en Cuidados Intensivos Pediátricos

Fortuna and Serendipity: history of some drugs used in Pediatric Intensive Care

Alejandro Donoso F.^a, Megan Neumann B.^b, Daniela Arriagada S.^a

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago, Chile.

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

Recibido: 8 de junio de 2022; Aceptado: 9 de junio de 2022

Resumen

La serendipia ha jugado un rol crucial en la historia de muy diversas áreas de la ciencia, entre ellas, la medicina moderna. Esta corresponde a la facultad de realizar un descubrimiento, el cual se produce de manera accidental o casual, en combinación con la sagacidad del observador. Muchos de los más importantes y revolucionarios hallazgos en la ciencia médica, específicamente en la farmacología, involucraron eventos de carácter serendípicos. Se revisan brevemente algunos ejemplos relacionados con la investigación farmacológica y el descubrimiento de fármacos, como fue la historia de las benzodiazepinas, hidrato de cloral, clonidina, warfarina, solución Ringer, ácido valproico, barbitúricos, penicilina e insulina, en los que hubo sucesos relacionados con la serendipia. Todos estos medicamentos o sus derivados son de uso frecuente en la actualidad en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Abstract

Serendipity has played a crucial role in the history of many different areas of science, including modern medicine. This corresponds to the ability to make a discovery, which occurs accidentally or by chance, in combination with the sagacity of the observer. Many of the most important and revolutionary findings in medical science, specifically pharmacology, involved serendipitous events of a nature. Some examples related to drug discovery and pharmacological research are briefly reviewed, such as the history of benzodiazepines, chloral hydrate, clonidine, warfarin, Ringer's solution, valproic acid, barbiturates, penicillin and insulin, in which there were events related to serendipity. All these drugs or their derivatives are currently in frequent use in Intensive Care Units.

Palabras clave:

Barbitúrico;
Benzodiazepinas;
Historia de la
Medicina;
Penicilina;
Serendipia;
Solución Ringer

Keywords:

Barbituric;
Benzodiazepines;
Medicine History;
Penicillin;
Serendipity;
Ringer's Solution

“En el campo de la observación, la suerte favorece solo a la mente preparada.”

Louis Pasteur (1822-1895).

Introducción

La palabra “serendipia” es un anglicismo proveniente del término *serendipity* el que es utilizado para indicar un hallazgo valioso que fue realizado por azar o accidente pero en el que, habitualmente, intervinieron capacidades como perspicacia y una observación detallada. El origen de este neologismo se remonta a 1754 cuando fue acuñado por el cuarto Conde de Oxford y novelista inglés Horace Walpole (1717-1797) (figura 1) al enviar una carta a su amigo y diplomático británico Sir Horace Mann. En esta misiva, Walpole se refirió a una historia sobre el tradicional cuento persa “Los tres príncipes de Serendip” (figura 1), quienes al viajar “siempre estaban haciendo descubrimientos, por accidentes y sagacidad, de cosas que no buscaban”¹.

En sus inicios, la palabra serendipia era empleada estrictamente en ambientes literarios eruditos, incorporándose en el lenguaje científico en la década de 1930² y consolidándose su uso dos décadas después cuando se publicó un artículo en la revista *Scientific American*³.

En la medicina, la serendipia también está presente, la serendipia también está presente, siendo ejemplos célebres el principio de Arquímedes y el descubrimiento de la penicilina. La historia de la investigación farmacológica está marcada por accidentes fortuitos y serendipia, los que han originado un muy diverso registro de fármacos, muchos de los cuales son de uso habitual en las unidades de cuidados intensivos en la actualidad.

El objetivo de la presente comunicación es dar a conocer la historia detrás de su hallazgo, en búsqueda de profundizar el conocimiento sobre este aspecto de la historia de la medicina. Finalmente, para algunos de estos fármacos se examina su incorporación o primeros usos en la pediatría chilena mediante la revisión de lo publicado en la Revista Chilena de Pediatría durante la primera mitad del siglo XX. Se señalan los comentarios, en lo referente, a su introducción como agente terapéutico, la experiencia clínica inicial de los autores, los eventuales riesgos en su uso como también otros aspectos de interés.

Benzodiazepinas-Clordiazepóxido

Los primeros indicios en relación a las benzodiazepinas tuvieron lugar en Cracovia, Polonia, en la década de 1930, cuando el joven químico Leo H. Sternbach (1908-2005) trabajaba con un grupo de colorantes sintéticos (heptoxidiazinas).

Al viajar en 1941 a Estado Unidos, Sternbach continuó su labor en el departamento de Química e Investigación de Hoffmann-LaRoche en Nutley, Nueva Jersey. Fue en esta localidad, donde los ejecutivos le solicitaron el pronto desarrollo de un fármaco para competir con el ansiolítico meprobamato, el que se comercializaba desde 1953⁴. Ante esta petición, Sternbach se remontó a sus días de estudiante en Cracovia: “*En ese momento buscábamos nuevos colorantes azoicos y encontramos algunas sustancias conocidas como 4,5-benzo- [hept-1,2,6-oxidiazinas] en la literatura alemana*”. “*Desde un punto de vista químico, fueron muy interesantes, pero desafortunadamente no se prestaron a la transformación en tintes utilizables. Con pesar, abandonamos este grupo de compuestos y pasamos a otras cosas*”⁴.

Así entonces el equipo de investigación de Sternbach volvió a estos compuestos con la esperanza de encontrar en ellos actividad psicofarmacológica. Sin embargo, lo que se había identificado décadas atrás como heptoxidiazinas eran realmente benzodiazepinas, consiguiendo sintetizar decenas de ellas, aunque todas fueron farmacológicamente inertes. Sternbach modificó químicamente una de ellas, la rotuló como Ro 5-0690 y la guardó en un estante. Algunos años después (1957) mientras limpiaban su laboratorio, a un compañero de trabajo le llamaron la atención dos productos, “*una base bellamente cristalizada y su clorhidrato, los que habían precipitado desde una solución*”. Para sorpresa de todos, descubrieron que Ro 5-0690 había sufrido una reordenación molecular, presentando actividad hipnótica y sedante, identificándola como 1,4-benzodiazepina (clordiazepóxido)⁵. Esta fue la primera benzodiazepina ansiolítica, la que se comercializó en 1960 con el nombre comercial de Librium® (por las sílabas finales de equilibrium). En 1963 tras diversas modificaciones, las que mejoraban su actividad, se sintetizó el diazepam (Valium®). En la actualidad existen más de 30 tipos de benzodiazepinas.

Hidrato de cloral

Puede considerarse como el primer fármaco hipnótico *per se*. El descubrimiento de sus propiedades sedantes e hipnóticas fueron resultado de una idea de teoría química errónea⁶. El cloral (tricloroacetaldehí-

i Esta clásica historia fue inicialmente publicada en Occidente por el autor italiano Cristoforo Armeno como “*Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo*” (1557). La misma obra inspiró a Voltaire para su afamado cuento “El perro y el caballo”. Serendip es en la actualidad Sri Lanka.



Figura 1. A: Retrato de Horace Walpole (1717-1797), cuarto Conde de Oxford, realizado entre 1756-1757 por Joshua Reynolds. *National Portrait Gallery*. London. **B:** "Los tres príncipes de Serendip". El cuento se recoge en el libro de poemas de 1302 *Hasht Bihist* (Ocho paraísos) de Jursan Amir, conocido como Amir Khusrow. Ilustración en "*The eight paradises gardens*", poema de Amir Khosrow.

do) se sintetizó por primera vez en 1832 por el químico alemán Justus von Liebig (1803-1873) en la Universidad de Giessen. Cuatro décadas después (1869), el hidrato se incorporó a la práctica clínica por el farmacólogo Oscar Liebreich (1839-1908) (figura 2) quien sabía que este, en un medio alcalino, daba lugar a la formación de cloroformo y ácido fórmico. Sin embargo, asumió equivocadamente, dado el pH sanguíneo levemente alcalino que, tras su absorción, uno de los productos de su degradación, el cloroformo, ocasionaría efecto anestésico. No obstante, la administración en animales de experimentación del hidrato de cloral causaba un sueño profundo pero no analgesia. Muy pronto, el hidrato de cloral, dado su facilidad de uso, ingresó a la farmacopea europea.

Estudios posteriores demostraron que el hidrato de cloral se reducía rápidamente hasta su compuesto activo tricloroetanol, por acción de la deshidrogenasa hepática, siendo este el responsable de sus efectos farmacológicos.

Han transcurrido 150 años y su uso aún es cotidiano, conservando su vigencia, especialmente, para emplearse durante procedimientos diagnósticos.

Clonidina

A comienzos de la década de 1960, Helmut Stäle consiguió sintetizar clonidina (fármaco prototipo de los agonistas α -2 adrenérgicos), la que fue concebida como un compuesto útil para el tratamiento local de la congestión nasal. Este efecto era ocasionado por su eficaz acción vasoconstrictora, la cual fue corroborada en un modelo experimental canino⁷.

En base a estos hallazgos, se probó su efecto en humanos, lo que se realizó en el departamento médico de C.H. Boehringer Sohn (Ingelheim, Alemania). Aquí un miembro de dicho equipo, el Dr. Wolf, permitió a su secretaria administrarse a sí misma unas pocas gotas de solución al 0.3% en su nariz para aliviar el resfriado que la aquejaba. No fue poca la sorpresa como tampoco el bochorno, cuando luego se supo que la señorita había dormido por casi 24 horas además de haber permanecido hipotensa y bradicárdica (*a posteriori*, se determinó que la dosis recibida fue el equivalente a 20 tabletas). Después de este "primer ensayo en humanos", el Dr. Wolf decidió interesarse en su potente efecto antihipertensivo más que en sus propiedades

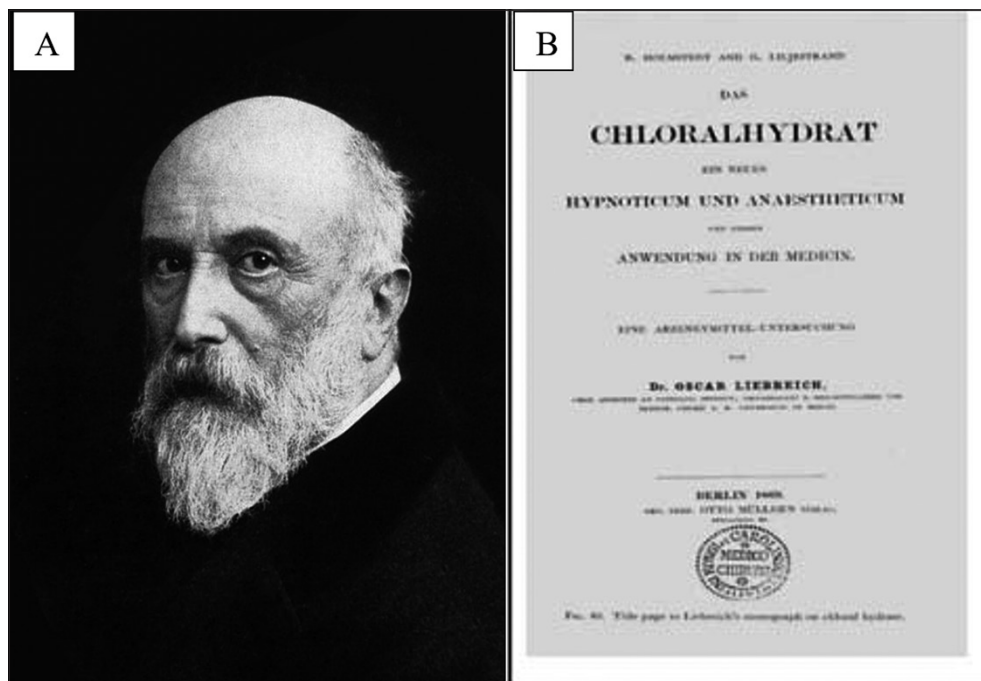


Figura 2. a. Retrato de Oscar Liebreich (1839-1908). b. Primera página de su monografía sobre el Hidrato de cloral y su uso como hipnótico y anestésico (1869).

descongestionantes. En 1966 con esta nueva indicación terapéutica se incorporó al mercado como *Catapres®*.

Desde la década de 1970, se consideró dentro de la familia de fármacos antihipertensivos, pero su uso se restringió debido a la xerostomía y sedación que ocasionaba. Actualmente, su empleo más habitual es como agente sedante y ocupa un lugar relevante en el tratamiento del síndrome de privación.

Warfarina

Desde la década de 1920, los granjeros en el estado de Wisconsin, al noreste de EE.UU., veían con esparto como después de procedimientos rutinarios realizados en sus vacas, como era el descornado, estas se desangraban por una hemorragia incohercible. Así, por décadas, esta extraña y fulminante enfermedad hemorrágica diezmó los rebaños de ganado. En 1933, el químico y agrónomo Karl Paul Link (1901-1978), ante la petición de un granjero, investigó el origen de esta enfermedad, quien recordó una publicación previa del veterinario Frank Schofield (1922)⁸ donde había propuesto que el origen de este mal, la llamada “enfermedad del trébol dulce”, estaba en el heno húmedo contaminado con cepas de hongos con el que se alimentaba al ganado, no obstante, no se logró identificar con precisión su causa.

En 1939, Link y su alumno Harold Campbell consiguieron aislar el agente hemorrágico, denominándolo

dicumarol pues este presentaba una estructura similar a la cumarina o cumarol, elemento que estaba presente abundantemente en el *Meliloto blanco* del trébol henificado húmedo, el que bajo la acción de ciertos mohos se oxidaba para fomararlo⁹.

Posteriormente, Link junto con su colaborador Mark Stahmann (1914-2000) sintetizaron diversas variantes químicas del dicumarol. Una de ellas, la warfarina, denominada así en honor de la *Wisconsin Alumni Research Foundation*¹⁰, la cual fue comercializada con gran éxito como un potente raticida (figura 3). Esta aceptación fue paradójicamente la que impidió su uso por la comunidad médica dada su reputación como un eficiente veneno para ratas. Pero pronto todo cambiaría pues en 1951 se demostró que la warfarina era inocua para el uso humano después de la completa recuperación de un joven recluta militar quien intentó suicidarse tras ingerir durante varios días 567 mg del cebo comercial¹¹. Así, un evento potencialmente trágico, ocasionó una mirada distinta hacia la seguridad de este fármaco. En los años siguientes, su producción fue en masa y se comercializó con el nombre de Coumadin^{®ii}. Además, su uso se popularizó definitivamente luego que el presidente D. Eisenhower la utilizara en 1955 tras sufrir un infarto de miocardio¹².

ii En referencia a una casuística de lactantes con trombosis del seno longitudinal el año 1955 el Dr. Werner Bustamante menciona en la Revista Chilena de Pediatría el peligro de usar Dicumarol por el eventual desarrollo de hemorragia.

Solución Ringer

Para sus diseños experimentales, el Dr. Sidney Ringer (1835-1910) empleaba preparaciones de corazón de rana aislado. Este era perfundido con diversas soluciones basadas en cloruro de sodio al 0,75%, la que era confeccionada con agua destilada y que se describía como “un excelente fluido circulante para experimentos con el corazón desprendido”¹³.

En una ocasión, ante la ausencia de su asistente de laboratorio, el Dr. Ringer tuvo que preparar por sí mismo la solución fisiológica¹⁴, empero, a diferencia de sus experimentos previos, ahora el corazón perfundido latió progresivamente en forma cada vez más débil y se detuvo al cabo de unos veinte minutos¹³. ¿A qué se debió esto? Resultó que su ayudante, en realidad, empleaba agua del grifo en vez de destilada cuando esta faltaba para sí obtener la “solución salina” de perfusión pues, según sus propias palabras “... no veía el sentido de pasar todo ese tiempo destilando agua para el Dr. Ringer, quien no notaría ninguna diferencia si la solución salina se compusiera con agua directamente del grifo”^{15,16}.

Al momento de publicar sus experimentos, el Dr. Ringer no estaba al tanto de esta sustitución¹⁷ y dado que fue incapaz de replicar sus resultados,

perspicazmente concluyó que otra solución debía de haberse ocupado de manera inadvertida y que esta “agua” debía contener trazas de elementos inorgánicos necesarios para la contracción miocárdica: “Descubrí que la solución salina que había usado no fue preparada con agua destilada, sino con agua de tubería suministrada por New River Water Company. Como esta agua contiene pequeñas trazas de diversas sustancias inorgánicas, inmediatamente probé la acción de la solución salina hecha con agua destilada y encontré que no obtenía los resultados descritos en el documento mencionado. Es, por lo tanto, obvio que los efectos que había obtenido se deben a algunos de los componentes inorgánicos del agua de la tubería”¹³. Finalmente, el Dr. Ringer comprobó que al añadir calcio, el músculo latía con más intensidad y durante más tiempo¹³. De forma complementaria, un cuidadoso análisis reveló que el agua del norte de Londres, por aquella época suministrada por la New River Water Company, realmente contenía una gran cantidad de calcio¹³ (figura 4).

Varias décadas después, en 1932, el pediatra y bioquímico clínico estadounidense Alexis F. Hartmann (1898-1964) modificó la solución de Ringer añadiéndole lactato de sodio, dando lugar a la conocida solución Ringer Lactato^{iii,iv,18}.

Acido Valproico

Su descubrimiento como fármaco anticonvulsivante es señalado como un producto de serendipia pura. El ácido valproico fue sintetizado en 1881 por el químico Beverly Burton como un solvente orgánico, siendo muy popular su uso por casi un siglo en la industria farmacéutica. En 1963 el investigador Pierre Eymard mientras se desempeñaba en el laboratorio de George Carraz en la Escuela de Medicina y Farmacia en Grenoble, Francia, evaluó en forma experimental el efecto anticonvulsivante de una serie de compuestos sintéticos derivados de las kelinas^{v,19} y, como era una práctica habitual por la época, dado que el ácido valproico es un líquido de carácter lipofílico, decidió usarlo como solvente. Pronto, Carraz descubrió que todas las soluciones que contenían ácido valproico e independiente del tipo de kelina que se estuviese evaluando, presentaban actividad anticonvulsivante, reco-



Figura 3. Fotografía de Karl Paul Link (1901-1978) cuyo laboratorio fue el primero en aislar el raticida warfarina. Archivos Universidad de Wisconsin.

- iii En una publicación de 1931, en la Revista Chilena de Pediatría, el Dr. Enrique Mattar comenta sobre el uso de suero de Ringer en relación al índice cloropéxico en pacientes deshidratados.
- iv En 1942 el Dr. Eugenio Cienfuegos, en la Revista Chilena de Pediatría, recomienda el uso de suero de Ringer o solución de Hartmann por la vía parenteral en el niño con dishidremia.
- v Alcaloide que se obtiene por extracción del fruto maduro y seco de la planta *Ammi visnaga Lam.*

A FURTHER CONTRIBUTION REGARDING THE INFLUENCE OF THE DIFFERENT CONSTITUENTS OF THE BLOOD ON THE CONTRACTION OF THE HEART. By SYDNEY RINGER, M.D., *Professor of Medicine at University College, London.* (Plate I.)

AFTER the publication of a paper in the JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vol. III, No. 5, entitled "Concerning the influence exerted by each of the Constituents of the Blood on the Contraction of the Ventricle," I discovered, that the saline solution which I had used had not been prepared with distilled water, but with pipe water supplied by the New River Water Company. As this water contains minute traces of various inorganic substances, I at once tested the action of saline solution made with distilled water and I found that I did not get the effects described in the paper referred to. It is obvious therefore that the effects I had obtained are due to some of the inorganic constituents of the pipe water.

Water supplied by the New River Water Company contains 278.6 parts of solids per million.

They consist of:

Calcium	38.3 per million.
Magnesium	4.5 "
Sodium	23.3 "
Potassium	7.1 "
Combined Carbonic Acid	78.2 "
Sulphuric Acid	55.8 "
Chlorine	15 "
Silicates	7.1 "
Free Carbonic Acid	54.2 "

This water is faintly alkaline to test-paper from bicarbonate of lime. Saline made with this water I found at first rounds the top of the trace of each contraction and later greatly prolongs diastolic dilatation, and that these effects are completely obviated by about 1 c. c. of 1% solution

Figura 4. Publicación de enero de 1883 de Sidney Ringer (1835-1910) donde se comunicaba el análisis que efectuó al agua de Londres suministrada por la *New River Water Company*.

nociéndolo así como el responsable de dicho efecto²⁰. Finalmente, en 1978 obtuvo la aprobación para su uso con el nombre comercial de Depakene®.

Barbitúricos

La historia de los barbitúricos^{vi} se inició en 1864 cuando Adolf von Baeyer (1835-1917) sintetizó el ácido barbitúrico (combinación de urea con ácido malónico). El primer agente de esta familia en ser comercializado e incorporado a la clínica como agente hipnótico fue en 1904 el ácido dietilbarbitúrico (barbital) conocido como Gardenal®²¹. Uno de los análogos del barbital, el fenobarbital, lo sintetizó H.Hörlein en 1911 al reemplazar uno de los grupos etil por un radical fenil, logrando una mayor duración de acción. Este fár-

vi Si la acepción "barbitúricos" fue acuñada en honor a una camarera amiga llamada Bárbara, quien recolectó grandes cantidades de orina para la investigación de von Baeyer o a que el día de la celebración de su síntesis coincidió con el día de Santa Bárbara (4 de diciembre) o por el aspecto "barbudo" de sus cristales nunca se precisará en forma definitiva. Independientemente, su denominación obedece a la unión de las palabras "Bárbara" y "urea".

maco se comercializó a partir de 1912 con el nombre de Luminal® alcanzando gran fama y siendo reconocido como "el rey de los barbitúricos"^{vii}. Ese mismo año, el psiquiatra y neurólogo Alfred Hauptmann (1881-1948) (figura 5), quien estaba a cargo de los pacientes epilépticos hospitalizados en la ciudad de Freiburg, no lograba durante sus turnos conciliar un "buen sueño" dado las continuas crisis convulsivas de sus pacientes. Ante esto, no dudó en usar el nuevo hipnótico del mercado, observando para su sorpresa, que la frecuencia de las convulsiones disminuían significativamente además de asociarse a una menor intensidad, logrando así que muchos de los pacientes retornaran a sus domicilios^{22,23}. Es de destacar que en un inicio, el impacto del efecto terapéutico del fenobarbital como antiépiléptico se vio limitado por la escasa difusión de la revista alemana donde se publicó y por la proximidad de la Gran Guerra.

Penicilina

La penicilina fue descubierta en 1928 por Alexander Fleming (1881-1955) quien mientras estaba de vacaciones estivales durante varias semanas, dejó descubiertas sus placas de cultivo inoculadas con variantes de *Staphylococcus*. Al retornar a su antiguo, desordenado y húmedo laboratorio de Hospital *Saint Mary* de Londres (donde era muy probable que ocurriera la contaminación), percibió que unas esporas de un moho de color verdoso habían contaminado la placa del cultivo bacteriano, observando un área inusualmente despejada que formaba un halo libre de crecimiento bacteriano, reconociendo prontamente la posible trascendencia de este hallazgo. Ante lo ocurrido, Fleming recordó una experiencia personal similar con las lisozimas (*vide infra*), concluyendo que el moho estaba produciendo "una sustancia mortal" para las bacterias en la placa de cultivo. Posteriormente, Fleming identificó al hongo contaminante como *Penicillium notatum* y nombró al antibiótico que este producía.

En los años siguientes, su esfuerzo por aislar la penicilina no tuvo éxito y su descubrimiento quedaría en el olvido. Sin embargo, en 1940 la penicilina fue aislada y caracterizada por E. Chain y H. Florey, siendo al año siguiente un policía inglés el primer paciente en ser tratado con este antibiótico^{viii,24}.

vii En la Revista Chilena de Pediatría en su sección actualidad, existe un artículo de 1947 del Dr. Carlos Ruiz quien señala la "supremacía de los barbitúricos dada su mayor tolerancia y elasticidad de su dosificación", siendo el Luminal® la droga de elección. Ese mismo año la Dra. Lucía Capdeville recomienda el uso de papellitos de Luminal® como parte del tratamiento estándar de la enuresis en casos de niños nerviosos.

viii Sobre este nuevo antibiótico el Dr. Oscar Correa en la Sección



Figura 5. Fotografía del psiquiatra y neurólogo alemán Alfred Hauptmann (1881-1948) quien introdujo el fenobarbital como terapia farmacológica antiepiléptica.

En la persona de Fleming se puede aplicar cabalmente lo señalado por Pasteur “*la suerte favorece a las mentes preparadas*”, pues notablemente, otro gran descubrimiento había efectuado años antes (1922), cuando al estar con un resfriado común, estornudó sobre una placa de Petri con bacterias. Algunos días después, notó para gran sorpresa que las bacterias habían sido destruidas. Este hecho despertó su curiosidad logrando aislar por primera vez el “principio activo”, la lisozima (acrónimo de lisado y enzima), proteína antibacteriana que se encuentra en las lágrimas y el moco²⁵.

Insulina

El camino hacia el descubrimiento de la insulina se inició con una observación fortuita. En 1889 nadie sabía que la diabetes mellitus, una enfermedad común, tuviera alguna conexión con un defecto glándular o por falta de secreción interna. Ese año, el profesor Joseph von Mering (1849-1908) de la Universidad de Estrasburgo le pidió a su asistente, el internista y fi-

siólogo Oscar Minkowski (1858-1931), que extrajera quirúrgicamente el páncreas de un perro para estudiar la absorción de grasa intestinal en ausencia de esa glándula. Entonces, simplemente por accidente, descubrió que el can pancreatizado mostraba un hambre desmesurada junto con una sed excesiva, a la vez que, eliminaba grandes cantidades de orina, ante la cual las moscas pululaban. Así Minkowski detectó que esta presentaba una gran cantidad de glucosa.

Más de treinta años iban a transcurrir hasta que en 1921, el Dr. Frederick Banting (1891-1941) y su alumno, el estudiante de Medicina Charles Best (1899-1978), demostraran que la administración de extracto de páncreas aliviaba los síntomas de la diabetes, descubriendo así la insulina. En Toronto, en el mes de enero de 1922, el joven diabético de 14 años, Leonard Thompson, fue el primer paciente en recibir una inyección de dicho extracto.

Prontamente, con la ayuda del bioquímico J.B. Collip (1892-1965), lograron obtener extractos de insulina semi-purificados. De esta manera la aplicación terapéutica de insulina pancreática porcina, para el control de la glicemia fue instaurado.

Finalmente, tras décadas de investigación fue posible su síntesis, luego que el bioquímico británico Frederick Sanger (1918-2013), ganador en dos oportunidades del premio Nobel de química, lograra identificar su secuencia aminoacídica^{ix}.

Comentario

Existe cierta ambigüedad semántica ante el concepto de serendipia, dado los diversos significados que se le han atribuido, como tampoco existe consenso para calificar el rol exacto que ha jugado en la historia de la medicina. Recientemente se ha comunicado una propuesta de categorización operacional para su significado en el ámbito de los descubrimientos farmacológicos²⁶.

En términos prácticos lo que serendipia significa es el encuentro en el curso de investigaciones que no estaban destinadas a ese fin, de nuevos e inesperados hallazgos, los cuales a menudo no son el producto final de un proceso científico lógico. No obstante, el investigador cuenta con una gran capacidad de observación, astucia y sagacidad, características todas que despliega ante este nuevo escenario que se le presenta obteniendo de esta manera inéditas y sólidas conclusiones. De esta forma, se enfatiza el que no debe ser entendido

de actualidad de la Revista Chilena de Pediatría de 1944 comenta en forma extensa sus propiedades y usos. Por su parte el Dr. Aníbal Ariztía en la misma revista, señala los cambios observados tras su incorporación en la práctica clínica y analiza una casuística de once casos. Finalmente, avala la creación de un “*equipo especial para el tratamiento con penicilina*” constituido por médicos y bacteriólogos para “*supervigilar su correcto empleo y aprovechar al máximo las existencias de medicamento*”.

ix El Dr. Augusto Winter y cols. en la Revista Chilena de Pediatría de 1950 al comentar sobre el tratamiento de la diabetes infantil discute, en lo particular, sobre la insulino terapia y los tres tipos disponibles: insulina corriente, globina insulina y protamina zinc insulina. Se exponen la casuística de cinco niños diabéticos.

como sinónimo de serendipia un descubrimiento de carácter meramente fortuito.

En suma, junto con tener la capacidad de juzgar la importancia de un determinado hallazgo, se debe contar por parte del investigador con una aproximación flexible ante el mismo, lo que eventualmente le posibilite cambiar de paradigmas o formas de pensar,

permitiendo explicar adecuadamente una determinada observación y comprender su real valor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Letters of Horace Walpole, Earl of Orford, to Sir Horace Mann, British Envoy at the Court of Tuscany, Volume 2.
- Cannon WB. The role of chance in discovery. *Scientific Monthly*. 1940;51:204-9.
- Luria SE. The T2 mystery. *Sci Am*. 1955; 192:92-9.
- Oransky I, Leo H Sternbach. *The lancet* 2005;366:1430.
- Lader M. History of benzodiazepine dependence. *J Subst Abuse Treat*. 1991;8(1-2):53-9.
- Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(3):335-44.
- Stähle H. A historical perspective: development of clonidine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2000; 14(2):237-46.
- Schofield FW. Hemorrhagic sweet clover disease in cattle. *Can Vet Rec*. 1922; 3:74-75.
- Porter WR. Warfarin: history, tautomerism and activity. *J Comput Aided Mol Des*. 2010;24(6-7):553-73.
- Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci* 2002;66:4-6.
- Fields S, Johnston M. Genetic Twists of Fate [Internet]. Cambridge (MA): MIT Press; 2010. Chapter 15, The President Who Swallowed Rat Poison: Preventing the Next Heart Attack. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559896/>
- Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. *Hematología* 2018; 22:95-102.
- Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 1883;4:29-42.
- Zimmer HG. Sydney Ringer, serendipity, and hard work. *Clin Cardiol*. 2005;28(1):55-6.
- Dale H. Accident and opportunism in medical research. *Br Med J* 1948; 11:451-5.
- Miller DJ. Sydney Ringer; physiological saline, calcium and the contraction of the heart. *J Physiol*. 2004;555(Pt 3):585-7.
- Ringer S. Regarding the Action of Hydrate of Soda, Hydrate of Ammonia, and Hydrate of Potash on the Ventricle of the Frog's Heart. *J Physiol*. 1882;3(3-4):195-202.
- Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. III. Response of human subjects with liver damage, disturbed water and mineral balance, and renal insufficiency to the intravenous injection of sodium r-lactate. *J Clin Invest* 1932;11:345-55.
- Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(Suppl. 2):5-16.
- Carraz G, Darbon M, Lebreton S, Beriel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. *Thérapie*. 1964;19:469-75.
- Dundee JW, McIlroy PDA. History of the barbiturates. *Anaesthesia* 1982;37:726-734.
- López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF, Alamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(1):34-42.
- Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. *Münch Med Wochenschr* 1912; 59:1907-9.
- Klebe G. In the Beginning, There Was Serendipity. En: *Drug Design: methodology, concepts, and mode-of-action*. Alemania: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
- Rosenman MF. Serendipity and scientific discovery. En: *Creativity and Leadership in the 21st Century Firm*. Elsevier Science Ltd. 2001;13:187-193
- Baumeister AA, Hawkins MF, López-Muñoz F. Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J Hist Neurosci*. 2010; 19:254-71.

Aumento de las Intoxicaciones intencionadas con Medicamentos en adolescentes durante la Pandemia: Una situación preocupante

Increase in Intentional Medication Poisoning in Adolescents during the Pandemic: A Worrying Situation

Mónica Kyonen-López^{a,d}, Lily Acuña-Gutiérrez^{b,d}, Claudio Müller-Ramírez^c

^aFarmacovigilancia, Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

^bFarmacia de Hospitalizados, Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

^cFacultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^dQuímico Farmacéutico.

Sr. Editor,

La pandemia por COVID-19, reveló una situación que preocupa en relación a cómo se enfrentan los problemas de salud mental y la depresión en los adolescentes. En el primer año de la aparición del COVID-19, la prevalencia global de ansiedad y depresión aumentó en un 25%, según un informe científico publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Esta prevalencia fue un indicador de impacto de otras enfermedades y del suicidio junto con un incremento en las intoxicaciones agudas (IA)².

En Chile, se estima que la incidencia de intoxicaciones es de 1,34 casos por cada 100.000 habitantes y que el 49,2 % de ellas son producidas por medicamentos. De acuerdo a lo publicado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) la mayor proporción de notificaciones de IA son intencionadas y corresponden al 85% del total de casos comunicados en el periodo 2012-2018³.

El Hospital Base Valdivia (HBV) cuenta con un registro local desde el año 2013 hasta la fecha de notifica-

ciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), entre las cuales se encuentran también las IA. En el periodo 2017 a 2021, se han notificado un total de 422 RAM, de las cuales un 7,8% (33) correspondieron a IA informadas al CNFV. De éstas, el 95% (31) fueron intencionadas (tabla 1). En el año 2021 se presentaron 19 casos asociados a pacientes adolescentes, lo que representa un incremento de 590 % en comparación con el promedio de los últimos cuatro años. El principal fármaco involucrado en estas intoxicaciones intencionadas fue el paracetamol solo o asociado a otros compuestos, tales como antipsicóticos, antidepresivos o tramadol.

Todos los casos requirieron ingreso a una unidad de cuidados intensivos pediátricos, con una estadía promedio de 3,3 días, pero ninguno con desenlace fatal y secuelas.

Este aumento explosivo de los eventos intencionados en adolescentes concuerda con lo señalado por la OMS a cerca del impacto negativo en la salud mental, principalmente en este grupo etario, por los cambios psicosociales (confinamiento, restricciones sociales y

Correspondencia:
Claudio Müller-Ramírez
claudiomuller@udec.cl

Tabla 1. Intoxicaciones intencionadas reportadas al CNFV en el periodo 2017-2021

Año	Casos	Edad (años)		Sexo		Fármaco involucrado			Promedio días en UCI
		10-13	14-17	Femenino	Masculino	Paracetamol	Paracetamol asociado	Otro	
2017	2	2	0	2	0	1	0	1	3,5
2018	2	1	1	2	0	1	1	0	4,0
2019	5	2	3	3	2	3	0	2	2,0
2020	3	3	0	3	0	0	1	2	3,5
2021	19	8	11	19	0	10	3	6	3,5
Total	31	16	15	29	2	15	5	11	

consecuencias económicas) en medio de una pandemia que obligó al sistema de salud a desatender los problemas básicos de salud de la población en general¹. Bajo este escenario, cabe hacernos la pregunta ¿cómo podemos ayudar a prevenir que las niñas, niños y adolescentes jóvenes tomen decisiones inmediatas que atenten contra su salud?

En este sentido, la farmacovigilancia cumple un rol fundamental en la salud pública mediante la generación de señales de alerta asociadas a IA, a través de la notificación de sobredosis medicamentosas de tipo accidental y principalmente intencional. De esta manera se logra construir un nivel de evidencia suficiente que permita a las autoridades correspondientes, tomar medidas efectivas de prevención de las IA tanto a nivel

regional como nacional. Por otro lado, es relevante que se fortalezcan los programas de salud mental en las niñas, niños y adolescentes; además de los programas de educación dirigidos a la comunidad usuaria y profesionales prescriptores con información efectiva sobre el uso racional y seguro de los medicamentos, sobre todo de aquellos que se utilizan con mayor frecuencia como es el caso del paracetamol, que es percibido como un fármaco seguro y ampliamente prescrito y además adquirido sin receta médica por su condición de venta. Esta situación ha provocado que en los hogares chilenos existan cantidades exageradas de este tipo de medicamentos quedando al alcance de los adolescentes, lo que especialmente en tiempos de pandemia, aumentaría la probabilidad de ocurrencia de IA.

Referencias

1. World Health O. *Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief, 2 March 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022 2022.
2. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712.
3. Mena D. Estadística de intoxicaciones agudas notificadas al Programa Nacional de Farmacovigilancia, periodo. *Instituto de Salud Pública de Chile*. Available at: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/15/images/parte02b.pdf>.

COVID-19 lockdown and demand for health care of children and adolescents with burns

Encierro por COVID-19 y demanda de atención en salud de niños y adolescentes con quemaduras

Rujittika Mungmunpantip^a, Viroj Wiwanitkit^b

^aPrivate Academic Consultant. Bangkok, Thailand.

^bDr DY Patil University. Pune, India.

Dear Editor,

We would like to share ideas on the publication “Effects of COVID-19 lockdown on the demand for health care of children and adolescents with burns in three specialized outpatient centers in Chile¹”. As a result of the effective decrease in the burns incidence and the reduced access to health care, there was a decrease in the demand for burn care during the first period of the COVID-19 pandemic, affecting both outpatients with acute burns and those who were admitted for sequelae rehabilitation, according to Sols et al.¹. We agree that the COVID-19 epidemic and associated lockdown policies may have an impact on the incidence of medical disorders and healthcare access. The observation is based on data from the hospital’s registry. The specific frequency of burns may or may not vary. According to a recent study by Jaber et al., a community lockdown reduced blunt trauma but did not reduce penetrating injury, and injuries such as burns were more likely to occur at home despite social separation². Burns may still be an issue during the lockdown, but the patient may not be able to get to the hospital, thus local basic care may be used to treat them at home².

Editor, compartimos ideas sobre la publicación “Efectos del confinamiento por COVID-19 en la demanda de atención de salud de niños y adolescentes quemados en tres ambulatorios especializados en Chile¹”. Como resultado de la disminución efectiva de la incidencia de quemaduras y la reducción del acceso a la atención de la salud, se produjo una disminución de la demanda de atención de quemados durante el primer período de la pandemia de COVID-19, afectando tanto a los pacientes ambulatorios con quemaduras agudas como a los que estaban ingresado para rehabilitación de secuelas, según Sols et al.¹. Estamos de acuerdo en que la epidemia de COVID-19 y las políticas de bloqueo asociadas pueden tener un impacto en la incidencia de trastornos médicos y el acceso a la atención médica. La observación se basa en datos del registro del hospital. La frecuencia específica de las quemaduras puede variar o no. Según un estudio reciente de Jaber et al., un confinamiento comunitario redujo los traumatismos cerrados, pero no las lesiones penetrantes, y era más probable que se produjeran lesiones como quemaduras en el hogar a pesar de la separación social². Las quemaduras pueden seguir siendo un problema durante el encierro, pero es posible que el paciente no pueda llegar al hospital, por lo que se puede utilizar la atención básica local para tratarlas en el hogar².

Correspondence:
Rujittika Mungmunpantip
rujittika@gmail.com

References

1. Solis FF, Saavedra OR, Zalavari PK, Paredes MC. Effects of COVID-19 lockdown on the demand for health care of children and adolescents with burns in three specialized outpatient centers in Chile. *Andes Pediatr.* 2021;92(6):854-61.
2. Jaber CA, Fu CY, Bryan FE, Starr FL, Kaminsky MJ, Tatebe LC, Schlanser VL, Bokhari F. Changes in trends during the COVID-19 lockdown: An urban, Level-1 trauma center's experience. *Am J Surg.* 2021;222(4):832-41.

Respuesta carta al editor titulada: Encierro por COVID-19 y demanda de atención en salud de niños y adolescentes con quemaduras: Correspondencia

Response to the letter of editor entitled: COVID-19 lockdown and demand for health care of children and adolescents with burns: Correspondence

Fresia Solís F.^a

^aDirección de Extensión, Docencia e Investigación, Corporación de Ayuda al Niño Quemado (COANIQUEM). Santiago, Chile.

Sr. Editor,

Con relación al escrito: “Encierro por COVID-19 y demanda de atención en salud de niños y adolescentes con quemaduras”, viene a reforzar el hecho que el confinamiento por la pandemia COVID-19 ha implicado adaptarse a una realidad diferente, con largos confinamientos generalizados de la población. Esta situación ha impactado en la incidencia de traumas, que en niños y adolescentes con quemaduras significó una disminución de la demanda en atención ambulatoria en los meses críticos, una concentración mayor de quemaduras en menores de 5 años, el aumento porcentual de 3 o más lesiones, considerando que también aumentaron las quemaduras por líquido caliente y el incremento de las quemaduras dentro del hogar desde 79,1% a 92,4%¹.

En adultos hospitalizados por trauma, las quemaduras en el mes peak (abril) disminuyeron de 47 (11,3%) en diciembre 2017 a 5 (2,1%) en diciembre 2019. Posterior a la orden de quedarse en casa, era más probable que los traumas ocurrieran dentro del hogar².

Concordamos que las quemaduras pueden seguir siendo un problema durante el confinamiento; posiblemente hubo pacientes que no consultaron teniendo lesiones que les habían provocado secuelas de menos consideración y que podrían solicitar consulta en un período más alejado del episodio inicial al mejorar las condiciones de desplazamiento desde localidades distantes de los establecimientos. Se debería hacer énfasis en medidas de prevención dirigidas a la población basado en campañas comunicacionales en redes sociales. Estamos muy agradecidos de este espacio de conversación.

Referencias

1. Solís FF, Saavedra OR, Zalavari PK, Paredes M C. Effects of COVID-19 lockdown on the demand for health care of children and adolescents with burns in three specialized outpatient centers in Chile. *Andes Pediatr.* 2021;92(6):854-61.
2. Jaber CA, Fu CY, Bryan FE, et al. Changes in trends during the COVID-19 lockdown: An urban, Level-1 trauma center's experience. *Am J Surg.* 2021;222(4):832-41.

Correspondencia:
Fresia Solís F.
fresiasolis@hotmail.com

Cómo citar este artículo: *Andes pediater.* 2022;93(4):603. DOI: 10.32641/andespediatr.v93i4.4461

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Reglamento de Publicaciones

Agosto 2022

I. Objetivos y Alcance

Andes Pediatria/ Revista Chilena de Pediatría, nació como órgano oficial de la Sociedad Chilena de Pediatría (www.sochipe.cl). Andes Pediatria/Revista Chilena de Pediatría se encuentra indexada en Medline, Scopus, Latindex, Scielo, Embase, Medes, Periodica, entre otras.

Andes Pediatria es una revista de acceso abierto, sometida a proceso de revisión por pares en modalidad doble ciego. Recibe para su publicación artículos originales clínicos, experimentales y de ciencias básicas que abarquen ámbitos relacionados con la salud de neonatos, niños y adolescentes, así también estudios de genética molecular, fisiopatología, epidemiología, medicina social, salud pública, educación médica y bioética, por parte de profesionales de la salud y ámbitos relacionados. Luego de la aceptación del artículo, se transfiere a AndesPediatria/Revista Chilena de Pediatría los derechos de autor (copyright).

El orden de publicación de los trabajos queda al criterio del Comité Editorial y en última instancia del Editor Jefe, los que se reservan el derecho de rechazar artículos por razones técnicas, científicas, editoriales o éticas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto, o material gráfico.

II. Envío

Los artículos enviados a publicación en Andes Pediatria/ 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 (<http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf>).

El artículo debe ser escrito en doble espacio, letra times, tamaño 12, formato Microsoft Word o equivalente. El idioma de publicación oficial es el español, aceptándose manuscritos en inglés provenientes de autores no hispano parlantes. Los artículos originales y casos clínicos son publicados finalmente en ambos idiomas.

El manuscrito debe ser subido a la plataforma Open Journal System (OJS) de Andes Pediatria (<https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped>); 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 formatos que no correspondan a lo indicado en este reglamento.

Los artículos correspondientes a Artículos Originales, Serie Clínicas, Casos Clínicos, Comunicación Breve deben contar con la aprobación o la dispensa del Comité de Ética Científico (CEC) correspondiente. Cada CEC local o institucional es responsable de solicitar o no un consentimiento informado en su proceso interno de evaluación.

En aquellos artículos que incorporen fotos o datos sensibles de los pacientes, el autor deberá enviar además la autorización de padres o tutores para la publicación de imágenes. En niños mayores de 12 años se deberá adjuntar además un asentimiento informado.

III. Publicaciones múltiples, duplicadas y plagio

La Revista no publica artículos que plagien, se superpongan sustancialmente o dupliquen otros artículos previamente publicados o enviados para publicación simultánea en otras revistas.

La siguiente declaración sobre publicaciones múltiples fue aprobada por el Comité Internacional de Revistas Médicas (www.icmje.org) 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 currículum 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.

IV. Proceso de arbitraje.

Andes Pediátrica/Revista Chilena de Pediatría en su proceso de arbitraje adhiere a los principios delineados por The Council of Science Editors (CSE) que se encuentran disponibles en <http://www.councilscienceeditors.org/>

Todo artículo enviado a la Andes Pediátrica/Revista Chilena de Pediatría es sometido a un proceso de arbitraje por pares, de tipo doble ciego, por al menos dos expertos en el tema abordado en la investigación.

Los autores pueden señalar nombres de posibles evaluadores al subir el manuscrito a OJS, al final del paso 1 “comentarios al editor” señalando los nombres y direcciones de correo actualizadas de especialistas en el tema de su manuscrito que estimen mejor calificados(as) para actuar como árbitros de su manuscrito y con los cuales no tengan 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, en caso de conflicto de interés con posibles evaluadores, indicar el nombre de las personas al final del documento Carta de Compromiso. Esta información será manejada en forma estrictamente confidencial.

V. Directrices generales para Publicaciones Científicas en Salud. Proyecto EQUATOR Network

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.

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.

Los artículos deben seguir las directrices de publicación de acuerdo con el diseño:

Ensayos clínicos, [CONSORT](#)

Estudios observaciones, [STROBE](#)

Revisiones sistemáticas, [PRISMA](#)

Estudios diagnósticos, [STARD](#)

Reporte de casos, [CARE](#)

Estudios cualitativos, [SRQR](#)

Evaluaciones económicas, [CHEERS](#)

VI. Preparando su Manuscrito. Tipo de Artículos

Andes Pediátrica recibe para su publicación artículos originales, clínicos y experimentales y ciencias básicas, que abarquen ámbitos relacionados con la salud de neonatos, niños y adolescentes.

1. Artículos Originales (Investigaciones Cuantitativas)

2. Artículos Originales (Investigaciones Cualitativas)

3. Comunicaciones Breves

4. Artículos de Revisión

5. Actualidades, Recomendaciones de Ramas y Guías Clínicas

6. Casos Clínicos y Series Clínicas

7. Editoriales

8. Cartas al Editor

9. Artículos especiales (Arte, Historia, Otros)

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES REVISTA ANDES PEDIÁTRICA - Agosto 2022														
Tipo de artículo	Definición	Nº máximo de autores	Comité de Ética Científico (CEC)	Boxes de Síntesis	Nº máximo Tablas/Figuras	Nº máximo Referencias	Nº máximo de palabras (Introducción hasta discusión/conclusión)	Info-grafía	Carta de Compromiso y Tabla de Resumen Editorial	CUERPO DEL MANUSCRITO				
										Resumen Estructurado	Nº máximo de palabras	Nº palabras claves	Introducción	Pacientes y método
Originales (cuantitativos)	Artículo que aporta el resultado de estudios de investigación en Ciencias Básicas o Clínicos escrito en formato IMRYD	8	Aprobación o dispensa escrita del CEC local	Incluir al inicio del trabajo un apartado denominado conceptos claves que resuma en frases cortas: a) ¿qué se sabe del tema que trata este estudio? (hasta 40 palabras); b) ¿qué aporta este estudio a lo ya conocido? (hasta 70 palabras)	5	50	3.500	Si	Si	Si	4 a 10	Si	Si	Si
Originales (cualitativos)	Investigaciones donde se describe, interpreta y generan teorías sobre cómo se relacionan e interaccionan los individuos o grupos sociales	8	Aprobación o dispensa escrita del CEC local	Incluir al inicio del trabajo un apartado denominado conceptos claves que resuma en frases cortas: a) ¿qué se sabe del tema que trata este estudio? (hasta 40 palabras); b) ¿qué aporta este estudio a lo ya conocido? (hasta 70 palabras)	5	50	3.500	Si	Si	Si	4 a 10	Si	Si	Si
Comunicación Breve	Artículo que aporta el resultado de estudios de investigación en forma resumida, formato IMRYD.	4	Aprobación o dispensa escrita del CEC local	Incluir al inicio del trabajo un apartado denominado conceptos claves que resuma en frases cortas: a) ¿qué se sabe del tema que trata este estudio? (hasta 40 palabras); b) ¿qué aporta este estudio a lo ya conocido? (hasta 70 palabras)	2	15	1.500	No	Si	Si	4 a 10	Si	Si	Si
Artículos de Revisión	Revisión no sistemática de literatura sobre temas específicos	4	No necesita	Incluir al inicio del trabajo un apartado denominado conceptos claves que resuma en frases cortas: a) ¿qué se sabe del tema que trata este estudio? (hasta 40 palabras); b) ¿qué aporta este estudio a lo ya conocido? (hasta 70 palabras)	5	50	3.500	No	Si	Describir los principales aspectos analizados y las conclusiones más importantes	4 a 10	Si	No	Si
Actualidad Recomendaciones de Rama, Guía Práctica Clínica	Artículo de revisión actualizada escritos por expertos para fijar normas comunes de trabajo en grupos de especialistas respecto a temas de alto interés	4	No necesita	Incluir al inicio del trabajo un apartado denominado conceptos claves que resuma en frases cortas: a) ¿qué se sabe del tema que trata este estudio? (hasta 40 palabras); b) ¿qué aporta este estudio a lo ya conocido? (hasta 70 palabras)	5	50	4.500	No	Si	No necesita	4 a 10	No	No	Si
Caso Clínico y Serie Clínica	Caso Clínico: aborda en un "n" entre 1-10. Serie Clínica: aborda en un "n" entre 1-20. Aspectos específicos de una patología específica o síndrome no descrito previamente, o de escasa frecuencia, e informa de procedimientos diagnósticos o terapéuticos poco conocidos o de reciente conocimiento	6	Aprobación o dispensa escrita del CEC local	Incluir al inicio del trabajo un apartado denominado conceptos claves que resuma en frases cortas: a) ¿qué se sabe del tema que trata este estudio? (hasta 40 palabras); b) ¿qué aporta este estudio a lo ya conocido? (hasta 70 palabras)	3	Mínimo 7, Máximo 25	3.000	No	Si	Si	4 a 10	Si	Reemplazar por "Caso Clínico o Serie Clínica"	Si
Editorial	Artículo de interés general o específico escrito por expertos a solicitud de Comité Editorial	3	No necesita	No necesita	0	10	1000	No	Si	Si	No necesita	No	Forma de texto expositivo, argumentativo	
Cartas al Editor	Comunicaciones breves escritas como comentario o respuesta a artículos aparecidos en la Revista, o que tratan de información respecto a temas que no constituyen un artículo estructurado	2	No necesita	No necesita	1	5	1.000	No	Si	No necesita	No necesita	No	Texto Libre	
Artículos especiales (arte, historia, otros)	Problemas médicos tratados desde un punto de vista de las Ciencias Sociales y Humanísticas	2	No necesita	No necesita	5	10	1.500	No	Si	No necesita	No necesita	No	Texto Libre	

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
<hr/>		
<hr/>		
<hr/>		
<hr/>		

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 *Andes Pediátrica* para su publicación.

TERMINOLOGÍA	Abreviatura o símbolo correcto	Abreviaturas alternativas que no deben usarse (incorrectas)
cuentas por minuto	cpm	CPM
cuentas por segundo	cps	CPS
curie	Ci	
grados celsius	°C	
desintegraciones por minuto	dpm	DPM
desintegraciones por segundo	dps	DPS
equivalente	Eq	
gramo	g	gr
hora	h	hr
unidad internacional	IU	
kilogramo	kg	Kg
litro	l	Lt
metro	m	mt
minuto	min	
molar	M	
mole	mol	
osmol	osmol	
revoluciones por minuto	rpm	RPM
segundo	s	seg
kilo-(prefijo)	k	
deci-(prefijo)	d	
centi-(prefijo)	c	
mili-(prefijo)	ml	
micro-(prefijo)	μ	
nano-(prefijo)	n	
pico-(prefijo)	p	
promedio (término estadístico)	x	
no significativo (estadístico)	NS	
número de observaciones (estadístico)	n	N°
probabilidad (estadístico)	p	P

Nótese que a ninguna abreviatura o símbolo se le agrega “s” para indicar plural.

Una lista más completa de abreviaturas o símbolos de uso común en biología y medicina aparece publicada en *Annals of Internal Medicine* 1979; 90: 98-99.

Referencias

1. *International Committee of Medical Journal Editors*. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *JAMA* 1997; 277: 927-934.
2. Requisitos uniformes para las publicaciones enviadas a revistas biomédicas. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-161.



**LA SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA
TIENE MUCHO QUE DECIR...**



**...SÍGUENOS EN
FACEBOOK E INSTAGRAM
Y ACÉRCATE A
CONTENIDOS DE INTERÉS
E INFORMACIÓN VIGENTE.**

**f Sociedad Chilena de Pediatría
Ya somos más de 82.000!**

f Diario Mi Hijo

Estamos llegando a más de 32.000 padres y madres!

@sociedadchilenadepediatra

Somos nuevos, pero ya tenemos 24.000 seguidores!

@sochipe

Estamos cerca de superar los 7.000!



Eucerin®

ATOPI CONTROL



PONLE PAUSA AL
CICLO ATÓPICO



CUIDADO DIARIO

FASE AGUDA