

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Indexada en Medline/PubMed desde 2014

Volumen 94, Nº 1 Enero - Febrero 2023

ISSN: 2452-6045 / www.scielo.cl

● **7 EDITORIALES / EDITORIAL**

- Cien años de la Sociedad Chilena de Pediatría.

● **9 ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW**

- Trastorno de sueño inquieto: una nueva entidad clínica a considerar en niños.

● **15 ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES**

- Valores de Oximetría de Pulso en Prematuros a las 34-36 semanas post-concepcional.
- Lactancia materna exclusiva y evolución de la enfermedad en lactantes hospitalizados por bronquiolitis.
- Lesiones anogenitales por Virus Papiloma Humano. Estudio de prevalencia en niños, niñas y adolescentes no vacunados.
- Estudios de sueño y conducta terapéutica en niños y adolescentes con alteraciones craneofaciales.
- Manipulación abdominal y otros factores de riesgo culturales asociados a complicación de apendicitis aguda en pacientes pediátricos.
- Evaluación de una herramienta de estimación rápida de peso para urgencias pediátricas.
- Desempeño cognitivo en preescolares con Hipotiroidismo Congénito incorporados en un programa de seguimiento.
- Hipoglucemia neonatal: eficacia de la glucosa gel en el tratamiento de la hipoglucemia precoz en recién nacidos con factores de riesgo. Ensayo clínico aleatorizado.
- Prevalencia, riesgo de progresión y calidad de vida en estudiantes tamizados para escoliosis idiopática adolescente.
- Nueva Morbilidad tras Enfermedad Crítica en Niños Latinoamericanos menores de 18 años con infección severa del tracto respiratorio inferior.

● **94 ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES**

- Síndrome de Rett, una mirada actual.
- Aspectos éticos en el asentimiento de los adolescentes para participar en investigaciones.

● **112 ARTÍCULO HISTÓRICO / HISTORICAL ARTICLE**

- Los inicios de la enseñanza de pediatría en Chile y la fundación de hospitales de niños.

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

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 94, N° 1 Enero - Febrero 2023

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: Dr. Jorge Fabres B.
Eduardo Castillo Velasco 1838, Ñuñoa, Casilla 593-11
Tels. (56-2) 22371598 - 22379757, Santiago, Chile
www.sochipe.cl

VALORES 2023

Subscripción Nacional

Valor Anual	\$ 90.000
Número único año 2022	\$ 15.400
Número único año 2021	\$ 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
*Profesor Titular Adjunto, Pontificia Universidad
Católica de Chile.*

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

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

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.*

Macarena Lizama Calvo
*Profesora Asociada, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica 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

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 2023-2024

Presidente

Jorge Fabres B.

Vicepresidente

Jorge Carrasco V.

Tesorera

Carolina Méndez B.

Secretaria General

Marcela Godoy P.

Past President

Rossana Faúndez H.

Directores

Jaime Valderas J.
Leonor Schenone C.
Ítalo Rossi San Juan
Loreto Podestá L.
Mirta Acuña A.
Andrés Muñoz A.
Carmen Gloria Marambio Q.

Presidente Secretaría de Educación Continua

Oscar Herrera G.

Presidente Comisión de Investigación

Catalina Le Roy O.

Secretaría Ramas y Comités

Leonor Schenone C.

Secretaría Relacionamento Institucional

Carmen Gloria Marambio Q.

Secretaria Patrocinios y Difusión

Andrés Muñoz A.

Secretaría de Socios

Jaime Valderas J.

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:
Orquidea Arredondo B.

Antofagasta:
Claudia Rojo L.

El Loa:
Francisco Pérez D.

Atacama:
Yohanna Rincón O.

La Serena:
Felipe Slater C.

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
María Loreto Correa V.

Anatomía Patológica
Luis Velozo P.

Atención Primaria

Cardiología Infantil
Carlos Fernández C.

Dermatología
María Angélica Macías E.

Endocrinología y Diabetes
Carolina Sepúlveda R.

Enfermedades Respiratorias
María Angélica Palomino M.

Gastroenterología
Yalda Lucero A.

Genética
María Jesús Zavala

Ginecología
María Rosa Olguí D.

Hematología-Oncología
Marcela Córdova A.

Infectología
Leonor Jofré M.

Inmuno-Reumatología
Pamela Morales M.

Intensivo Pediátrico
Fabiola Castro M.

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
Loreto Podestá L.

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
Rosario Moore

Seguridad Niño Pasajero
Sergio Rendich S.

SIDA
Cecilia Piñera M.



EDITORIAL / EDITORIAL

Cien años de la Sociedad Chilena de Pediatría.

100 years of the Sociedad Chilena de Pediatría.

Rossana Faundez Herrera 7

ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW

Trastorno de sueño inquieto: una nueva entidad clínica a considerar en niños.

Restless sleep disorder a new entity to considered in children.

Mariela Rojas Henríquez, Alejandra Hernández Gómez, Fernanda Balut Oyarzun,

Valentina Pereira Hernández, Ana Jiménez Perfetti [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 9

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Valores de Oximetría de Pulso en Prematuros a las 34-36 semanas post-concepcional.

Pulse Oximetry Values in Preterm infants at 34-36 weeks postmenstrual age.

Ignacio Oyarzún, Marcela Díaz, Paulina Toso, Alejandra Zamorano, Soledad Montes,

Birthe C. Lindemann, Solange Caussade [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 15

Lactancia materna exclusiva y evolución de la enfermedad en lactantes hospitalizados por bronquiolitis.

Exclusive breastfeeding and disease evolution in hospitalized infants with bronchiolitis.

Felicitas Giunchetti, Leila E. Hidalgo, Marisol Penas, Agustina Piccardo, Laura S. Rodríguez,

Fernando Ferrero, Mariano Ibarra [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 23

Lesiones anogenitales por Virus Papiloma Humano. Estudio de prevalencia en niños, niñas y adolescentes no vacunados.

Anogenital lesions produced by Human Papillomavirus. Prevalence study in children and adolescent not vaccinated.

Patricia Romero F., Eugenio Ramírez V., Mónica Muñoz O., Paula Muñoz M., Carolina González L., Carolina Orellana C.,

Carolina Pastene S., Montserrat Balanda A., Nicolás Vergara V., Alvaro Reyes P. [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 29

Estudios de sueño y conducta terapéutica en niños y adolescentes con alteraciones craneofaciales.

Studies of sleep and therapeutic actions in children and adolescents with craniofacial anomalies.

Daniel Zenteno, Michael Cancino-Mella, Gerardo Torres-Puebla, Gonzalo Barrientos, Cristian Islas,

Jaime Tapia, María José Elso, Pablo Brockmann [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 37

Manipulación abdominal y otros factores de riesgo culturales asociados a complicación de apendicitis aguda en pacientes pediátricos.

Abdominal manipulation and other cultural risk factors associated with complication of acute appendicitis in pediatric patients.

David Aguilar-Andino, Tania Soledad Licon Rivera, Jorge Alberto Osejo Quan,

Ricardo Jafet Carranza Linares, Marco Antonio Molina Soto, César Alas-Pineda [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 45

Evaluación de una herramienta de estimación rápida de peso para urgencias pediátricas.

Evaluation of a rapid weight estimation tool for pediatric emergencies.

Tito Andrés Ortega Toro, Javier Sierra Abaunza, Jorge H. Botero Garcés,

Vanessa Margarita Lasso, Liliana C. Sarria [SciELO](#) [SochiPe](#) [PubMed](#) 54

Desempeño cognitivo en preescolares con Hipotiroidismo Congénito incorporados en un programa de seguimiento. Cognitive performance of preschoolers with Congenital Hypothyroidism enrolled in a follow-up program. <i>Esperanza Ontiveros M., Juan A González M., Rolando Rivera G., Carmen Sánchez P., Gerardo Barragán M.</i>	SciELO SochiPe PubMed	62
Hipoglucemia neonatal: eficacia de la glucosa gel en el tratamiento de la hipoglucemia precoz en recién nacidos con factores de riesgo. Ensayo clínico aleatorizado. Neonatal hypoglycemia: glucose gel efficacy in the treatment of early hypoglycemia in newborns with risk factors. Randomized clinical trial. <i>María del Carmen Covas, Daniel Quintana, Belén Oviedo, María Sol Medina, Macarena Gurrea, Agustina Miyar, Ernesto Alda</i>	SciELO SochiPe PubMed	70
Prevalencia, riesgo de progresión y calidad de vida en estudiantes tamizados para escoliosis idiopática adolescente. Prevalence, risk of progression and quality of life assessment in adolescents undergoing school screening for adolescent idiopathic scoliosis. <i>Marcela Cárcamo, Pamela Espinoza, Macarena Rodas, Óscar Urrejola, Josette Bettany-Saltikov, Theodoros B. Grivas</i>	SciELO SochiPe PubMed	78
Nueva Morbilidad tras Enfermedad Crítica en Niños Latinoamericanos menores de 18 años con infección severa del tracto respiratorio inferior. New morbidity following critical illness in Latin American children under 18 years old with lower respiratory tract infection. <i>Paula Caporal, Pablo Vásquez-Hoyos, Franco Díaz, Nicolás Monteverde-Fernández, Luis Pedrozo, Cristóbal Carvajal, Alexandre Tellechea Rotta, Sebastián González-Dambrauskas, LARed Network</i>	SciELO SochiPe PubMed	86
ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES		
Síndrome de Rett, una mirada actual. Rett Syndrome: an updated view. <i>Trinidad Arancibia, Rosa Pardo, Paulo Barrientos</i>	SciELO SochiPe PubMed	94
Aspectos éticos en el asentimiento de los adolescentes para participar en investigaciones. Ethical aspects in the assent of adolescents to participate in research. <i>Daniella Constanza Cancino Jiménez, Jorge Iván Cancino Jiménez</i>	SciELO SochiPe PubMed	104
ARTÍCULO HISTÓRICO / HISTORICAL ARTICLE		
Los inicios de la enseñanza de pediatría en Chile y la fundación de hospitales de niños. The beginnings of pediatrics education in Chile and the foundation of children's hospitals. <i>Luisa Schonhaut Berman, Pablo Chávez Zúñiga, Nelson A. Vargas Catalán</i>	SciELO SochiPe PubMed	112
Reglamento de Publicaciones		118

Cien años de la Sociedad Chilena de Pediatría

100 years of the Sociedad Chilena de Pediatría

Rossana Faundez Herrera^a

^aPresidenta 2021 – 2022, Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE). Santiago, Chile.



Estimados lectores, reciban todos ustedes un cordial saludo de parte de la presidenta del directorio 2021-2022 de nuestra Sociedad Chilena de Pediatría que acaba de cumplir 100 años y por ello dedicaré este editorial a nuestro centenario.

Son 100 años de un fecundo caminar desde aquel día 4 de agosto de 1922, cuando un grupo de médicos dignos de admiración decidieron darle orden y empuje a los esfuerzos que se hacían por sistematizar y comunicar las experiencias de la medicina infantil de comienzos del siglo XIX.

En esa época (1922), las formas de perfeccionarse en conocimiento y destrezas eran escasas, los viajes al exterior muy onerosos y había sólo una Facultad de Medicina, en la Universidad de Chile. La medicina chilena casi no tenía especialidades y se era médico de niños más bien por adscripción a ese trabajo que por formación y, la mortalidad infantil era muy alta (30% o más).

En ese contexto, se lanzó la idea de formar una sociedad, concretada con poco menos de 50 médicos. La iniciativa de una agrupación científica puede haber surgido de Dr. Luis Calvo Mackenna, su primer presidente.

En julio de 1922 se dio el primer paso, Dr. Calvo Mackenna convocó a los médicos que estimó represen-

tativos de cada una de las instituciones que tendían a la protección del niño en Santiago. El 21 de ese mes, se reunieron 29 connotados pediatras, internistas y cirujanos, en una sesión preparatoria. Entre los asistentes, muchos prestigiaron e hicieron crecer la especialidad, como Dra. Eloísa Díaz, Dra. Cora Mayers y Dr. Luis Aguirre Cerda, hermano de Pedro, quien sería presidente de la República.

En la segunda reunión formal, el 4 de agosto de 1922, se fundó la Sociedad, 36 asistentes aprobaron los estatutos y reglamentos de la Comisión Organizadora y eligieron directorio.

La primera sesión científica se celebró el 7 de agosto 1922, sólo tres días después, prueba del interés existente. En ella se eligió vicepresidente a Dr. Alfredo Comentz, nombre que actualmente lleva el premio de reconocimiento a los mejores trabajos de investigación presentados en el Congreso Chileno de Pediatría.

El doctor Calvo Mackenna y otros visionarios de la época fueron seguidos por una larga lista de figuras señeras de la medicina chilena, que le han dado cuerpo y alma a una sociedad científica que ha entregado importantes contribuciones a la medicina infantil nacional e internacional.

La historia de la sociedad de Pediatría en sus 100 años ha quedado plasmada en un texto escrito con la

Correspondencia:
Rossana Faundez Herrera
rosfaundezh@gmail.com

maestría de un pediatra que ha hecho de SOCHIPE una parte muy significativa de su vida, el Dr. Nelson Vargas Catalán. Libro titulado “Del 1 al 100”, lanzado en nuestro centenario.

En estos 100 años, la Sociedad Chilena de Pediatría ha tenido 59 Directorios, con relevante y desinteresada contribución.

En este largo caminar SOCHIPE edita, comunica, educa, estimula la investigación y publica. Desde año 2020 la visibilidad de Andes Pediátrica/Revista Chilena de pediatría aumentó significativamente respecto a los años previos

En su historia, la Sociedad Chilena de Pediatría ha aportado mucho a la formación de los pediatras y ha colaborado siempre con la autoridad sanitaria, contribuyendo a la elaboración de políticas públicas en salud infantil y programas sanitarios del Ministerio de Salud de Chile.

Creo acá bueno recordar algunos logros impulsados por SOCHIPE, (1) Postnatal de 6 meses (Dr. Fernando Pinto), (2) Prevención de uso de OH y drogas (Dr. Humberto Soriano), (3) Ley Mila (acompañamiento de NNA hospitalizados (Dr. Francisco Barrera), (4) Seguridad del Niño Pasajero (Dr. Sergio Rendic).

Más recientemente, como SOCHIPE hemos tenido un importante Rol en enfrentamiento de pandemia COVID 19

La pandemia COVID 19 sobre todo en su inicio tanto por desconocimiento como por la falta de vacunas implicó un tremendo desafío para el sistema sanitario chileno y de todo el mundo.

Como Sociedad Chilena de Pediatría tanto en forma individual como a través de participación conjunta con Asociación de Sociedades científicas médicas, Colegio médico y Academia, nos pusimos a disposición de la autoridad sanitaria precozmente.

Una de las tareas más importantes fue participar aportando insumos para la Mesa social por COVID 19, conformada por autoridades, alcaldes, académicos y profesionales de la salud y cuyo objetivo fue ser una instancia de coordinación y colaboración para enfrentar esta pandemia.

Paralelamente, como SOCHIPE, estuvimos reuniéndonos con Autoridades de Intendencia de Gobierno, de MINSAL y de MINEDUC, colaborando en una PROPUESTA SEGURA A CLASES de nuestros niños, niñas y adolescentes (NNA).

En el marco de que nuestra querida sociedad ha cumplido 100 años hemos organizado distintas actividades conmemorativas, entre ellas las más relevantes son: Ceremonia de celebración del cumpleaños propiamente tal (agosto 2022), presentación y lanzamiento en esta ceremonia de un anhelo de muchos de nosotros que es el Libro de la historia de nuestra querida sociedad: “Del 1 al 100”, perpetrado por nuestro Maestro de la Pediatría Dr. Nelson Vargas Catalán y sus cómplices como el mismo denomina. En esta reunión, estuvieron presentes 11 expresidentes de nuestra Sociedad a quienes pudimos agradecer su rol en este largo camino.

Inspirados en aquellas mujeres y aquellos hombres visionarios y generosos, que han hecho grande a la Sociedad Chilena de Pediatría, y en su representación, quisimos reconocer en esta ceremonia con la Medalla Centenario SOCHIPE a algunas personas que por su quehacer en los últimos años han aportado y siguen aportando en forma sobresaliente. Son los “Destacados que dejan huella”, en este caso recibieron la medalla 9 pediatras (Nelson Vargas, Teresa Alarcón, Oscar Herrera, Iván Silva, Leonor Schenone, Loreto Podestá, Dr. Humberto Soriano, Dra. Leonor Jofré, Dr. Francisco Moraga) y el Comité Editorial de Revista Andes Pediátrica de SOCHIPE por promover la difusión de publicaciones científicas de salud infantil y su gran esfuerzo por llevarlas a las mejores plataformas de búsqueda académica. En nuestra celebración estuvieron presentes autoridades de ASOCIMED; Comisión de Infancia de MINSAL, UNICEF, TELETON, COLMED Y COANIQUEM.

También dentro de las actividades conmemorativas del centenario, en reciente Congreso de Pediatría número 61, lanzamos otros 2 libros, “*Miradas desde la cultura y el arte a la pediatría, infancia y adolescencia*” y “*Relatos para en Centenario*”, del Comité de Arte y Cultura de SOCHIPE.

En tiempos de desafíos y de incertidumbres, con toda seguridad lo que nos ha permitido progresar y fortalecer a nuestra humanidad y por cierto a nuestra querida SOCHIPE es el capital humano.

Como Sociedad queremos seguir creciendo y cumpliendo muchos años más, nos ponemos nuevamente a disposición de todos ustedes para seguir trabajando estrechamente en la capacitación de nuestros socios en pro finalmente del bienestar y salud de nuestros NNA.

Trastorno de sueño inquieto: una nueva entidad clínica a considerar en niños

Restless sleep disorder a new entity to be considered in children

Mariela Rojas Henríquez^{a,b}, Alejandra Hernández Gómez^{a,b}, Fernanda Balut Oyarzun^{a,b},
Valentina Pereira Hernández^c, Ana Jiménez Perfetti^d

^aServicio Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

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

^cServicio Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

^dPrograma de Título de Especialistas en Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 19 de enero de 2022; Aceptado: 23 de diciembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Trastorno de Sueño Inquieto ha sido reportado como cuadro coexistente de diversos trastornos médicos generales y de sueño. Sin embargo, como entidad clínica independiente fue recientemente descrito por un grupo de expertos en trastornos de sueño.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta una revisión narrativa sobre esta entidad nueva. Se describen las claves clínicas, fisiopatológicas y polisomnográficas del Trastorno del Sueño Inquieto, detallando los criterios diagnósticos reportados por un grupo de expertos.

Resumen

El Trastorno de Sueño Inquieto (sigla en inglés RSD: Restless Sleep Disorder) es un cuadro recientemente descrito por un grupo de expertos en sueño que elaboró criterios diagnósticos y polisomnográficos después de realizar una acuciosa revisión de la bibliografía disponible donde se mencionaba un mal dormir o sueño inquieto como síntoma único o acompañante de otros trastornos. Este grupo definió el TSI como un cuadro caracterizado por la queja parental de movimientos gruesos frecuentes durante el sueño, de reposicionamiento y interrupción del sueño que causan deterioro significativo diurno. Los criterios diagnósticos incluyen presencia de síntomas durante 3 meses, al menos 3 veces por semana, y hallazgos polisomnográficos de al menos 5 movimientos/hora. Debe considerarse cambios conductuales durante el día tales como somnolencia, irritabilidad e hiperactividad, y que estos no sean explicados por una condición médica, farmacológica o conductual secundaria. Su prevalencia está estimada en un 7,7 % de niños referidos por problemas de sueño. Los niños presentan usualmente niveles de ferritina bajo 50 ng/ml, un punto en común con el Síndrome de piernas inquietas. El tratamiento propuesto por expertos consiste en la suplementación de hierro, que ha demostrado

Palabras clave:

Polisomnografía;
Sueño Inquieto;
Trastornos del Sueño;
Ferritina;
Piernas Inquietas

beneficios en este grupo de pacientes. Para el diagnóstico debe descartarse cuadros secundarios de origen médico general u otros trastornos de sueño tales como Síndrome de piernas inquietas o Movimiento periódico de extremidades. El objetivo de esta revisión es revisar las recomendaciones actuales en esta entidad, describir las claves clínicas, fisiopatológicas y polisomnográficas, destacando la necesidad de dar a conocer este cuadro para ampliar los estudios en grupos etarios diferentes a los ya definidos y generar pautas de tratamiento.

Abstract

Restless sleep disorder (RSD) is a condition recently described by a group of sleep experts who developed diagnostic and polysomnographic criteria after conducting a comprehensive review of the available literature where poor sleep or restless sleep is a symptom alone or that accompanies other disorders. This group defined RSD as a condition characterized by parental complaints of frequent jerking movements during sleep, position changes, and sleep disruption that cause significant impairment during the day. Diagnostic criteria include the presence of symptoms for at least 3 months, 3 times a week, and at least 5 movements per hour on polysomnography. Changes in behavior during the day, such as drowsiness, irritability, and hyperactivity that are not explained by a medical, pharmacological, or behavioral condition, should be considered. Its estimated prevalence is 7.7% of children referred for sleep problems. Children often have ferritin levels below 50 µg/l, a point in common with restless legs syndrome. Treatment consists of iron supplements, which have shown benefits in these children. To establish the diagnosis, secondary symptoms of medical origin or other sleep disorders such as restless legs syndrome or periodic limb movement disorder must be ruled out. The objective of this report is to review the current recommendations on this entity, describe the clinical, pathophysiological, and polysomnographic keys, in order to highlight the need to publicize this condition and expand studies in age groups other than those already defined and to generate treatment guidelines.

Keywords:

Polysomnography;
Restless Sleep;
Sleep Disorder;
Ferritin;
Restless Legs

Abreviaturas

PSG	: Polisomnografía
EEG	: Electroencefalograma
TSI	: Trastorno De Sueño Inquieto
SPI	: Síndrome Piernas Inquietas
MPE	: Movimiento Periódico de Extremidades
TTS	: Tiempo Total de Sueño
FE	: Hierro
PAC	: Patrón Alternante Cíclico
SAOS	: Síndrome Apnea Obstructiva del Sueño
VFC	: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca
EV	: Endovenoso

Introducción

Un sueño adecuado es de suma importancia para el desarrollo saludable, crecimiento, cognición y conducta de los niños¹. En esta población los problemas de sueño ocurren en más del 50%, siendo el ronquido una de las quejas más frecuente en el grupo de desórdenes de sueño de causa respiratoria (27%), y el sonambu-

lismo (17%), bruxismo (28%) e insomnio (10%-30%) ejemplos de trastornos de sueño frecuentes de causa no respiratoria².

El concepto de “mal dormir” o “sueño inquieto” se ha reportado como síntoma en diversos trastornos de sueño, como en el Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) o en el insomnio, entre otros², y acompaña al 80% de los niños con Síndrome piernas inquietas (SPI) o niños con un elevado índice de movimiento periódico de extremidades (MPE)³. También forma parte de las preguntas en cuestionarios pediátricos de sueño².

La literatura médica ha mencionado el concepto de mal dormir o sueño inquieto desde el año 1970, asociado a las condiciones médicas previamente descritas³. Existen algunas publicaciones que evalúan el sueño inquieto en contexto de consumo de caféina, y otro estudio donde se hizo seguimiento a 30 años de niños con mal dormir. En este grupo de estudio se informó consumo temprano de cannabis y alcohol. Sin embargo, el estudio no caracterizó ni clínica ni polisomnográficamente el mal dormir².

En el año 1979 “The Association of Sleep Disorders Centers” y “The Association for the Psychophysiological Study of Sleep” publicó la clasificación diagnóstica de Trastornos de Sueño donde, por primera vez, se in-

trodujo el término de “sueño inquieto”, descrito como recurrentes movimientos corporales y breves despertares durante el sueño⁴.

Es por ello que en el año 2018 un grupo de expertos se propuso establecer como un nuevo diagnóstico, el “Trastorno de sueño inquieto”, en inglés llamado Restless Sleep Disorder (RSD), basado en la clínica y polisomnografía, a través de estudios comparativos con SPI y grupo control². En el año 2019 el Grupo de Estudio Internacional De Piernas Inquietas formó una comisión de 10 expertos para establecer criterios diagnósticos de esta nueva entidad, consistentes con las pautas de la Clasificación Internacional De Trastornos De Sueño. La finalidad era evaluar la presencia de sueño inquieto en la literatura médica pediátrica, la asociación de éste con otras condiciones médicas o del sueño, e investigar si el concepto había sido propuesto como un desorden independiente previo al año 2018². Se obtuvieron 107 artículos, la mayoría observacionales. Se agrupó la evidencia en diferentes categorías patológicas tales como: 1) Trastornos respiratorios de sueño, Adenoamigdalectomía; 2) Trastorno Respiratorios, Otitis media y exposición a humo; 3) Trastorno de Movimiento relacionado con sueño y Trastornos sueño inquieto; 4) Trastornos Neurológicos o Psiquiátricos; 5) Síndrome de Down; 6) Otros trastornos del Desarrollo Neurológico; 7) Bruxismo y otros Trastorno de Sueño; y 8) Sueño inquieto en población general, muestras mixtas. Se encontró una alta prevalencia de sueño inquieto como un “síntoma” asociado a estas afecciones. Sin embargo, 4 estudios mostraron evidencia para definir el sueño inquieto como una entidad clínica y polisomnográfica independiente, definiéndolo como “Trastorno De Sueño Inquieto” (TSI)³.

Esta revisión mostró la importancia de investigar este cuadro y definir criterios clínicos para su diagnóstico y manejo⁵. La definición se limitó al grupo entre 6 y 18 años, con la sugerencia de ampliar estos criterios según la evidencia disponible³. Las características clínicas descritas por el grupo de expertos son la excesiva actividad motora nocturna en niños y adolescentes, con movimientos de reposicionamiento de extremidades superiores e inferiores, que pueden llegar a producir caída de ropa de cama al suelo^{2,4,5}. Esta entidad no genera dificultad para iniciar el sueño, no presenta síntomas de SPI ni mayores despertares nocturnos, y ocurren durante casi toda la noche y todas las noches^{2,6}. Este cuadro se asocia a somnolencia, bajo rendimiento escolar, hiperactividad, fatiga o a cambios conductuales según lo reportado por los padres⁵. Los autores describen también las diferencias clínicas y polisomnográficas con el SPI y grupo de niños controles entre 6 y 18 años². La clínica y hallazgos polisomnográficos no revelan desórdenes de sueño o condiciones médicas asociadas⁵.

La PSG en TSI mostró disminución del tiempo total de sueño (TTS) y aumento de los despertares, comparado con los controles, siendo similar a niños con SPI, pero sin incremento del tiempo de movimiento de piernas².

En una segunda publicación de este grupo de trabajo se compararon los hallazgos polisomnográficos entre niños con TSI, SPI y niños sanos (controles), encontrándose un incremento del tiempo total de movimiento corporal no calificado como MPE. El índice del tiempo total de movimiento (suma de todos los tipos de movimiento dividido por el TTS) es más alto en niños con TSI y estadísticamente diferente al índice de tiempo total de movimiento del grupo con SPI y grupo control^{1,3}. Los niños con TSI tienen un mayor número de movimiento que termina en despertar con respecto a los controles. La duración del movimiento fue similar en los 3 grupos (promedio 8 segundos)⁵. También se observó que los niveles de ferritina en niños con TSI fueron bajos (promedio 20 ng/ml)⁵.

Con esta evidencia los autores describieron el TSI como una condición con frecuente y recurrente movimiento durante la noche^{2,6}, con disminución de la eficiencia de sueño, aumento de los despertares y ausencia de evidencia de aumento de movimiento de piernas, con un índice de movimiento de al menos 5 por hora^{6,7} y con una frecuencia de 7,7% en población referida a centros de sueño⁷.

Fisiopatología

El grupo de expertos señala que aún su fisiopatología es desconocida. Sin embargo, postulan 3 mecanismos que actuarían simultánea y sinérgicamente⁵.

a) Deficiencia de hierro

Las investigaciones sobre déficit de hierro han mostrado alteración en el patrón de neurotransmisión, lo que impacta en la actividad motora diurna y nocturna⁶. Es conocido, por ejemplo, el rol que cumple el déficit de hierro y su suplementación en pacientes con SPI².

Un estudio piloto realizado el año 2018 mostró que los niveles de ferritina en grupos de niños estudiados con SPI y TSI eran inferiores a 50 ng/ml (valor de corte para sugerir suplementación con hierro)². Este hallazgo en el TSI, junto con la mejoría de síntomas diurnos y nocturnos tras la suplementación, sustentan la hipótesis del déficit de hierro^{1,5}.

De este modo, se podría considerar el TSI como otra manifestación de actividad motora anormal durante el sueño².

El hierro es un cofactor de la enzima tirosina hidroxilasa (precursor de la dopamina) y de la enzima triptófano hidroxilasa, involucrada en la biosíntesis

de otros neurotransmisores como la serotonina. De este modo, su déficit está relacionado con trastornos de movimiento y déficit atencional. Se requieren más estudios para establecer el real rol de los neurotransmisores en el TSI. Sin embargo, se puede considerar el déficit de hierro como puerta de entrada para estudios futuros².

b) Inestabilidad del sueño

Potencial mecanismo fisiopatológico basado en la disrupción del sueño detectado mediante PSG en el que se observa un aumento del número de despertares y disminución del TTS con consecuencias diurnas como falta de atención, somnolencia y fatiga⁶. El Patrón Alternante Cíclico (PAC) es un ritmo fisiológico durante el sueño NREM detectado por PSG y marcador fisiológico de inestabilidad del sueño NREM. El PAC está formado por la fase A y B. La fase A comprende una activación electrocortical transitoria y la fase B, la actividad de base del electroencefalograma (EEG) interrumpido por la fase A^{5,8}. Las fases A y B alternan cíclicamente durante la noche, y es interrumpido por periodos sin oscilaciones, llamado NO PAC. La fase A está dividida en A1, A2 y A3 dependiendo de la frecuencia del EEG. En A1 predominan ondas delta y en A3 la actividad de EEG rápida relacionada con despertar⁵.

En un estudio en niños con TSI se observó que éstos tenían bajo porcentaje de fase A3 en comparación con los controles, corta duración de fase B del PAC y duración del ciclo PAC más corta que los controles y sujetos con SPI. Adicionalmente, el grupo con TSI tuvo una mayor duración de secuencias del ciclo PAC en comparación con los controles⁸.

Esto muestra que el EEG del sueño NREM tiene mayor inestabilidad en niños con TSI, y que esta inestabilidad podría ser un mecanismo favorecedor para la aparición de episodios motores que caracterizan el TSI⁸. El mismo estudio intentó buscar la relación entre el número total de movimiento por hora en niños con TSI y algunas variables de PAC, pero los resultados no fueron concluyentes⁸. Los estudios mostraron que los movimientos tendían a ocurrir en periodos NO PAC, pero cuando ocurrían dentro de la secuencia PAC, se asociaban más a subtipos PAC A2 y PAC A3. Estos eventos PAC se superponen con los despertares⁶. Los autores corroboraron que los movimientos de los niños con TSI pueden, y son en algunas instancias, seguidos por despertares y vigilia, contribuyendo a la disfunción del sueño manifestado por sueño no reparador más síntomas diurnos^{5,8}.

c) Activación simpática

El balance autonómico del sistema nervioso puede establecerse midiendo la tasa de Variabilidad de la

Frecuencia Cardíaca (VFC) del ECG durante la PSG. La interacción del sistema nervioso simpático y parasimpático determinan la frecuencia cardíaca. La VFC tiene dos dominios (tiempo y frecuencia), que a la vez se subdividen en banda de alta frecuencia (AF), que representa actividad parasimpática, y banda de baja frecuencia (BF), que es marcador de modulación simpática y vagal^{5,9}. Al pasar de vigilia a sueño, hay una predominancia de sistema parasimpático con la subsecuente disminución de la frecuencia cardíaca al inicio del sueño⁸. Un sueño NREM fisiológico se caracteriza por una frecuencia cardíaca más baja y estable, a diferencia del REM donde predomina la actividad simpática⁸.

En desórdenes del sueño como SAOS, SPI o cualquier patología con fragmentación del sueño, se muestran cambios en la VFC¹⁰. En el ECG de niños con TSI la longitud de intervalo RR, que corresponde al tiempo transcurrido entre dos ondas R consecutivas en el ECG, es más largo que en el de niños con SPI. La banda de frecuencia baja en etapa N3 es más alta en niños con TSI que controles o niños con SPI. En REM, la tasa entre la baja frecuencia y alta frecuencia (BF/AF) fue más alta en TSI y SPI. La conclusión fue que los niños con TSI tienen incremento de la activación simpática durante el sueño, especialmente en etapa N3 y REM, comparado con los controles. Niños con TSI no muestran anomalías en VFC durante la vigilia que precede el sueño⁵.

Investigaciones recientes concluyen que el déficit de hierro en niños con TSI juega un rol en la inestabilidad del sueño y el incremento de la predominancia simpática durante el sueño⁵.

Criterios diagnósticos

En el Consenso del año 2020, el grupo de expertos, considerando los hallazgos clínicos y polisomnográficos recopilados, establecieron los 8 criterios que permiten hacer el diagnóstico de TSI, destinados al grupo de niños y adolescentes mayores de 6 u 8 años. El grupo de estudio establece que se necesitan trabajos futuros para apoyar el uso de estos criterios en niños más pequeños y adultos^{1,3}.

Criterios Esenciales

A) Reporte de queja sueño inquieto por el paciente, cuidador, padres^{1,3}.

B) Los movimientos involucran grandes grupos musculares (4 extremidades, cabeza) con reposicionamiento frecuente, caída de cama. La PSG detectó que los movimientos ocurren en todo el cuerpo en el 43,7%, 4 extremidades (28,9%), brazos (20,2%), piernas (7,1%), movimientos cabeza (0,1%). Debe diferenciarse de otros movimientos fisiológicos de sueño

(movimiento ocular rápido del REM, trastorno conductual del REM, trastorno rítmico del sueño, MPE, tics motores, entre otros)^{1,3}.

C) Los movimientos ocurren durante el sueño o cuando parece estar dormido (no hay datos sobre la actividad motora despierto en TSI en comparación con controles u otros trastornos)^{1,3}.

D) La PSG muestra un índice de movimiento total de 5 o más por hora. Se cuentan los movimientos que comienzan en el sueño, claramente visibles, que duran al menos 1 segundo e involucran todo el cuerpo, piernas brazos o cabeza. No están asociados a eventos respiratorios, crisis epilépticas, MPE, movimiento rítmico relacionado con el sueño, trastornos del comportamiento del sueño REM, entre otros⁵.

El índice de movimiento se calcula sumando todos los movimientos divididos por el TTS en horas. Los movimientos pueden o no estar asociados a despertares corticales o despertares¹⁰. La variabilidad de una noche a otra es mínima. El índice de movimiento mayor a 5 o más tiene una precisión de 100% en relación con los controles y de 90% en relación con SPI, la presencia de movimientos sugerentes de SPI o de MPE no deben considerarse como TSI^{1,3}.

E) El TSI debe ocurrir al menos 3 veces por semana (para diferenciarlo de un síntoma ocasional)^{1,3}.

F) Al menos durante 3 meses, lo que permitiría excluir eventos transitorios y secundarios^{1,3}.

G) El sueño inquieto causa deterioro significativo conductual, académico, social, ocupacional y en otras áreas de funcionamiento. Los cuidadores describen somnolencia diurna, irritabilidad, impulsividad, hiperactividad, fatiga, alteración de ánimo, disminución concentración y rendimiento escolar. Hallazgo similar a lo observado en SAOS, SPI, insomnio crónico o sueño insuficiente^{1,2,3}.

H) Esta afección no se explica mejor por otro trastorno de sueño, médico, mental de comportamiento o factor ambiental (Trastornos respiratorios del sueño, MPE, trastorno rítmico del sueño, bruxismo, insomnio, Trastorno Conductual del REM, condiciones médicas como otitis, dermatitis, dolor y abuso de sustancias, efecto de cafeína, crisis epilépticas, entre otras). El sueño inquieto se ve como rasgo comórbido en el déficit atencional, autismo o déficit de hierro, aunque no es un rasgo consistente^{1,3}.

Crterios que apoyan el diagnóstico³

A) Los grandes movimientos corporales durante el sueño suelen ocurrir durante toda la noche, distribuidos en REM y no REM en la PSG, eso es diferente al grupo de MPE en SPI o parasomnias del no REM que ocurren la primera mitad de la noche.

B) El inicio de sueño tardío es poco común, los niños con TSI generalmente no tienen retraso de sueño

por historia o PSG. No hay diferencias en latencia de sueño en la PSG en TSI y controles.

Evaluación y diagnósticos diferenciales

La evaluación requiere una completa anamnesis, y examen físico con una PSG para realizar el diagnóstico y descartar otras patologías asociadas y diagnósticos diferenciales². El sueño inquieto por ejemplo se ve en el 80% de niños con SPI y en el 89% de niños con MPE⁵. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con trastornos de sueño (SAOS, SPI, MPE, bruxismo, insomnio); trastornos neurológicos (crisis epilépticas nocturnas, migraña); Trastornos neurodesarrollo (síndrome déficit atencional, autismo); condiciones médicas generales (eczema, dolor, asma, otitis media); y condiciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo)². Es importante considerar el registro de un video nocturno para precisar desórdenes como trastorno conductual del REM u otras entidades que semejan trastornos del movimiento⁶.

Los grupos de trabajo también recomiendan la necesidad de considerar en niños menores de 6 años el diagnóstico de insomnio con inquietud motora, entidad precursora de trastornos de movimiento relacionado con el sueño, por lo que se recomienda reevaluar el cuadro a edades mayores¹¹.

Tratamiento

No existen actualmente recomendaciones para el tratamiento de TSI en niños⁵. Aunque el mecanismo de los trastornos de movimientos durante el sueño no está dilucidado del todo, como ya se mencionó en la fisiopatología, existe fuerte asociación con el déficit de hierro^{2,5}. El hierro es importante en la síntesis de la dopamina, neurotransmisor que impacta en la actividad motora⁵.

El SPI es el cuadro mejor estudiado asociado al déficit de hierro, el grupo de trabajo de SPI propone la suplementación de hierro como tratamiento de primera línea en adultos⁵. El consenso de expertos recomienda en niños la suplementación con niveles de ferritina sérica menores a 50 ng/ml⁵. La suplementación en niños con SPI y MPE es el tratamiento de primera línea aceptado por la mayoría de los especialistas en sueño⁵.

Existen dos publicaciones recientes de grupo de expertos, que estudiaron la suplementación de hierro en niños con TSI^{12,13}. Los autores trataron niños con TSI con hierro oral y endovenoso (EV), proponiendo un aporte oral por 3 meses con sulfato ferroso de 325 mg al día o presentación líquida en dosis de 3 mg/kg/día^{5,12,13}. Se propuso el aporte de hierro EV con carboximaltosa

férrica, en dosis de 15 mg/kilo en niños con peso menor a 50 kg y 750 mg en dosis única si el peso es mayor a 50 kg⁵. Los resultados obtenidos tras la administración oral y EV fueron el incremento del hierro basal con mejoría de los síntomas en ambos grupos, incluyendo disminución de movimientos durante el sueño, menores despertares, y menos somnolencia diurna^{5,12,13}.

Uno de los efectos adversos descritos con el hierro oral fue la constipación. La infusión EV con carboximaltosa férrica no generó efectos adversos significativos. El grupo de expertos señala la necesidad de ampliar los estudios para evaluar opciones de tratamiento en TSI^{5,12,13}.

Comentario final

Aunque el sueño inquieto históricamente ha sido una queja frecuente en Pediatría como síntoma co-

mórbido de otros trastornos, sólo hace algunos años un grupo de expertos ha establecido a través de un consenso los criterios clínicos y polisomnográficos para definir un nuevo cuadro clínico denominado Trastorno de sueño inquieto. La literatura actual muestra el trabajo de este grupo de expertos que busca dar a conocer esta nueva entidad, permitir en diagnóstico y generar mesas de trabajo para ampliar definiciones a otros grupos etarios. La necesidad de uso de PSG como criterio limita en parte la realización del diagnóstico, pero abre la posibilidad de buscar otras herramientas diagnósticas complementarias, evitando así el sobrediagnóstico.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. DelRosso L, Mogavero M, Ferri R. Restless sleep disorder, restless legs syndrome, and periodic limb movement disorder- Sleep in motion! *Pediatric Pulmonology*. 2021;1-8. DOI: 10.1002/ppul.25305.
2. DelRosso L, Bruni O, Ferri R. Restless sleep disorder in children: a pilot study on a tentative new diagnostic category. *Sleep*. 2018;41:1-7. doi: 10.1093/sleep/zsy102.
3. DelRosso L, Ferri R, Allen R, et al. Consensus diagnostic criteria for a newly defined pediatric sleep disorder: restless sleep disorder (RSD). *Sleep Med*. 2020;75:335-40. doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.011.
4. DelRosso L, Picchietti D, Spruyt K, et al. Restless sleep-in children: a systematic review, *Sleep Medicine Reviews*. 2021;56:101406. doi.org/10.1016/j.smr.2020.101406.
5. DelRosso L, Silvestri R, Ferri, et al. Restless sleep disorder, *Sleep Med Clin*. 2021;16:381-7. doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.03.003.
6. DelRosso L, Jackson C, Trotter K, et al. Videopolysomnographic characterization of sleep movements in children with restless sleep disorder. *Sleep*. 2019;42(4):1-7. doi: 10.1093/sleep/zsy269.
7. DelRosso L, Ferri R. The prevalence of restless sleep disorder among a clinical sample of children and adolescents referred to a sleep centre. *J Sleep Research*. 2019;28:12870. doi.org/10.1111/jsr.12870.
8. DelRosso L, Hartmann S, Baumert M, et al. Non-REM sleep instability in children with restless sleep disorder. *Sleep Medicine*. 2020;75:276-81. doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.033.
9. Ferri R, Parrino L, Smerieri A, et al. Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *J Sleep Res*. 2000;9(1):13-8.
10. Sforza E, Pichot V, Cervena K, et al. Cardiac variability, and heart rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. *Sleep*. 2007;30(1):43-51. doi: 10.1093/sleep/30.1.43.
11. DelRosso L, Mogavero M, Ferri R, et al. A New Sleep Disorder in Children. A Rapid Review *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2022;22:395-404. doi.org/10.1007/s11910-022-01200-y.
12. DelRosso L, Yi T, Chan JHM, et al. Determinants of ferritin response to oral iron supplementation in children with sleep movement disorders. *Sleep*. 2020;43(3):zsz234. doi.org/10.1093/sleep/zsz234.
13. DelRosso L, Picchietti DL, Ferri R. Comparison between oral ferrous sulfate and intravenous ferric carboxymaltose in children with restless sleep disorder. *Sleep*. 2021;44(2). doi.org/10.1093/sleep/zsaa155.

Valores de Oximetría de Pulso en Prematuros a las 34-36 semanas post-concepcional

Pulse Oximetry Values in Preterm infants at 34-36 weeks postmenstrual age

Ignacio Oyarzún^a, Marcela Díaz^b, Paulina Toso^c, Alejandra Zamorano^{a,d}, Soledad Montes^e, Birthe C. Lindemann^f, Solange Caussade^{a,d}

^aDepartamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bServicio de Neonatología, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cDepartamento de Neonatología, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^dServicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile

^eServicio de Pediatría, Hospital La Florida. Santiago, Chile.

^fServicio de Neonatología, Hospital La Florida. Santiago, Chile.

Recibido: 30 de julio de 2021; Aceptado: 1 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La oximetría de pulso (SpO₂) es esencial para guiar la oxigenoterapia en prematuros. Valores de referencia de SpO₂ en prematuros previo al alta son limitados. La mayoría de los estudios publicados no detallan la condición clínica y fueron realizados sin oxímetros de nueva generación.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportamos valores de SpO₂ nocturna en prematuros clínicamente estables, sin morbilidad respiratoria, usando oxímetro de nueva generación a las 34-36 semanas post concepcionales. Estos valores pueden ser usados como referencia para guiar la oxigenoterapia previa al alta.

Resumen

La oximetría de pulso (SpO₂) es fundamental para orientar la oxigenoterapia en prematuros. Existen escasas publicaciones que muestren valores de SpO₂ previo al alta. **Objetivo:** Obtener valores de SpO₂ en prematuros asintomáticos a las 34, 35 y 36 semanas post-concepcionales. **Sujetos y Método:** Estudio longitudinal multicéntrico realizado entre mayo 2018 y mayo 2019, en tres unidades de neonatología de Santiago, Chile (altura 579 m). Se incluyeron recién nacidos ≤ 32 semanas de edad gestacional, clínicamente estables, sin morbilidad respiratoria al momento de la evaluación y hasta el alta. Se analizaron los siguientes parámetros: SpO₂ y DS acumulados medios, valor mínimo de SpO₂, porcentaje de tiempo de SpO₂ < 90%, porcentaje de tiempo de SpO₂ < 80%, ID4 e ID80. Se obtuvo SpO₂ continua nocturna con oxímetro Masimo Radical-7 o Radical-8 (USA), tiempo válido de registro (TVR) ≥ 6 horas. **Resultados:** se obtuvieron 101 registros de SpO₂: 44, 33 y 24 estudios a

Palabras clave:

Prematuros;
Oximetría de Pulso;
Oxigenoterapia;
Saturación Parcial de Oxígeno

las 34, 35 y 36 semanas post-concepcionales respectivamente. Estos pertenecían a 62 prematuros, 28 (45%) varones, mediana (rango) de edad gestacional al nacer 30 (26-32) semanas, mediana (rango) peso al nacer 1480 (785-2700) g. Variables de oximetría: TVR, media (\pm DE) 8,6 (\pm 1,5) horas; SpO₂ promedio, mediana (rango) 96,9% (93,3-99,3%); SpO₂ mínima, mediana (rango) 74% (51-89%); tiempo de SpO₂ < 90%, mediana (rango) 2% (0-10,6%); tiempo de SpO₂ < 80%, mediana (rango) 0,1% (0-1,3%); evento de desaturación \geq 4% (ID4) \geq 10 segundos por hora muestreada, mediana (rango) 15 (3,5-62,5); evento de desaturación < 80% (ID80), mediana (rango) 0,58 (0-10,8). No hubo diferencias entre valores de SpO₂ entre las distintas semanas post-concepcionales. **Conclusiones:** Describimos valores de SpO₂ en prematuros extremos asintomáticos a las 34-36 semanas post-concepcionales. Estos valores podrían utilizarse como referencia para orientar oxigenoterapia.

Abstract

Pulse oximetry (SpO₂) is essential for guiding oxygen therapy in preterm infants. Data on SpO₂ values before discharge are limited. **Objective:** To establish SpO₂ values in asymptomatic premature infants at 34, 35, and 36 weeks of postmenstrual age (PMA). **Subjects and Method:** Longitudinal, multicenter study carried out from May 2018 to May 2019 in three neonatal intensive care units in Santiago, Chile (altitude 579 m) which included premature infants born \leq 32 weeks of gestational age, healthy, with clinical stability, and without respiratory morbidity at the moment of the study or until discharge. The following parameters were analyzed: mean accumulated SpO₂ and SD, minimum SpO₂ value, SpO₂ time percentage < 90%, SpO₂ time percentage < 80%, DI4, and DI80. Continuous overnight SpO₂ was obtained with Masimo Radical-7 or Rad-8 (USA), mean artifact-free-recording-time (AFRT) \geq 6 hours. **Results:** 101 SpO₂ recordings were registered in 44, 33, and 24 studies at 34, 35, and 36 weeks of PMA, respectively, from 62 preterm infants, twenty-eight (45%) were male, median gestational age at birth 30 weeks (range 26-32), and median birth weight 1480 g (range 785-2700g). Oximetry variables were mean AFRT (\pm SD) 8.6 (\pm 1.5) hours; median mean SpO₂ 96.9% (range 93.3-99.3%); median minimum SpO₂ 74% (range 51-89%); median time of SpO₂ < 90% 2% (range 0-10.6%); median time of SpO₂ < 80% 0.1% (range 0-1.3%); median desaturation event \geq 4% (DI4) within \geq 10 seconds per hour sampled 15 (range 3.5-62.5); and median desaturation event <80% (DI80) 0.58 (range 0-10.8). We found no differences in SpO₂ values between the different PMA weeks. **Conclusions:** We described SpO₂ values in very preterm infants, asymptomatic at 34-36 PMA weeks. These values could be used as a reference for guiding oxygen therapy.

Keywords:

Keywords:
Premature Birth;
Pulse Oximetry;
Oxygen Therapy;
Oxygen Saturation

Introducción

El parto prematuro tiene una incidencia global de 15 millones por año, con tasas entre el 5% y el 18%, según el país¹. En Chile, representan el 8% del total de nacidos vivos². Los recién nacidos prematuros extremos (menos de 32 semanas de edad gestacional o peso menor de 1500 g al nacer) representan alrededor del 1 al 1,5% del total de nacimientos prematuros notificados en Chile por la Red Neonatal Neocosur³. La mayoría de estos niños sobreviven y son dados de alta con altas tasas de morbilidad, siendo la displasia broncopulmonar (DBP) una de las afecciones más comunes^{1,3}.

La suplementación crónica de oxígeno es un componente importante de la atención neonatal, siendo la DBP su principal indicación⁴. Sin embargo, los objetivos de saturación en esta población son controvertidos, dado el riesgo de hipoxemia e hiperoxemia en diferentes períodos^{5,6}.

La oximetría de pulso (SpO₂) se usa ampliamente

en unidades neonatales. La última generación de oxímetros es segura y confiable para determinar la hipoxemia y se ha convertido en una herramienta esencial para guiar la oxigenoterapia. Algunos estudios han informado valores de SpO₂ en recién nacidos prematuros⁷⁻¹⁵. Sin embargo, se realizaron en diferentes semanas post-concepcionales y en diferentes condiciones clínicas. Además, no todos los estudios se realizaron con un oxímetro con tecnología de extracción de señal, por lo que podrían ser menos exactos.

El objetivo fue establecer valores de SpO₂ en prematuros clínicamente estables, sin morbilidad respiratoria al momento de la evaluación y hasta el alta a las 34, 35 y 36 semanas post-concepcionales, buscando un alta segura y basada en la evidencia.

Sujetos y Método

Estudio longitudinal realizado en tres unidades de neonatología pertenecientes a centros de formación

médica de la Pontificia Universidad Católica de Chile: Hospital Clínico Red UC-Christus, Hospital Dr. Sótero de Río y Hospital La Florida, Santiago, Chile (altitud 579 metros). Entre mayo de 2018 y mayo de 2019 se seleccionaron prematuros asintomáticos nacidos con ≤ 32 semanas de edad gestacional y/o < 1.500 g mediante muestreo por conveniencia. Se estudiaron a las 34, 35 y 36 semanas posconcepcionales solo si respiraban espontáneamente, sin ningún tipo de soporte ventilatorio y sin necesidad de aporte adicional de oxígeno. Se excluyeron los niños con morbilidad neonatal importante: retinopatía del prematuro, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, trastornos genéticos, malformación pulmonar y/o de vías respiratorias, DBP según definición NICHD 2001 (Institute of Child Health and Human Development)¹⁶, necesidad de oxígeno suplementario, cardiopatía congénita y cualquier otra enfermedad crónica o aguda. También se excluyeron los recién nacidos con episodios actuales de apnea del prematuro (AOP), definidos como pausas en la respiración de ≥ 20 segundos o una pausa más corta acompañada de desaturación y / o bradicardia (< 100 latidos por minuto), cianosis o palidez. El uso de caféina no fue un criterio de exclusión.

Las características demográficas y clínicas se obtuvieron de las fichas hospitalarias. Se registraron morbilidad neonatal y estado nutricional al momento del estudio, tratamiento del punto de vista respiratorio: días de oxígeno suplementario, días de uso de caféina y soporte respiratorio (presión nasal positiva continua en vía aérea, ventilación mecánica, cánula nasal de alto flujo, flujo de cánula nasal $< 3L / \text{min}$).

Mediciones

Se registró SpO_2 nocturna al menos 6 horas continuas a las 34, 35 y 36 semanas post-concepcionales. El equipo utilizado fue Masimo Radical-7[®] o Radical-8[®] Corporation, Irvine, CA, EE. UU. Éstos cuentan con tecnología de extracción de señal (SET[®]) e indicador de calidad de la señal IQ[®], que identifican condiciones de baja confianza de medición. Se programó el intervalo de registro mínimo que permite este oxímetro, entre 2-4 segundos. Se colocó un sensor neonatal Masimo LNCS-YI posductal en el pie o la mano del niño. Durante el tiempo del estudio, los recién nacidos recibieron atención neonatal de rutina, incluida la alimentación. El personal de enfermería a cargo registró los eventos de desaturación, horario de atenciones y alimentación. Se programaron registros para las tres semanas de edad post-concepcional si el recién nacido cumplía con los criterios de inclusión y antes de ser dado de alta. Por lo tanto, cada sujeto podría haberse sometido a uno y hasta a tres estudios.

El análisis de datos de oximetría fue realizado por

dos miembros del equipo de investigación (IO, SC) utilizando software de oximetría (PROFOX, Associates, Inc.). El tiempo válido de registro (TVR) se obtuvo restando todos los períodos con una señal de bajo IQ del tiempo total de grabación. No se registraron las posiciones del prematuro. Un evento de desaturación significativa se definió como una caída de $\geq 4\%$ (ID4). El software PROFOX evaluó ID4 de ≥ 0 segundos y ≥ 10 segundos por hora muestreada. Un investigador (IO) también analizó y registró visualmente cada evento de desaturación por debajo del 80% y calculó el ID80 (número de eventos de desaturación de menos de 80% por hora muestreada).

Se analizaron los siguientes parámetros: SpO_2 y DS acumulados medios, valor mínimo de SpO_2 , porcentaje de tiempo de $\text{SpO}_2 < 90\%$, porcentaje de tiempo de $\text{SpO}_2 < 80\%$, ID4 e ID80.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Hospital Dr. Sótero del Río y Hospital La Florida. Los padres de todos los sujetos firmaron y dieron su consentimiento informado.

Estadísticas

El análisis estadístico se realizó con STATA 14.0. Las variables continuas se muestran como medianas y rango, y las categóricas como frecuencia y porcentaje. La prueba de Shapiro-Wilk descartó la distribución normal de las variables numéricas, por lo que las comparaciones entre ellas se realizaron con la prueba de Mann-Whitney, tanto para el grupo total como para cada edad gestacional. Para asociar variables numéricas se utilizó la prueba de correlación de Spearman. Para medir la concordancia entre observadores para las variables SpO_2 media, tiempo de validez y tiempo de SpO_2 por debajo del 90%, se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI) y su respectivo IC del 95%.

Resultados

Ingresaron al estudio 62 prematuros asintomáticos, con la realización de 101 estudios de oximetría de pulso: 44 a las 34, 33 a las 35 y 24 a las 36 semanas post-concepcionales. Respecto al número de estudios realizados por cada recién nacido, 13 de ellos fueron estudiados a las 34,35 y 36 semanas; 12 en dos ocasiones y 37 solo en una oportunidad. En la tabla 1 se describen las variables clínicas y demográficas de los sujetos incluidos. En la tabla 2 se describen los antecedentes clínicos respiratorios previo a la realización de la SpO_2 . Respecto al uso de oxígeno, once prematuros nunca recibieron aporte adicional de oxígeno, y solo

Tabla 1. Características clínicas y demográficas del grupo de estudio

Total de pacientes, n	62
Mujeres, n (%)	34 (55)
Edad Gestacional (semanas), mediana (mín-máx)	30 (26-32)
Peso de nacimiento (g), mediana (mín-máx)	1.480 (785-2.700)
Adecuado para edad gestacional, n (%)	46 (74)
Pequeño para la edad gestacional, n (%)	11 (18)
Grande para la edad gestacional, n (%)	5 (8)
Escala de Apgar	
1 min, mediana (mín-máx)	8 (2-9)
5 min, mediana (mín-máx)	9 (6-10)
Corticoides antenatales, n (%)	57 (91)
Surfactante, n (%)	26 (42)

Tabla 2. Antecedentes clínicos respiratorios previo registro continuo de SpO₂

Total de pacientes, n	62
Enfermedad de membrana hialina, n (%)	34 (55)
Taquipnea transitoria, n (%)	22 (35)
Soporte Respiratorio, n (%)	54 (87)
VM, n (%)	17 (27)
nCPAP, n (%)	53 (86)
CNAF, n (%)	6 (10)
CN, n (%)	18 (29)
Días de soporte respiratorio (días), mediana (mín-máx)	3 (0-42)
MV	0 (0-8)
nCPAP	2 (0-23)
HFNC	0 (0-17)
NC	0 (0-16)
Aporte adicional de oxígeno, n (%)	50 (81)
Días de aporte adicional de oxígeno, median (mín-máx)	2 (0-27)
Apnea del prematuro, n (%)	43 (69)

VM, ventilación mecánica; nCPAP, presión nasal positiva continua en la vía aérea; CNAF, cánula nasal de alto flujo; CN, cánula nasal (< 3L/min).

uno de ellos recibió por 27 días. Dieciocho estudios fueron realizados en prematuros usando cafeína. No se registraron eventos de desaturación clínicamente significativos durante los periodos de alimentación. No encontramos diferencias significativas por género para cada una de las variables estudiadas, por lo que los resultados son reportados como un solo grupo.

No encontramos diferencia significativa al comparar la mediana del promedio de SpO₂ entre recién nacidos que tuvieron 2 o 3 estudios con aquellos en que solo se realizó 1 estudio. El promedio (\pm DE) de TVR fue de $8,6 \pm 1,5$ horas. Las variables de SpO₂ obtenidas para todo el grupo de estudio y separadas por edad gestacional se muestran en la tabla 3. No encontramos diferencias entre los valores de SpO₂ entre las distintas edades gestacionales. Las figuras 1 y 2 muestran la frecuencia del promedio de SpO₂ para el total de estudios y en cada semana post-concepcional respectivamente.

Exploramos la asociación entre valores de SpO₂ (promedio de saturación, tiempo de SpO₂ < 90% y tiempo SpO₂ < 80%) y las variables clínicas. No encontramos correlación entre valores de SpO₂ y el uso de cafeína, anemia, haber usado surfactante y antecedente de haber presentado apneas del prematuro ($p > 0,05$). En aquellos prematuros que tuvieron enfermedad de membrana hialina (EMH), el tiempo de SpO₂ < 80% fue ligeramente mayor, mediana (rango) 0,1 (0-1,3) vs. 0 (0-1,2) ($p < 0,05$). Encontramos una correlación positiva débil entre los días desde la suspensión de cafeína y los días desde la suspensión de oxígeno con mayores valores de SpO₂, $r = +0,31$ ($p = 0,004$) y $r = +0,34$ ($p = 0,004$), respectivamente.

La concordancia para interpretación entre los dos pediatras broncopulmonares que informaron los estudios fue: para TVR: 0,836 (0,586-0,935); para promedio de SpO₂: 0,99 (0,998-0,999); para tiempo de SpO₂ < 90%: 0,995 (0,989-0,998).

Tabla 3. Variables de oximetría de pulso

	SpO ₂ Promedio (%) mediana (rango)	SpO ₂ mínima (%) mediana (rango)	Tiempo de SpO ₂ < 90 (%) mediana (rango)	Tiempo de SpO ₂ < 80 (%) mediana (rango)	ID80 (n°/hora) mediana (rango)	ID4^ (n°/hora) mediana (rango)	ID4^^ (n°/hora) mediana (rango)
Total de estudios (n=101)	96,9 (93,3-99,3)	74 (51-89)	2 (0-10,6)	0,1 (0-1,3)	0,58 (0-10,8)	45,2 (5,2-115)	15 (3,5-62,5)
Semana 34 post-concepcional (n = 44)	96,9 (93,6 - 98,9)	76 (62 - 88)	1,5 (0 - 10,6)	0,1 (0 - 1,3)	0,6 (0 - 10,5)	45,3 (6,2-107,9)	14,9 (3,5-42)
Semana 35 post-concepcional (n = 33)	96,5 (94,1 - 98,9)	72 (51 - 84)	2,7 (0,3 - 10,2)	0,1 (0 - 1,3)	1,46 (0 - 7)	45,2 (14,4- 114,6)	16,3 (5,2-28)
Semana 36 post-concepcional (n = 24)	97,3 (93,3 - 99,3)	75 (61 - 89)	1,6 (0 - 9,3)	0 (0 - 1,1)	0,36 (0 - 10)	46,1 (5,1-115,7)	15,5 (4,4-62,5)
	*	*	*	*	*	*	*

SpO₂, oximetría de pulso; ID4^, caída en saturación en $\geq 4\%$, eventos ≥ 0 segundos por hora muestreada; ID4^^, caída en saturación en $\geq 4\%$, eventos ≥ 10 segundos por hora muestreada; ID80: eventos de desaturación de menos de 80% por hora muestreada; * = $p > 0,05$.

Discusión

Obtuvimos valores de SpO₂ en una muestra de 62 prematuros extremos asintomáticos. Distintos estudios han descrito valores de SpO₂ en recién nacidos de término¹⁷⁻²⁰. En el caso de los recién nacidos de pretérmino la evidencia es limitada, siendo el principal desafío reclutar una muestra de sujetos sanos y representativa. Los niños prematuros tienen características propias debido a su condición, por lo que no son necesariamente “sanos” y tienen comorbilidades asociadas a la prematuridad. En este estudio, realizamos los registros de SpO₂ en una condición clínica estable previo al alta. Es importante mencionar que no se incluyeron prematuros menores de 26 semanas y/o menores de 785 gramos, por lo que esta población, que presenta una alta morbilidad respiratoria, no estaría tan bien representada en nuestra muestra. La mayoría de los niños reclutados tuvo EMH y necesitaron soporte respiratorio durante sus primeros días de vida. La EMH se ha reportado en un 30% de los recién nacidos menores de 30 semanas y hasta en un 60% de los menores de 28 semanas^{21,22}. A pesar de esto, ninguno de los prematuros incluidos en este estudio desarrolló DBP o alguna otra morbilidad respiratoria. Utilizamos la definición de DBP propuesta por el NICHD el año 2001¹⁶ que es la más utilizada en los distintos servicios de neonatología. Hubo sujetos que, por otros motivos, entre ellos apneas del prematuro (AOP), necesitaron soporte con flujo nasal por más días, sin cumplir necesariamente criterio de DBP. Hicimos el esfuerzo de ser precisos en mostrar los días de todo tipo de soporte respiratorio de cada sujeto ya que existe una tendencia actualmente en reclasificar la DBP en función de esto y no solo la dependencia de oxígeno al día 28 de vida²³⁻²⁴. De este modo creemos que el lector puede ser crítico e interpretar nuestros valores en función de la realidad de la población de prematuros en estudio. Respecto a las AOP, en nuestra cohorte un 69% tuvo antecedente de apneas previo a la realización de la SpO₂. Es importante considerar que prácticamente la mayoría de los recién nacidos antes de las 32 semanas presentan AOP, con una incidencia reportada de hasta un 85% en los recién nacidos menores de 30 semanas²⁵. Todos los prematuros reclutados no presentaron apneas al menos 7 días previos a la realización de SpO₂. Estas características hacen que nuestra cohorte esté libre de morbilidad respiratoria al momento de realizar las mediciones de SpO₂ y los valores obtenidos son representativos de una población que podríamos considerar sana.

Se podría esperar que el uso de cafeína afecte los valores de SpO₂. Se ha propuesto que las metilxantinas aumentan volumen minuto, mejoran la sensibilidad al CO₂, disminuyen la depresión hipóxica, potencian la actividad diafrágica y disminuyen la respiración

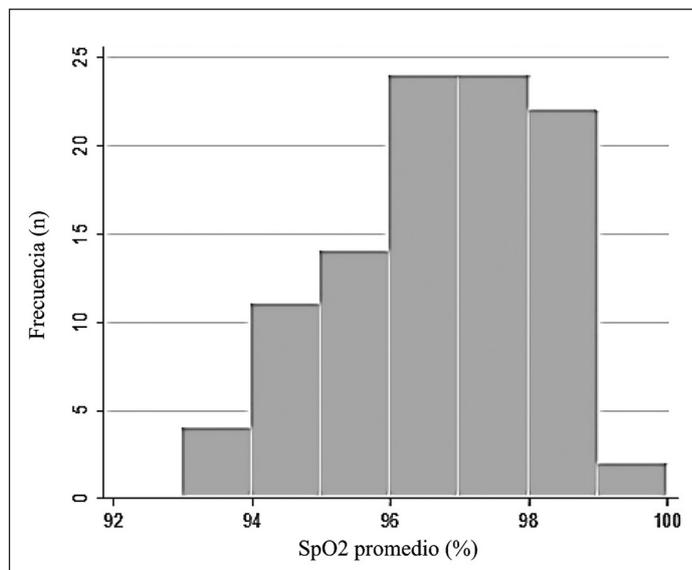


Figura 1. Promedio de saturación de oxígeno (SpO₂ promedio %) para el total de estudios (n = 101).

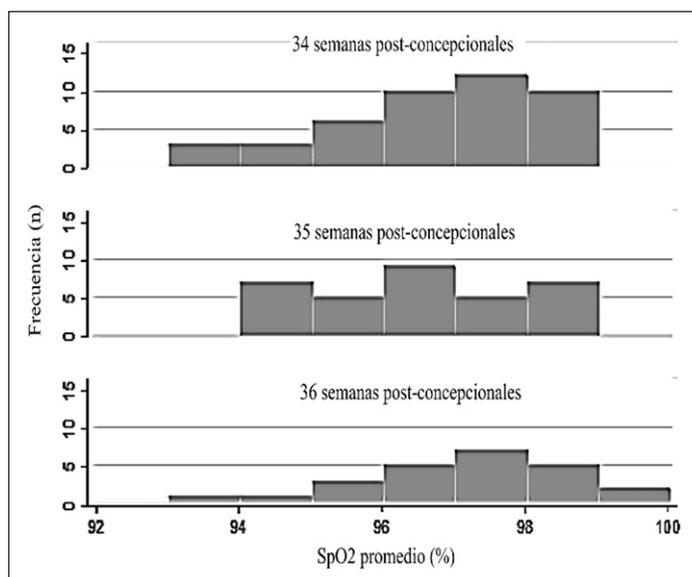


Figura 2. Promedio de saturación de oxígeno (SpO₂ promedio%) a las 34,35 y 36 semanas posconcepcionales.

periódica en prematuros^{26,27}. Sin embargo, en nuestra cohorte estudiamos prematuros con y sin uso de cafeína y no encontramos diferencias entre los valores de SpO₂ entre ambos grupos. Encontramos una correlación positiva débil entre los días desde la suspensión de cafeína y los días desde la suspensión de oxígeno con valores más altos de SpO₂. Creemos que esto podría deberse al hecho de que los prematuros con menor días de uso de oxígeno y/o cafeína tienen una mayor madurez y por lo tanto presentan un mejor perfil de SpO₂. Este fenómeno podría deberse en parte a la au-

sencia de AOP. La hipoxemia durante un periodo de apnea en prematuros se relaciona con inmadurez del sistema respiratorio. Los prematuros tienen menor volumen pulmonar espirado, inmadurez en la coordinación de los mecanismos de deglución, inmadurez de quimio reflejos laríngeos, mayor fatiga diafragmática durante la alimentación y mayor susceptibilidad de obstrucción de la vía aérea superior. Además, presentan una respuesta inapropiada a la hipoxia e hipercarbia²⁸. Las AOP cesan en forma espontánea entre las 36 a 43 semanas post-concepcionales. En estudios observacionales, se ha demostrado que una vez que estas resuelven, los valores de SpO₂ aumentan⁷, por lo que es esperable que una vez que las apneas estén resueltas no se encuentre una diferencia entre los valores de SpO₂.

No encontramos diferencias entre los valores de SpO₂ según historia de anemia o uso de surfactante. Este hallazgo es esperable, considerando que la anemia influye en el contenido de oxígeno, pero no en la saturación de hemoglobina. En cuanto al uso de surfactante, su uso precoz ha demostrado reducir la incidencia de EMH y mortalidad. Sin embargo, no ha demostrado disminuir la morbilidad respiratoria al largo plazo en prematuros²⁹.

Como hemos señalado previamente, algunos estudios han reportado valores normales de SpO₂ en prematuros. Estos estudios han sido realizados con pocos sujetos, no necesariamente previo al alta y con diferentes tecnologías para medir SpO₂. Rath et al.¹⁴ encontró al igual que en nuestro estudio, un 3% del tiempo de SpO₂ < 90% usando oxímetro Radical-7. Este estudio fue hecho a las 37 semanas post-concepcionales en 15 prematuros nacidos < 28 semanas. Rhein et al.¹⁰, en 52 prematuros nacidos < 32 semanas, también con oxímetro Radical-7, encontraron una mediana (rango) de promedio de saturación de un 99% (95-100%) y un tiempo SpO₂ < 90% de 3,2%. Existen otros estudios usando otros tipos de oxímetros de pulso que reportan diferentes valores de SpO₂^{12,13,15}. Estas diferencias entre estudios pueden ser explicadas por las distintas tecnologías usadas para realizar las mediciones de SpO₂ y los distintos tiempos de promediación usados. Existe un amplio rango de desempeño de los oxímetros de pulso. El movimiento del paciente es la causa más frecuente de error de medición. Usamos para nuestras mediciones un equipo Masimo con tecnología SET[®], que ha demostrado mayor precisión durante movimiento e hipoperfusión en recién nacidos³⁰. Además, programamos tiempos de promediación cortos (2-4 segundos), lo cual aumenta la detección de eventos cortos de desaturación³¹.

Distintos estudios han propuesto que los eventos de desaturación intermitente ID3 e ID4 podrían ser fisiológicos antes de los 12 meses de vida y que son mayores durante el periodo de recién nacido^{10,17-18,20,32-33}.

Evans et al.²⁰, en una cohorte de lactantes nacidos de término, describen una disminución del promedio de ID4 de 16 eventos por hora al mes de vida a 8 eventos por hora a los 3-4 meses de vida, pero con promedios de SpO₂ similares entre ambas edades. Respecto al ID4, nuestros valores son similares a los encontrados por Rhein et al.¹⁰ si consideramos los eventos de desaturación ≥ 10 segundos por hora muestreada. Sin embargo, si consideramos cualquier evento de desaturación ≥ 0 segundos por hora muestreada, nuestros valores son mayores. La importancia clínica de esta diferencia requiere mayor estudio. Respecto a las desaturaciones < 80%, Poets et al.⁷ en el seguimiento de 160 prematuros nacidos < 32 semanas, encontraron una correlación negativa entre la SpO₂ basal y la frecuencia de eventos de desaturación < 80%. Los autores observaron que, a mayor edad, la saturación basal aumenta y los eventos de desaturación disminuyen. En nuestra cohorte encontramos una mediana (rango) de ID80 de 0,58 (0-10,8) para el total de estudios, sin diferencias entre las distintas semanas post-concepcionales evaluadas. Los prematuros podrían tener un valor de ID80 fisiológicamente mayor que los niños de término lo que impresiona disminuir en la medida que madura el control de la respiración⁷. Brockman et al.¹⁸ en una cohorte de 37 recién nacidos de término siguieron valores de poligrafía entre la edad de 1 a 3 meses, concluyendo que mayores ID3 podrían ser normales a esta edad, con pocos o ningún episodio de ID80. Los autores describen una mediana (rango) de ID80 de 0 (0-0,9) al mes de vida. Concordamos con los autores en que estudios de oximetría y de sueño deben considerar estas variables para su interpretación. El uso de parámetros de niños de mayor edad o adultos podría sobrediagnosticar hipoxemia o eventos de desaturación, resultando en una indicación inadecuada de oxigenoterapia.

En el grupo de prematuros que cursaron EMH, el tiempo de SpO₂ < 80% fue ligeramente mayor. Este hallazgo podría reflejar inmadurez del sistema respiratorio, caracterizado por una baja producción de surfactante²². Sin embargo, las diferencias clínicas de este hallazgo son debatibles y requiere un mayor estudio.

Las fortalezas de nuestro estudio es que los prematuros estudiados provienen de distintas unidades de neonatología, estaban sanos al momento de la realización de SpO₂ y usamos oxímetros de nueva generación con alta precisión. Una de las limitaciones es el probable sesgo que podría producirse por la información obtenida de un mismo sujeto en 2 a 3 ocasiones. Sin embargo, no encontramos diferencias entre los valores obtenidos a las distintas edades gestacionales estudiadas. Otra limitación es que no hicimos seguimiento de los prematuros reclutados posterior al alta, por lo que desconocemos las implicancias a largo plazo de nuestros hallazgos.

Conclusiones

Definimos valores de SpO₂ en prematuros extremos asintomáticos a las 34, 35 y 36 semanas post-concepcionales. La indicación de oxígeno suplementario normalmente está basada en estudios realizados en recién nacidos de término lo que no siempre es apropiado. El promedio de SpO₂ es similar a las distintas edades gestacionales, pero los eventos de desaturación disminuyen con la edad. Creemos que nuestros resultados constituyen una muestra representativa de valores de SpO₂ que podrían ser usados como referencia para guiar la oxigenoterapia en domicilio previo al alta.

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

Agradecemos a todo el equipo de enfermería y terapeutas respiratorios de las distintas UCIN que participaron del estudio.

Referencias

- Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-91.
- MINSAL. Estadísticas de Natalidad y Mortalidad, Chile 2014. Chile; 2017 in <https://deis.minsal.cl>
- Fernández R, D'Apremont Y, Dominguez A, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(5):405-12.
- Hayes D, Wilson KC, Krivchenia K, et al. Home Oxygen Therapy for Children An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. 2019;199:5-23.
- Cherian S, Morris I, Evans J, et al. Oxygen therapy in preterm infants. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):135-41.
- Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020;55(1).
- Poets CF, Stebbens VA, Alexander JR, et al. Arterial oxygen saturation in preterm infants at discharge from the hospital and six weeks later. *J Pediatr.* 1992;120(3):447-54.
- Razi NM, DeLauter M, Pandit PB. Periodic breathing and oxygen saturation in preterm infants at discharge. *J Perinatol.* 2002;22(6):442-4.
- Richard D, Poets CF, Neale S, Stebbens VA, Alexander JR, Southall DP. Arterial oxygen saturation in preterm neonates without respiratory failure. *J Pediatr.* 1993;123(6):963-8.
- Rhein L, Simoneau T, Davis J, et al. Reference values of nocturnal oxygenation for use in outpatient oxygen weaning protocols in premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(5):453-9.
- Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, et al. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest* 2003;123(1):96-101.
- Ng A, Subhedar N, Primhak RA, et al. Arterial oxygen saturation profiles in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(1):F64-6.
- Harigopal S, Satish HP, Taktak AFG, et al. Oxygen saturation profile in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(5):3-6.
- Rath C, Kluckow M. Oxygen saturation profile of term equivalent extreme preterm infants at discharge - Comparison with healthy term counterparts. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):e94-8.
- Shah PS, Hakak H, Mohamed A, et al. Oxygen saturation profile in late-preterm and term infants: A prospective cohort study. *J Perinatol.* 2014;34(12):917-20.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Critic Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
- Brockmann PE, Poets A, Urschitz MS, et al. Reference values for pulse oximetry recordings in healthy term neonates during their first 5 days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2011;96(5):F335-8.
- Brockmann PE, Poets A, Poets CF. Reference values for respiratory events in overnight polygraphy from infants aged 1 and 3 months. *Sleep Med.* 2013;14(12):1323-7.
- Terrill PI, Dakin C, Hughes I, et al. Nocturnal oxygen saturation profiles of healthy term infants. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):18-23.
- Evans HJ, Karunatilake AS, Grantham-Hill S, et al. A cohort study reporting normal oximetry values in healthy infants under 4 months of age using Masimo technology. *Arch Dis Child.* 2018;103(9):868-72.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2011;126(3):443-56.
- Fehlmann E, Tapia J, Fernández R, et al. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(5):393-400.
- Rosemary D Higgins, Alan H Jobe, Marion Koso-Thomas, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018; 197:300-8.
- Erik A Jensen, Kevin Dysart, Marie

- G Gantz, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-9.
25. Eichenwald EC. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Apnea of Prematurity. *Pediatr.* 2016;137(1).
26. Kassim Z, Greenough A, Rafferty GF. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants. *Eur J Pediatr.* 2009;168(12):1491-5.
27. Kraaijenga JV, Hutten GJ, De Jongh FH, et al. The effect of caffeine on diaphragmatic activity and tidal volume in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;167(1):70-5.
28. Poets CF. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med.* 2010;11(7):701-7.
29. Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, et al. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Semin Perinatol.* 2016;40(6):348-55.
30. Sahni R, Gupta A, Ohira-Kist K, et al. Motion resistant pulse oximetry in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):505-9.
31. Vagedes J, Poets CF, Dietz K. Averaging time, desaturation level, duration and extent. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):F265-6.
32. Ng DK, Chan CH. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(2):82-7.
33. Vézina K, Mariasine J, Young R, et al. Cardiorespiratory Monitoring Data during Sleep in One-year-old Healthy Canadian Infants. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(10):1238-46.

Lactancia materna exclusiva y evolución de la enfermedad en lactantes hospitalizados por bronquiolitis

Exclusive breastfeeding and disease evolution in hospitalized infants with bronchiolitis

Felicitas Giunchetti^a, Leila E. Hidalgo^a, Marisol Penas^a, Agustina Piccardo^a,
Laura S. Rodríguez^a, Fernando Ferrero^b, Mariano Ibarra^b

^aComité de Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^bDepartamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Recibido el 20 de mayo de 2021; aceptado el 2 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La falta de lactancia materna es un factor de riesgo para desarrollar infecciones respiratorias graves. Menos conocido es el efecto de la lactancia materna en los pacientes hospitalizados por bronquiolitis.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este estudio de cohorte prospectivo estudiamos el efecto de la lactancia materna en la evolución de pacientes hospitalizados por bronquiolitis. La alimentación con leche materna fue un factor protector para días de oxigenoterapia y días de hospitalización.

Resumen

La bronquiolitis es el principal motivo de hospitalización en la infancia. La lactancia materna es un factor protector frente a infecciones. Aunque hay evidencia de que la lactancia materna podría prevenir las hospitalizaciones por bronquiolitis, menos claro es su efecto en los pacientes ya hospitalizados por esta enfermedad. **Objetivo:** Evaluar si existen diferencias en la evolución de pacientes hospitalizados por bronquiolitis alimentados con leche materna exclusiva (LME) vs. sucedáneos de leche materna (SuLM). **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron niños hospitalizados por bronquiolitis de 1 a 6 meses de edad. Se comparó la evolución respecto a días de hospitalización, días de oxigenoterapia, requerimiento de cánula de alto flujo de oxígeno (CAFO), presencia de neumonía asociada, traslado a terapia intensiva y muerte. **Resultados:** En el período de estudio 131 lactantes hospitalizados por bronquiolitis cumplieron los criterios de selección: 54 alimentados con LME, 29 con SuLM y 48 recibieron alimentación mixta. El grupo LME requirió significativamente menos días de oxigenoterapia ($5,1 \pm 2,4$ vs. $6,6 \pm 3,5$; $p < 0,02$) y hospitalización ($7,0 \pm 2,4$ vs. $8,4 \pm 3,6$; $p < 0,04$) que el grupo SuLM. Si bien los varones del grupo SuLM requirieron en promedio más días de hospitalización y oxigenoterapia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se registraron fallecimientos en los grupos estudiados. **Conclusión:** Los pacientes alimentados con LME requirieron menos días de oxigenoterapia y de hospitalización que los que recibieron SuLM.

Palabras clave:

Bronquiolitis;
Leche Humana;
Lactancia;
Oxigenoterapia;
Hospitalización

Abstract

Bronchiolitis is the main reason for hospitalization in infancy. Breastfeeding is a protective factor against infections, however, although there is evidence that breastfeeding could prevent hospitalizations due to bronchiolitis, its effect in patients already hospitalized because of this disease is less clear. **Objective:** To evaluate if there are differences in the evolution of patients hospitalized due to bronchiolitis fed with exclusive breastfeeding (EBF) vs. breast milk substitutes (BMS). **Patients and Method:** Prospective cohort study. Children hospitalized due to bronchiolitis aged from 1 to 6 months were included. Evolution was compared with respect to days of hospitalization, days of oxygen therapy, requirement of high-flow nasal cannula (HFNC), presence of associated pneumonia, transfer to intensive care, and death. **Results:** During the study period, 131 infants hospitalized due to bronchiolitis met the selection criteria, 54 were fed with EBF, 29 with BMS, and 48 received mixed feeding. The EBF group required significantly fewer days of oxygen therapy (5.1 ± 2.4 vs. 6.6 ± 3.5 ; $p < 0.02$) and hospitalization (7.0 ± 2.4 vs. 8.4 ± 3.6 ; $p < 0.04$) than the BMS group. Although males in the BMS group required on average more days of hospitalization and oxygen therapy, this difference was not statistically significant. No deaths were recorded in the groups studied. **Conclusion:** Patients fed with EBF required fewer days of oxygen therapy and hospitalization than those who received BMS.

Keywords:

Bronchiolitis;
Human Milk;
Breastfeeding;
Oxygen Therapy;
Length of Stay

Introducción

La bronquiolitis es una infección respiratoria aguda muy frecuente en la infancia y su principal agente causal es el virus sincicial respiratorio (VSR)¹. Durante los dos primeros años de vida casi el 100% de los niños desarrolla algún grado de infección por VSR, pero solamente el 1% requiere hospitalización². Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo, el requerimiento de hospitalización puede ser mayor. La prematurez, el género masculino, las condiciones crónicas coexistentes, el bajo nivel socioeconómico, la exposición al humo del tabaco y la falta de alimentación con leche materna, son factores de riesgo que se asocian a una mayor tasa de hospitalización³.

La lactancia materna es universalmente aceptada como un factor protector frente a distinto tipo de infecciones^{4,5}. Más aún, la falta de lactancia materna es un factor de riesgo para desarrollar infecciones respiratorias graves que requieran hospitalización⁶. Menos claro es el efecto de la lactancia materna en la evolución de pacientes que requieren hospitalización.

El beneficio que la alimentación con leche materna tiene en la bronquiolitis, presentaría diferencias según el género del paciente, beneficiando más a las mujeres que a los hombres que cursan una infección por VSR⁷. Sin embargo, el efecto diferencial según género que la lactancia materna podría tener, hasta donde sabemos, no ha sido evaluado en pacientes hospitalizados por bronquiolitis.

El objetivo de este estudio fue evaluar diferencias en la evolución de pacientes hospitalizados por bronquiolitis alimentados con LME en comparación con aquellos que reciben sucedáneos de la leche materna (SuLM).

Pacientes y Método

Estudio de cohorte prospectivo, pacientes de 1 a 6 meses de edad, hospitalizados por bronquiolitis en un hospital pediátrico de tercer nivel, entre 1ero de octubre de 2018 y 31 de octubre de 2019. Se definió como bronquiolitis al primer o segundo episodio de sibilancias asociado a manifestaciones clínicas de infección viral en menores de 2 años¹. Se excluyeron aquellos con alimentación mixta, enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías, desnutrición, prematurez (en su totalidad) o que hubiesen desarrollado bronquiolitis como intercurencia durante la hospitalización.

Las variables de exposición fueron el tipo de alimentación y género del paciente.

Los desenlaces considerados incluyeron días de hospitalización, días de oxigenoterapia, requerimiento de cánula de alto flujo de oxígeno (CAFO), presencia de neumonía asociada, traslado a terapia intensiva, muerte. Todas las decisiones clínicas sobre las variables de resultado fueron tomadas por el equipo tratante sin intervención de los investigadores.

Además, se registraron otras variables para categorizar mejor la población, incluyendo edad, exposición a humo de tabaco ambiental (cuando en el hogar al menos un integrante es tabaquista), hacinamiento (cuando en el hogar del paciente hay más de tres personas por cuarto), antecedentes atópicos (antecedentes personales o de familiares de primer grado de rinitis, dermatitis atópica o asma), vacunación incompleta, infección por virus sincicial respiratorio.

Para realizar la comparación se definieron 2 grupos de estudio según su alimentación al momento de ingreso a la institución:

Leche materna exclusiva (LME)

Pacientes alimentados con leche materna exclusiva según definición de la OMS⁸. Lactantes que reciben solamente leche materna (incluyendo leche extraída o de nodriza) durante los primeros 6 meses de vida, y ningún otro alimento o bebida, ni siquiera agua, excepto sales de rehidratación oral, gotas y los jarabes (vitaminas, minerales y medicamentos).

Sucedáneos de la Leche Materna (SuLM)

Pacientes alimentados sólo con sucedáneos de la leche materna desde el nacimiento⁸. Entendiendo por sucedáneos: cualquier producto lácteo (o que se pueda utilizar en sustitución de la leche) que se comercialice específicamente para tal fin.

Análisis estadístico

Se describen las variables estudiadas utilizando media con desvío estándar o mediana con intervalo intercuartílico (IIC) según ajuste a la normalidad o no (prueba de Kolmogorov-Smirnov) para variables continuas, y frecuencia relativa y absoluta para variables categóricas. Las variables cuantitativas se contrastaron mediante prueba de t para muestras independientes o prueba de U de Mann Whitney según ajuste o no a la normalidad. Las proporciones se compararon mediante prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto de la variable de exposición y las covariables sobre las variables de resultado que tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Para evaluar el efecto diferencial del tipo de alimentación según el género del paciente se utilizó ANOVA de dos factores. En todos los casos se asumió un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Se solicitó y obtuvo consentimiento informado del responsable legal de cada paciente. El estudio fue au-

torizado por el Comité de Ética en Investigación de la institución. El proyecto fue incorporado al registro público de investigaciones de la Ciudad de Buenos Aires (N° 144/18).

Resultados

En el período de estudio, 131 niños de 1 a 6 meses de edad hospitalizados por bronquiolitis en el hospital cumplieron los criterios de selección: 54 se alimentaron con LME, 29 con SuLM y 48 recibieron alimentación mixta. Los pacientes de los grupos LME y SuLM fueron incluidos para el estudio ($n = 83$). La mediana de edad fue 3,3 meses (IIC 2,4-5,3), 36,1% fueron mujeres, 38,6% presentaron vacunas incompletas, 31,3% vivían en condiciones de hacinamiento, 48,2% estuvieron expuestos al humo de tabaco y se identificó VSR en el 37,4%. Todos los pacientes requirieron oxigenoterapia al momento del ingreso. El promedio general de días de oxigenoterapia fue de $5,6 \pm 2,9$ y de hospitalización $7,5 \pm 3,0$.

En un primer paso se analizaron las características de ambos grupos y la distribución de las diferentes variables, una distribución similar de las exposiciones y las covariables en ambos grupos (tabla 1).

En cuanto a los desenlaces estudiados, días de oxigenoterapia ($p = 0,024$) y días de internación ($p = 0,044$) presentaron diferencias significativas según tipo de alimentación en el análisis bivariado. El requerimiento de CAFO y la frecuencia de neumonía fue similar en ambos grupos. Únicamente 2 pacientes requirieron traslado a la unidad de cuidados intensivos sin diferencia estadísticamente significativa (ambos casos fueron varones del grupo SuLM). No se registraron fallecimientos en los grupos estudiados (tabla 2).

En un segundo paso, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple, se analizó el efecto de las variables de resultado y las covariables sobre los días de

Tabla 1. Descripción de las características de los grupos de estudio

	LME (n = 54)	SuLM (n = 29)	p
Edad en meses	3,0 (2,3-5,2)	3,7 (2,9-5,3)	0,201*
Género femenino	42,6% (23)	24,1% (7)	0,075**
Vacunación incompleta	38,9% (21)	37,9% (11)	0,562**
Atopia	40,7% (22)	41,4% (12)	0,569**
Hacinamiento	33,3% (18)	27,6% (8)	0,389**
Humo de tabaco ambiental	50,0% (27)	44,8% (13)	0,414**
VSR	38,9% (21)	34,5% (10)	0,440**

Para variables categóricas se presentan las frecuencias relativas y absolutas. Para variables continuas mediana e intervalo intercuartil según distribución observada. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucédáneos de la Leche Materna. VSR: Virus Sincicial Respiratorio. CAFO: Cánula de Alto Flujo de Oxígeno. *U de Mann Whitney, **Prueba exacta de Fisher.

Tabla 2. Distribución de las medidas de desenlace según grupos

	LME (n = 54)	SuLM (n = 29)	p
CAFO	16,7% (9)	24,1% (7)	0,294**
Neumonía	33,3% (18)	20,7% (6)	0,170**
Requerimiento de UCIP	0,0% (0)	6,9% (2)	0,119**
Muerte	-	-	-
Días de Oxigenoterapia	5,1 (2,4)	6,6 (3,5)	0,024***
Días de Internación	7,0 (2,5)	8,4 (3,6)	0,044***

Para variables categóricas se presentan las frecuencias relativas y absolutas. Para variables continuas media y desvío estándar según distribución observada. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna. VSR: Virus Sincial Respiratorio. CAFO: Cánula de Alto Flujo de Oxígeno. **Prueba exacta de Fisher, ***Prueba de t para muestras independientes.

Tabla 3. Regresión lineal múltiple para días de oxigenoterapia y días de internación

	Coefficiente B (IC 95%)	p
<i>Días de oxigenoterapia*</i>		
LME	-1,58 (-2,89 a -0,27)	0,019
Edad	-0,17 (-0,59 a 0,25)	0,417
Género femenino	-0,52 (-1,81 a 0,77)	0,423
Vacunación incompleta	-0,36 (-1,66 a 0,94)	0,584
Atopia	0,96 (-0,31 a 2,22)	0,137
Hacinamiento	1,34 (-0,04 a 2,72)	0,057
Tabaquismo	-0,42 (-1,70 a 0,86)	0,515
VSR	1,11 (-0,18 a 2,39)	0,091
<i>Días de internación**</i>		
LME	-1,49 (-2,78 a -0,20)	0,024
Edad	-0,25 (-0,65 a 0,16)	0,234
Género Femenino	-0,74 (-2,01 a 0,53)	0,248
Vacunación incompleta	0,25 (-1,03 a 1,53)	0,694
Atopia	0,76 (-0,48 a 2,01)	0,227
Hacinamiento	2,15 (0,79 a 3,51)	0,002
Tabaquismo	-0,38 (-1,65 a 0,88)	0,546
VSR	1,16 (-0,10 a 2,43)	0,071

*R cuadrado: 0,19, **R cuadrado: 0,24. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna. VSR: Virus Sincial Respiratorio.

Tabla 4. Días de Oxigenoterapia e Internación según Género y Tipo de Alimentación

	Días de oxigenoterapia	Días de internación
Mujeres con LME (n = 23)	5,0 (2,3)	6,9 (2,4)
Mujeres con SuLM (n = 7)	5,4 (1,8)	6,7 (1,7)
Hombres con LME (n = 31)	5,1 (2,5)	7,1 (2,5)
Hombres con SuLM (n = 22)	7,0 (3,9)	9,0 (3,9)

Se describen media y desvío estándar. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna.

oxigenoterapia e internación. Para días de oxigenoterapia fue significativo únicamente el efecto del tipo de alimentación (LME; $p = 0,019$), mientras que para días de internación fue significativo el efecto del tipo de alimentación (LME; $p = 0,024$) y el hacinamiento ($p = 0,002$) (tabla 3).

Por último, mediante ANOVA de 2 factores se evaluó la interacción del efecto que el tipo de alimentación y el género podría tener sobre los días de oxigenoterapia y los días de internación. La interacción entre tipo de alimentación y género no fue estadísticamente significativa sobre los días de oxigenoterapia ($F 0,91$; $p 0,344$) ni sobre los días de internación ($F 1,85$; $p 0,177$). En la tabla 4 se describen días de oxigenoterapia e internación según género y tipo de alimentación.

Discusión

En este estudio, los niños hospitalizados por bronquiolitis alimentados en forma exclusiva con leche materna requirieron menos días de hospitalización y menos días de oxigenoterapia que los alimentados exclusivamente con SuLM. Estos resultados coinciden con los presentados en otros trabajos publicados anteriormente. En un estudio prospectivo, Dornelles y col.⁹, evaluaron la relación entre la duración de la lactancia materna exclusiva y los días de hospitalización y oxigenoterapia en lactantes de 0 a 6 meses con diagnóstico de bronquiolitis. En dicho estudio, la duración de la lactancia materna exclusiva estuvo inversamente relacionada con la duración de la hospitalización y días de oxigenoterapia. Específicamente, por cada mes de lactancia materna exclusiva, observaron una reducción de 11 hrs en el requerimiento de oxígeno en pacientes internados. Otro estudio prospectivo observacional realizado en India exploró la relación entre la alimentación con LME y días de hospitalización por bronquiolitis con resultados similares. Los

niños alimentados con LME permanecieron menos de siete días internados, mientras que los alimentados de manera mixta o solo con sucedáneos requirieron hospitalización por más de 7 días¹⁰. A diferencia de estos estudios, Vereen y col. no encontraron diferencia en el tiempo de hospitalización de pacientes con bronquiolitis según su forma de alimentación¹¹. Sin embargo, en ese trabajo fueron comparados los pacientes que alguna vez se alimentaron con leche materna vs. aquellos que nunca lo hicieron, y esta diferencia en la definición de la exposición, con respecto a la utilizada en nuestro estudio, podría explicar la diferencia en los resultados. Los estudios sobre el efecto de la leche materna en patología respiratoria disponibles en la literatura tiene definiciones de la exposición variadas, lo que hace difícil la comparación directa entre estudios¹².

Si bien el promedio de días de hospitalización en nuestra serie (7,5 d) se encuentra por encima de lo habitualmente referido en otros centros, particularmente del hemisferio norte¹¹, es consecuente con lo observado en nuestro medio en otras oportunidades¹³ y es resultado, muy probablemente, de muchos y complejos factores incluyendo características socioeconómicas de los pacientes y cultura institucional cuyo análisis escapa el objetivo de este estudio.

El efecto de la leche materna no está limitado a la evolución durante la hospitalización. Los lactantes alimentados con leche materna tienen menor incidencia de infecciones respiratorias, menor duración de los episodios¹⁴ y menor tasa de hospitalización por tal motivo¹⁵. En un metanálisis que abarca 9 estudios realizados en países industrializados, se estima que con 26 mujeres que alimenten a sus hijos con LME, se evitaría al menos una hospitalización por patología respiratoria baja, ya que la LME en los primeros 4 meses de vida disminuye en un tercio el riesgo de hospitalización por causa respiratoria⁶.

Son varias las bases fisiológicas que podrían explicar los efectos de la leche materna observados en este estudio. En primer término, la leche materna tiene efecto sobre la fisiología respiratoria. Los lactantes alimentados con leche materna tienen mejor desarrollo pulmonar resultando en una mayor capacidad vital forzada¹⁶. En un estudio realizado en niños hospitalizados por bronquiolitis, la duración de la alimentación con leche materna tuvo una relación inversa con el desarrollo de un patrón respiratorio obstructivo¹⁷.

En segundo término, la leche materna condiciona el desarrollo del microbioma nasofaríngeo. Biesbroek et al. hallaron que la alimentación con leche materna durante el primer mes de vida se asocia con un perfil de microbiota nasofaríngea específico a los 1,5 meses de edad, más estable, y con una menor incidencia de

infecciones respiratorias durante los dos primeros años de vida¹⁸.

En tercer término, la alimentación con leche materna tiene amplios efectos sobre la inmunidad. Una variedad de moléculas presentes en la leche materna proveen inmunidad pasiva frente a infecciones respiratorias como IgA¹⁹, IgG²⁰ y lactoferrina²¹. Por otra parte, los inmunomoduladores presentes en la leche materna favorecen una respuesta inmune de tipo Th1²².

Es importante destacar que la composición de la leche materna es variable. La leche de madres de niños infectados por VSR tiene mayor recuento celular y un perfil de citoquinas específico²³. Este hecho resalta la comunicación existente entre madres y lactantes a través de la leche materna. En este mismo sentido, la leche materna podría tener un efecto epigenético que explicaría la protección frente a enfermedades transmisibles y no-transmisibles en la infancia y la adultez²⁴.

Por otra parte, la función protectora y preventiva de la leche materna está presente en otras enfermedades infecciosas no respiratorias. En el caso de la diarrea, los niños alimentados con leche materna tuvieron menor incidencia de diarrea, menor tasa de hospitalización y mortalidad²⁵. En pacientes con bronconeumonía, meningitis o sepsis se observaron resultados similares¹⁰.

Como fortalezas de nuestro estudio destacamos el diseño elegido con captura prospectiva de datos que permitió evitar los sesgos propios de los estudios retrospectivos y conformar grupos de estudio con similar distribución de las variables potencialmente confundidoras. Para evitar un sesgo de selección, los criterios de hospitalización, la valoración de requerimiento de oxígeno, y el egreso hospitalario fueron decisión del equipo tratante, conforme a las normas de la institución, sin influencia de los investigadores. Por último, la principal fortaleza de este estudio radica en la conformación de los grupos de estudio. Al comparar la evolución de los niños que se alimentan exclusivamente con leche materna en relación a aquellos que se alimentan exclusivamente con sucedáneos de la leche materna, se evitó la imprecisión del efecto heterogéneo que la leche materna podría tener en la alimentación mixta.

La limitación principal de este estudio es el tamaño muestral. Nuestra muestra fue suficiente para cumplir con el objetivo principal. Sin embargo, una muestra de mayor magnitud tal vez podría haber permitido evidenciar significación en las diferencias observadas entre varones y mujeres en relación a días de hospitalización y oxigenoterapia, como ya ha sido postulado⁷. Lamentablemente, el desarrollo de la pandemia por COVID-19 impidió continuar con el estudio, ante la ausencia de hospitalizaciones por bronquiolitis en el invierno siguiente²⁶.

Conclusión

Los pacientes que recibieron leche materna exclusiva requirieron menos días de oxígeno y menos días de hospitalización que aquellos que se alimentaron solo con sucedáneos de la leche materna.

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

- Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):373-4.
- Henderson F, Clyde W Jr, Collier A, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr*. 1979;95(2):183-90.
- Hall C, Weinberg G, Iwane M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
- Wright A, Bauer M, Naylor A, et al. Increasing breastfeeding rates to reduce infant illness at the community level. *Pediatrics*. 1998;101(5):837-44.
- Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics*. 2010;126:e18-25.
- Galton Bachrach V, Schwarz E, Bachrach L. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:237-43.
- Libster R, Bugna Hortonedá J, Laham F, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(2):131-4.
- OMS/UNICEF/USAID. Indicadores para evaluar las prácticas de alimentación del lactante y del niño pequeño. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
- Dornelles C, Piva J, Marostica P. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(3):336-43
- Kaur A, Singh K, Pannu M, et al. The Effect of Exclusive Breastfeeding on Hospital Stay and Morbidity due to Various Diseases in Infants under 6 Months of Age: A Prospective Observational Study. *Int J Pediatr*. 2016;2016:7647054.
- Vereen S, Gebretsadik T, Hartert TV, et al. Association between breast-feeding and severity of acute viral respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):986-8.
- Sorce LR, Curley MAQ, Kleinpell R, et al. Mother's Own Milk Feeding and Severity of Respiratory Illness in Acutely Ill Children: An Integrative Review. *J Pediatr Nurs*. 2020;50:5-13.
- Monteverde E, Fernández A, Ferrero F, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(5):286-93.
- Cushing A, Samet J, Lambert W, et al. Breastfeeding reduces risk of respiratory illness in infants. *Am J Epidemiol*. 1998;147(9):863-70.
- Ajetunmobi O, Whyte B, Chalmers J, et al. and Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is Associated with Reduced Childhood Hospitalization: Evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr*. 2015;166(3): 620-5.e4.
- Soto-Ramírez N, Alexander M, Karmaus W, et al. Breastfeeding is associated with increased lung function at 18 years of age: a cohort study. *Eur Respir J*. 2012;39(4):985-91.
- Perikleous E, Fouzas S, Karageorgiou A, et al. Association of breastfeeding with tidal breathing analysis in infants with bronchiolitis. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(6):168-76.
- Biesbroek G, Tsvitsvadze E, Sanders EA, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1283-92.
- Tsutsumi H, Honjo T, Nagai K, et al. Immunoglobulin A antibody response to respiratory syncytial virus structural proteins in colostrum and milk. *J Clin Microbiol*. 1989;27(9):1949-51.
- Li C, Liu Y, Jiang Y, et al. Immunomodulatory constituents of human breast milk and immunity from bronchiolitis. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):8.
- Grover M, Giouzeppos O, Schnagl RD, et al. Effect of human milk prostaglandins and lactoferrin on respiratory syncytial virus and rotavirus. *Acta Paediatr*. 1997;86(3):315-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08896.x. PMID: 9099323.
- Dixon DL. The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting Against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness. *Children (Basel)*. 2015;2(3):289-304.
- Bryan DL, Hart PH, Forsyth KD, et al. Immunomodulatory constituents of human milk change in response to infant bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):495-502.
- Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 2014;6(4):1711-24. doi: 10.3390/nu6041711. PMID: 24763114; PMCID: PMC4011062.
- Horta B, Victora C, World Health Organization. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. *World Health Organization* 2013.
- Ferrero F, Ossorio M. Is there a place for bronchiolitis in the COVID-19 era? Lack of hospitalizations due to common respiratory viruses during the 2020 winter. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(7):2372-3.

Lesiones anogenitales por Virus Papiloma Humano. Estudio de prevalencia en niños, niñas y adolescentes no vacunados

Anogenital lesions produced by Human Papillomavirus. Prevalence study in children and adolescent not vaccinated

Patricia Romero F.^a, Eugenio Ramírez V.^b, Mónica Muñoz O.^a, Paula Muñoz M.^c, Carolina González L.^a, Carolina Orellana C.^d, Carolina Pastene S.^a, Montserrat Balanda A.^b, Nicolás Vergara V.^b, Alvaro Reyes P.^e

^aUnidad de Ginecología Pediátrica y Adolescente, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bSección Virus Oncogénicos, Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago, Chile.

^cUnidad de Dermatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^dPrograma de Formación Ginecología Pediátrica y Adolescente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^eExercise and Rehabilitation Sciences Laboratory, School of Physical Therapy. Faculty of Rehabilitation Sciences, Universidad Andres Bello. Santiago, Chile.

Recibido: 27 denoviembre de 2020; Aceptado: 12 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La infección por virus papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual en adultos. En Chile, la prevalencia en niños, niñas y adolescentes (NNA) es desconocida.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La prevalencia de infección por VPH en NNA no vacunados es de 30%. En adolescentes, se asocia a contacto sexual y VPH de alto riesgo. La inspección visual de lesiones genitales y perianales no permite precisar etiología, por lo que es necesario realizar test de PCR para VPH.

Resumen

La prevalencia de infección por virus Papiloma Humano (VPH) es desconocida en niños, niñas y adolescentes (NNA) chilenos. En 2014 se incorporó en Chile la vacuna VPH al Programa Nacional de Inmunizaciones en niñas y en varones el 2019. **Objetivo:** Determinar la prevalencia, genotipos y características de la infección por VPH en NNA con lesiones anogenitales no vacunados contra VPH. **Pacientes y Método:** Se estudiaron NNA con lesiones anogenitales que consultaron en el Hospital Calvo Mackenna entre 2013 y 2017. Se registró motivo de consulta, edad, sexo, antecedentes de familiar portador de lesiones por VPH, antecedente de vulneración sexual, y actividad sexual consentida. Se detectó VPH por PCR y tipificación mediante hibridación reversa en línea del gen L1. Las muestras se analizaron en la Sección de Virus Oncogénicos del Instituto de Salud Pública. **Resultados:** Se estudiaron 110 pacientes; 44.5% niños/as. Se detectó VPH en 34 (30,9% [IC95% 22,4- 40,4]); 22 (44,9%)

Palabras clave:

Verrugas;
Anogenital;
Niños;
Adolescentes;
Virus Papiloma Humano

niños/as y 12 (19,7%) adolescentes. Once (91,7%) adolescentes tenían antecedente de contacto sexual ($p < 0,005$); 4 (18,2%) niños/as develaron vulneración sexual. 25% de las lesiones genitales y 50% de las perianales eran VPH (+) ($p 0,015$). Los genotipos más frecuentes fueron 59, 58, 16, 18, 6 y 11. En niños/as se detectó sólo genotipos de bajo riesgo. En 91,7% de las adolescentes VPH (+) se detectaron genotipos de alto riesgo. **Conclusión:** La prevalencia de infección por VPH fue 30%. En adolescentes la infección estuvo relacionada a contacto sexual y a VPH de alto riesgo. En niños/as se asoció a genotipos de bajo riesgo. Las lesiones perianales se asociaron con mayor frecuencia que las genitales a infección por VPH. La inspección visual no permite precisar la etiología de las lesiones genitales, por lo que es necesario realizar test de PCR para virus papiloma humano.

Abstract

In Chilean children and adolescents, human papillomavirus (HPV) infection prevalence is unknown. In 2014, the HPV vaccine was incorporated into the National Immunization Program for girls, and since 2019 for boys. **Objective:** To determine the prevalence, genotypes, and characteristics of HPV infection in children and adolescents with anogenital lesions not vaccinated against HPV. **Patients and Method:** Children and adolescents with anogenital lesions who consulted at the Luis Calvo Mackenna Children's Hospital between 2013 and 2017 were studied. The reason for consultation, age, sex, family history of HPV lesions, history of sexual abuse, and consensual sexual activity were recorded. HPV was detected by PCR and typification by reverse hybridization of the L1 gene. The samples were analyzed in the Oncogenic Virus Section of the Institute of Public Health. **Results:** 110 patients were studied; 44.5% were children. HPV was detected in 34 cases (30.9% [CI95% 22.4- 40.4]), 22 (44.9%) were children and 12 (19.7%) adolescents. Eleven (91.7%) adolescents had a history of sexual contact ($p < 0.005$); 4 (18.2%) children disclosed sexual abuse. HPV was found in 25% of patients with genital lesions and 50% with perianal lesions ($p < 0.015$). The most frequent genotypes were 59, 58, 16, 18, 6, and 11. Only low-risk genotypes were detected in children and high-risk genotypes were detected in 11/12 (91.7%) of HPV (+) adolescents. **Conclusion:** The prevalence of HPV infection was 30%. In adolescents, the infection was related to sexual contact and high-risk HPV. In children, it was associated with low-risk genotypes. Perianal lesions are more frequently associated with HPV infection than genital lesions in children and adolescents. The visual inspection does not allow to specify the etiology of the genital lesions, so it is necessary to perform a PCR test for HPV.

Keywords:

Warts;
Anogenital;
Children;
Adolescents;
Human Papilloma
Virus

Introducción

El Virus Papiloma Humano (VPH) es la causa de infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo¹. La prevalencia de la infección por VPH en mujeres adolescentes entre 14-19 años es 35%², y en adolescentes sexualmente activas puede alcanzar hasta un 82%³. En Chile el condiloma acuminado representa el 30,9% de las ITS, y la prevalencia más alta (41,7%) se encuentra en personas menores de 25 años⁴.

Se han identificado cerca de 220 genotipos de VPH, y de acuerdo con su potencial carcinogénico se clasifican en genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico⁵. El 75 a 90% de las personas inmunocompetentes con verrugas anogenitales externas se infecta por los VPH de bajo riesgo 6 y 11⁶. Los VPH de alto riesgo 16 y 18 también son comunes en la infección del tracto genital, siendo responsables de dos tercios de los cánceres cervicales y vulvares en la mujer, y de pene y ano en el hombre. Un estudio multicéntrico de prevalencia de VPH en Chile, realizado en el año 2007, en adultos

consultantes en Centros de ITS, reveló una prevalencia de 32,6% para los genotipos 6 y 16, y de 20,3% para el VPH-11⁴.

La edad promedio de presentación de condilomas anogenitales en niños es de 2,8 a 5,6 años⁶. En las niñas se ubican en la vulva, región perianal, periuretral, himen y vagina; y en los varones principalmente en la región perianal. Los genotipos más comunes son VPH-6 y VPH-11⁶. En la edad pediátrica el contagio con VPH se considera que puede ser periconcepcional, por transmisión vertical madre hijo, por inoculación del cuidador (persona que muda o baña al niño), por autoinoculación o por abuso sexual⁷. Las infecciones por VPH en niños y adolescentes pueden ser difíciles de diagnosticar clínicamente, ya que se pueden presentar como pápulas inespecíficas, micropápulas de la mucosa genital o pápulas verrucosas, lo que hace necesario el estudio molecular para documentar VPH^{7,8}.

En el 2006 la vacuna tetravalente para VPH 6, 11, 16 y 18 fue licenciada por la Food and Drug Administration (FDA), y en el segundo semestre del año 2014

se incluyó en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de nuestro país, indicándose dos dosis en niñas de 9 y 10 años de edad. El 2019 se incorporó a niños en el plan de vacunación⁹. La efectividad de la vacuna en reducir la detección de los VPH 16 y 18 en muestras de cuello uterino, y prevención de condilomas genitales causados por VPH-6 y 11 ha sido demostrada en estudios realizados en Australia¹⁰. Aún no existen en Chile datos sobre el impacto de la vacunación.

En nuestro país se desconoce la prevalencia y la distribución de genotipos de VPH en niños/as y adolescentes. El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia, genotipos y características de la infección por VPH en niños y adolescentes con lesiones anogenitales, no vacunados para VPH, consultantes a ginecología infantil y dermatología en un hospital pediátrico.

Pacientes y Método

Estudio transversal desde abril de 2013 hasta agosto 2017 que incluyó a 132 niñas, niños y adolescentes que consultaron a ginecología infantil y/o dermatología del Hospital Luis Calvo Mackenna. Criterios de inclusión: Hallazgo al examen físico de lesiones anogenitales cutáneas o de mucosas sugerentes de infección por VPH del tipo: pápulas inespecíficas, micropápulas, pápulas verrucosas, lesiones exofíticas tipo coliflor de la mucosa genital; en mujeres ubicadas en vulva, vagina o cérvix (masa condilomatosa), y en varones ubicadas en pene, surco balano prepucial o escroto. También se consideraron lesiones en ano y zona perianal en ambos sexos. Criterio de exclusión: Haber recibido la vacuna para el virus papiloma humano.

Se registraron los antecedentes de cada paciente en una ficha especialmente diseñada, consignando: Motivo de consulta, edad, sexo, antecedentes de familiar portador de lesiones por VPH, antecedente de vulneración sexual en niños y adolescentes, y actividad sexual consentida en adolescentes. El antecedente de vulneración sexual corresponde a información obtenida por los organismos colaboradores de los Tribunales de Familia o por profesionales del Comité Protege del hospital, que realiza evaluación biopsicosocial de pacientes sospechosos de vulneración en la esfera de la sexualidad.

El examen físico consistió en un examen cutáneo general, evaluación de desarrollo puberal, examen anogenital, ubicación y aspecto de las lesiones a estudiar.

Los pacientes se clasificaron en niños y adolescentes.

Toma de muestra

Una ginecóloga pediatra realizó el examen genital de niñas y tomó muestra con tórula de cada una de las lesiones sospechosas de infección por VPH. Una der-

matóloga tomó muestras de lesiones anales en niñas o niños, y genitales en niños.

La muestra fue obtenida frotando la lesión con una tórula, la cual fue introducida en un tubo estéril y sumergida en el medio de transporte MTV (Solución salina balanceada de Hank pH 7,2 con seroalbúmina de bovino al 7,5%). Este medio se utiliza como conservante de transporte y medio antibacteriano para muestras ginecológicas. La muestra se conservó entre 4-25 °C y se envió al laboratorio de la Sección Virus Oncogénicos, del Sub Departamento de Enfermedades Virales, del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile para el estudio molecular.

Estudio molecular

Se realizó detección de VPH mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) usando el sistema de partidores PGMY09/11¹¹. Mediante esta técnica se amplifican los tipos de HPV que afectan la mucosa, produciendo un amplicón de 450 pb del gen L1 de VPH. Para confirmar que el ADN fue extraído en cantidades suficientes y descartar la presencia de inhibidores de la amplificación, se incluyó partidores para una célula diana, antígenos de histocompatibilidad de leucocitos (HLA), produciendo un amplicón de 230 pb. Los amplicones se detectaron mediante una electroforesis en gel de agarosa con tinción GelRed y transiluminación UV, guardando los resultados mediante fotografía digitalizada. Las muestras con una banda amplificada de VPH se consideraron adecuadas y fueron tipificadas mediante una hibridación reversa en línea (RLB).

Las muestras sin bandas para VPH y HLA no pudieron ser interpretadas y se consideraron inválidas o insuficientes.

Reacciones de PCR

La PCR se realizó con 5 µl de ADN en una reacción de 50 µl que contenía 1,25 U de AmpliTaq Gold, 1X buffer de PCR II, 0,2 mM dNTPs, 80 nM de cada partidor PGMY09 y HMB01, 80 nM de cada partidor biotinilado PGMY11, 20 - 40 nM de cada partidor HLAAdQ y 3,0-1,5 mM MgCl₂. El programa de amplificación consistió en: una etapa inicial de 9 min a 95° C, 45 ciclos (30 seg. a 95°C, 90 seg. a 55°C y 120 seg a 72°C), y una etapa final 5 mn a 95°C.

Posterior a la PCR se realizó una electroforesis de las muestras en gels de agarosa al 2% en buffer 1X TBE, cargando 10 µl de cada muestra. Adicionalmente se cargaron 3-5 µl de los marcadores de peso molecular para verificar el tamaño de los amplicones producidos mediante la técnica de PCR.

Tipificación del HPV mediante hibridación reversa en línea (RLB)

Los amplicones de VPH, de las muestras positivas en PCR, fueron posteriormente denaturados tér-

micamente en solución con bajo contenido de sales. En estas condiciones, los amplicones biotinilados de VPH se hibridaron con sondas específicas para diferentes genotipos de VPH, las cuales estaban unidas covalentemente a una membrana de nylon. Después del lavado, los híbridos amplicón biotinilados-sonda fueron revelados por quimioluminiscencia en una película autoradiográfica. Este método constituye una técnica de referencia respaldada por la Red de Laboratorios de VPH de la Organización Mundial de la Salud (HPV LabNet-WHO)¹². Mediante este método se pueden tipificar simultáneamente los siguientes 32 genotipos de HPV de alto y bajo riesgo más prevalentes en el mundo: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 73, 82, 83 y 84.

Definiciones

Niños: Desarrollo puberal Grado I. de Tanner.

Adolescentes: Desarrollo Puberal Grados II a V de Tanner.

Familiar Portador de VPH: Persona que convive con el paciente que tenía antecedente de lesiones cutáneas o genitales por VPH.

Vulneración sexual: Incluye diferentes formas de agresión sexual tales como: abuso sexual, violación, explotación sexual, exposición a pornografía, cyber acoso.

Explotación sexual: Forma de vulneración sexual que consiste en que un adulto involucra a niños, niñas o adolescentes en actividades sexuales a cambio de remuneración económica.

Muestra Invalida: Muestra sin bandas para VPH o antígenos de histocompatibilidad de leucocitos (HLA)

VPH positivo (VPH(+)): Paciente en que se detecta VPH en la lesión estudiada.

VPH negativo (VPH(-)): Paciente en que no se detecta VPH en la lesión estudiada.

Análisis Estadístico

Los datos se presentan como promedio, mediana, rango intercuartil (IQR), desviación estándar y proporciones. Para comparar las frecuencias entre grupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado y el *test* de diferencia de proporciones. Se consideró un resultado significativo para un valor $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el software STATA.

Ética

El proyecto fue aprobado para su ejecución por el Comité de Ética Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores, y asentimiento a pacientes mayores de 12 años de edad.

Resultados

Se estudió a 132 pacientes, se eliminaron 22 casos; 12 cuya muestra resultó inválida, 9 que no reunían los criterios de inclusión y uno que no tenía consentimiento. Se obtuvo resultados válidos de PCR para VPH en 110 pacientes que presentaban lesiones anogenitales al examen físico. Cuarenta y nueve (44,5%) niños y 61 (55,5%) adolescentes.

Se detectó infección por VPH en 34/110 (30,9% [IC95% 22,4- 40,4]) pacientes; en 22/49 (44,9%) de los niños y 12/61 (19,7%) de los adolescentes. La mediana e IQR de edad de los niños VPH (+) fue 3,8 (2,75), versus 6,8 (5,5) años para los VPH negativos ($p = 0,04$); mientras, que en adolescentes VPH (+) fue 14,4 (1,8) versus 13,1(3,3) años para los VPH (-) ($p 0,18$).

El antecedente de familiar portador de lesiones por virus papiloma se obtuvo en 10/22 (45,5%) niños VPH (+) y en 8/27 (29,6%) de los casos VPH (-) ($p 0,253$). El antecedente de vulneración sexual se obtuvo en 4/22 (18,2%) casos VPH (+) y en 2/27 (7,4%) casos VPH(-) ($p 0,252$).

En los adolescentes se obtuvo antecedente de vulneración sexual en 8/12 (66,7%) casos VPH(+) versus 5/49 (10,2%) casos VPH (-) ($p < 0,005$); y el de actividad sexual consentida en 3/12 (25%) casos VPH(+) versus 1/49 (2%) de los VPH (-) ($p < 0,005$) (tabla 1).

En total se observaron lesiones genitales VPH (+) y VPH (-) en 72,7% (80/110) de los pacientes y de ano VPH (+) y VPH (-) en 29,1% (32/110) de los pacientes. Del total de lesiones genitales ($n = 80$), el 25% (20/80) resultaron VPH (+), mientras que del total de lesiones anales ($n = 32$), el 50% (16/32) fueron VPH (+), ($p 0,015$) (tabla 2). Dos pacientes tuvieron lesiones genitales y de ano. Al comparar la proporción de lesiones VPH positivas y negativas según tipo de lesión y ubicación, en pápulas inespecíficas genitales se detectó un porcentaje mayor de lesiones VPH negativas (60,5%) en comparación al porcentaje de lesiones VPH positivas (29,41%). No se detectaron diferencias en lesiones genitales del tipo micropápulas de la mucosa. En cuanto a las lesiones genitales de tipo verrucoso resultaron VPH positivas el 44,12% versus el 17,1% de lesiones VPH negativas ($p: 0,002$). En la región ano-perianal, las lesiones verrucosas fueron VPH positivas en una proporción de 50,0% en comparación a las lesiones VPH negativas 18,75% ($p < 0,062$). No hubo información para comparar lesiones del tipo micropápulas cutáneas y masas condilomatosas de zona perianal (tabla 2).

Se detectaron 19 genotipos de VPH. Los más frecuentes fueron VPH-59, 58, 16, 18, 6 y 11. En niños sólo se encontraron genotipos de bajo riesgo oncogé-

Tabla 1. Características de pacientes con lesiones anogenitales infectados vs no infectados por Virus papiloma humano

Detección VPH	VPH (+) * N (%)	VPH (-) ** N(%)	Total N (%)	P
Niños	22 (44,9)	27 (55,1)	49 (44,5)	0,004
Adolescentes	12 (19,7)	49 (80,3)	61 (55,5)	
Total	34 (30,9)	76 (69,1)	110 (100)	
Edad (años)	Años mediana (RI)	Años mediana (RI)		
Niños	3,8 (2,75)	6,8 (5,5)		0,042
Adolescentes	14,4 (1,8)	13,1 (3,3)		0,183
Familiar Portador VPH	Casos n (%)	Casos n (%)		
Niños	10/22 (45,5)	8/27 (29,6)	18/49 (36,7)	0,253
Adolescentes	4 /12 (33,3)	8/49(16,3)	12/61 (19,7)	0,184
Contacto Sexual				
Niños				
Vulneración sexual	4 /22(18,2)	2/27 (7,4)	6/49 (12,2)	0,252
Adolescentes				
Vulneración Sexual	8/12 (66,7)	5/49 (10,2)	13(21,3)	0,000
Actividad sexual	3/12 (25,0)	1/49 (2,0)	4 (6,7)	0,004

*VPH (+) Detección de Virus papiloma. VPH (-) ** No se detecta Virus papiloma. **RI: Rango intercuartil.

Tabla 2. Tipo de lesiones anogenitales según ubicación en niños y adolescentes y detección de infección por virus papiloma humano

Tipo de Lesiones	Total lesiones			Desglose según Ubicación			
	Todas las ubicaciones n = 110*			Genital n = 80		Anoperianal = 32	
	*VPH (+) n (%)	VPH (-) n (%)	p	*VPH (+) n (%)	VPH (-) n (%)	*VPH (+) n (%)	VPH (-) n (%)
Pápulas inespecíficas	10 (29,41)	46 (60,5)	0,002*	6 (30,0)	37 (61,7)	4 (25,0)	9 (56,3)
Micropápulas de la mucosa	5 (14,70)	13 (17,1)	0,753	5 (25,0)	13 (21,7)	0	0
Verrucosas	15 (44,12)	13 (17,1)	0,002*	7 (35,0)	10 (16,7)	8 (50,0)	3 (18,75)
Micropápulas cutáneas	3 (8,82)	1 (1,3)	0,052	1 (5)	0	2 (12,5)	1 (6,3)
Masa condilomatosa	3 (8,82)	1 (1,3)	0,052	1 (5)	0	2 (12,5)	1 (6,3)
Fisura	0	2 (2,6)	-	0	0	0	2 (12,5)
Total	#34	76		#20	60	#16	16

Total de pacientes con lesiones VPH (+): 34 Total pacientes con lesiones VPH (-) 76. Total pacientes con lesiones genitales: 80 Total pacientes con lesiones de ano: 32. *VPH (+) Se detecta virus papiloma. #2 pacientes presentan lesiones genitales y de ano

nico (figura 1). Doce adolescentes fueron VPH (+). Una tuvo infección única por genotipo bajo riesgo (VPH -6); 5 tuvieron infección única por VPH alto riesgo; 3 infección múltiple de alto y bajo riesgo y 3 infección múltiple por genotipos de alto riesgo oncogénico. El 91,7% de las adolescentes infectadas tuvo VPH de alto riesgo (tabla 3).

Siete pacientes estaban infectados por múltiples genotipos: una niña y 6 adolescentes portadoras de VPH de alto y bajo riesgo, de los cuales 4 fueron víctimas de vulneración sexual, y una paciente estaba inmunosuprimida post trasplante de hígado y riñón (tabla 4).

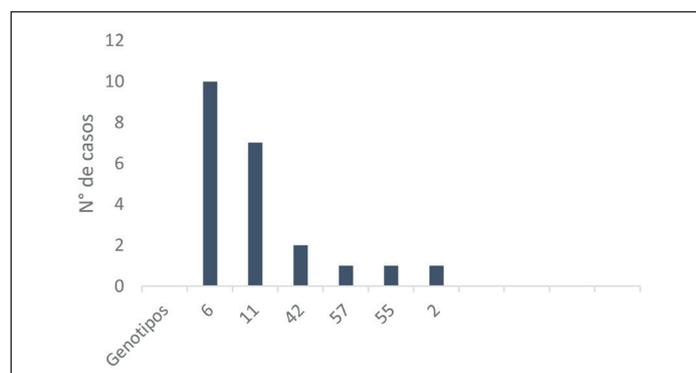


Figura 1. Frecuencia de genotipos de Virus Papiloma de bajo riesgo detectados en niños.

Discusión

La prevalencia de infección por VPH en niños y adolescentes no vacunados, que presentaban lesiones anogenitales al examen físico durante la consulta en Ginecología o Dermatología del Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna fue de 30,9%. De estos, 44,9% correspondió a niños y 19,7% a adolescentes. En niños sólo se detectaron genotipos de VPH de bajo riesgo oncogénico, mientras que los genotipos de alto riesgo se encontraron sólo en adolescentes.

El porcentaje de niños con lesiones anogenitales infectados por VPH encontrado en nuestro estudio es muy similar a lo publicado,⁶ sin embargo, no ocurre lo mismo en adolescentes¹³, lo que podría atribuirse a que la población estudiada son consultantes a un hospital pediátrico. La edad de los niños VPH positivo fue inferior a la encontrada en el grupo VPH negativo, lo que según algunos autores está relacionado con transmisión vertical durante el parto o contagio por parte de las personas que realizan el aseo anogenital de los menores⁷. Alrededor del 50% de los niños portadores de

lesiones infectadas por VPH tenía antecedente de algún familiar portador de VPH, sin lograr establecerse una diferencia estadísticamente significativa en relación a este aspecto con aquellos niños con lesiones VPH negativas. Determinar la vía de transmisión de VPH en pacientes pediátricos es un reto para quienes lo enfrentan, y a pesar de que existen varias vías de contagio, es importante definir si la infección ocurrió por contacto sexual⁸. En este estudio, se logró evaluar por organismos colaboradores de los Tribunales de Familia y del Comité Protege del hospital sólo a 11 niños infectados por VPH, obteniendo en cuatro de ellos el antecedente de vulneración sexual, en tanto dos niños con antecedente anamnético de vulneración sexual tuvieron lesiones anogenitales VPH (-). Aunque son escasos los niños VPH positivos en que se obtuvo antecedente de vulneración sexual, esto tiene un gran impacto en la vida de cada niño, porque permite interrumpir el daño neurobiológico que provoca este tipo de maltrato.

La prevalencia de VPH en adolescentes fue menor que en otros estudios⁴; ésta se concentró en los que habían tenido contacto sexual, ya sea por vulneración sexual o actividad sexual consentida, lo que está acorde con lo publicado en cuanto a la relación entre infección por VPH e inicio de actividad sexual¹⁴. En niños sólo se detectó VPH de bajo riesgo oncogénico, siendo los más frecuentes VPH- 6 y 11, a diferencia de otros estudios que han reportado VPH de alto riesgo^{15,16}. Los genotipos de alto riesgo se encontraron sólo en el grupo de adolescentes con actividad sexual, siendo los genotipos 59, 58, 16 y 18 los más frecuentes. Esto coincide con lo encontrado en la vigilancia de cáncer de cuello uterino en Chile¹⁷.

Las lesiones perianales se asociaron con mayor frecuencia que las lesiones genitales a infección por VPH en niños y adolescentes. La inspección visual de las le-

Tabla 3. Genotipos de virus papiloma humano de bajo y alto riesgo oncogénico en adolescentes

Virus Papiloma		
Genotipos de bajo riesgo	Genotipos de alto riesgo	n de casos
6		1
	57;59;18;16	5
6;11;42;53;84	16;34;51; 52;58;69;73	3
	16;18;31;39;51;58;59	3
Total		12

Tabla 4. Características clínicas de pacientes infectadas con múltiples genotipos de Virus Papiloma Humano

Caso	Edad (años)	Genotipos	Antecedentes	Tipo de lesiones
1	3	6, 42	Madre VIH positiva. Portadora de verrugas genitales.	Múltiples pápulas verrucosas perianales
2	14	56, 58, 59	Víctima de explotación sexual	Pápulas verrucosas periné
3	14	42, 51, 68	Antecedente vulneración sexual. Conductas de riesgo	Pápulas verrucosas en labios menores e introito
4	13	51, 58, 59	Víctima de explotación sexual	Micropápulas de la mucosa en labios menores y cuello
5	16	6, 11, 42, 51, 59	Sexualmente activa. Trasplantada hígado y riñón	Masa condilomatosa vulva
6	14	16, 18, 31, 39, 58, 59	Antecedente de Vulneración sexual. Conductas de riesgo	Micropapulas en himen
7	17	16, 34, 52, 53, 58, 59, 73, 84	Sexualmente activa	Micropapulas labios menores

siones genitales, no permitió predecir que la etiología de éstas fuera virus papiloma. La PCR es el *test* que permite precisar si las lesiones se deben a virus papiloma. Sin este examen se hubiese asumido erróneamente que lesiones de tipo pápula inespecíficas eran causadas por VPH y por otro lado habría pasado inadvertida la infección por VPH en lesiones tipo micropápulas de la mucosa genital.

Se encontró infección por varios genotipos de VPH en el 50% de los adolescentes infectados, cifra muy superior a otro estudio en estudiantes universitarias¹⁴. Esta condición se asocia a conductas sexuales de alto riesgo, como inicio de actividad sexual a edades tempranas, múltiples parejas, vulneración sexual, explotación sexual, o a inmunosupresión. Las infecciones múltiples presentan un alto riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas¹⁸.

En nuestro país es quizás muy pronto para sacar conclusiones del impacto de la vacunación con la vacuna tetravalente. Dicha vacuna no protege de la infección por los genotipos de alto riesgo VPH-51, 52 y 58 detectados en nuestro estudio, los que están presentes en la vacuna nonavalente, no incorporada aún en el PNI. Por otro lado, ninguna de las dos vacunas contiene el genotipo VPH-59, el virus de alto riesgo más frecuente en esta muestra. El estudio se inició antes de la incorporación de la vacuna VPH al PNI. Al realizar una revisión en el Registro Nacional de Inmunizaciones se encuentra que la mitad de los pacientes adolescentes incluidos en el estudio que resultaron VPH positivos y que actualmente tienen más de 18 años no han sido inmunizados. En cuanto a los niños VPH positivos, 23,5 % ha sido vacunado posterior al estudio¹⁹.

El Ministerio de Salud en el Decreto 7 sobre Reglamento Vigilancia epidemiológica de enfermedades transmisibles de 2019, incorpora a la infección por virus papiloma como de notificación centinela²⁰. Esta vigilancia no ha podido ser implementada aún por la situación epidemiológica relacionada con el COVID-19 presente estos dos últimos años.

En cuanto a la cobertura de la vacunación, el 2019 alcanzó a 89,2% en niños y 92% en niñas de 4º y 5º Básico; y en 2020 la cobertura bajó a 74,6 y 68,6%²¹, probablemente secundario al cierre de los colegios por la pandemia.

Dentro de las limitantes del estudio está la reducción del número de casos incluidos a causa de las muestras que fueron inválidas, posiblemente porque el raspado de la lesión fue insuficiente. Otra limitante es que la vía de transmisión vertical no fue posible documentarla en niños ya que muchas madres tienen infecciones de cuello uterino asintomáticas²². En relación a la transmisión de VPH por contacto sexual, por diversos motivos no fueron referidos todos los pacientes VPH (+) al Comité Protege siendo evaluados solo el

50% de ellos, este dato es posible de mejorar evaluando al 100% de los niños contagiados, lo que esperamos lograr en nuestra práctica clínica.

Consideramos valiosos los resultados de este estudio, ya que entrega una visión acerca de la infección por VPH y sus características en pacientes no vacunados para virus papiloma que asisten a un hospital pediátrico. Aunque se describe que la mayoría de los niños y adolescentes tienen la capacidad inmunológica de erradicar el virus papiloma, es interesante conocer los genotipos que están involucrados en la infección por VPH en nuestros niños y adolescentes, ya que se han reportado casos de neoplasia intraepitelial de la vulva de bajo y alto grado a edades tempranas^{15,16,23,24}. Estos resultados evidencian que adolescentes menores que han sido vulnerados sexualmente se exponen lamentablemente a contagios por múltiples genotipos de virus papilomas de alto riesgo.

Conclusión

La prevalencia de infección por VPH en niños, niñas y adolescentes no vacunados, que presentaban lesiones anogenitales al examen físico fue 30%. En adolescentes que resultaron VPH positivos se obtuvo el antecedente de actividad sexual consensuada o vulneración sexual en dos tercios de los casos. Los genotipos detectados de alto riesgo se concentraron en adolescentes y al menos tres de estos genotipos se encuentran en la vacuna nonavalente. Se observa infecciones múltiples por papilomavirus en pacientes víctimas de grave vulneración en la esfera de la sexualidad, y en inmunosuprimidas.

Es necesario realizar test de PCR para virus papiloma, ya que la inspección visual no permite precisar la etiología de las lesiones genitales.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Agradecimientos

A Dra. María Rosa Olguí por la revisión del manuscrito. A las Señoras Carolina Peredo C. Profesional Encargada del Programa Nacional de Prevención y control del VIH/SIDA e ITS y María Paz Lavín. Profesional Encargada Departamento de Coordinación y Gestión de Atención Primaria de Salud, SSMO, por la

valiosa colaboración de ambas en cuanto a recolección de información sobre Vigilancia de VPH y revisión del registro de pacientes vacunados VPH posterior al estudio respectivamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Volkow P, Rubí S, Lizano M, et al. High prevalence of oncogenic human papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*. 2001;82:27-31.
- La Cour DE, Trimble C. Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. *J Pediatric Adolescent Gynecology*. 2012;25:93-7.
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J. Adolesc Health*. 2005;37:S3-S9.
- Castro R, Fich F, Prieto M, et al. Estudio- "Genotipificación del virus papiloma en consultantes de los centros de enfermedades de transmisión sexual (CETS) con diagnóstico de condiloma acuminado". Informe final CONASIDA. División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud. Chile. Abril 2007
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010; 401(1):70-9.
- Sinclair K, Woods C, Sinal S. Venereal Warts in Children. *Pediatr Rev*. 2011;32:115-21.
- Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, et al. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics*. 2005;116(4):815-25.
- Romero P, Muñoz M, Smoje G, et al. Lesiones Atípicas Por Virus Papiloma Genital En Niñas. *Rev Chil Pediatr*. 2007;78(6):623-84
- MINSAL. Subsecretaría de Salud Pública. Decreto 5 exento dispone segunda dosis obligatoria de vacuna contra virus del papiloma humano (vph) a población que indica ministerio de salud; subsecretaría de salud pública. <https://www.bcm.cl>
- Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41):1700737.
- Gravitt PE, Peyton CI, Alessi TQ, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J. Clin Microbiol*. 2000;38(1):357-61
- World Health Organization. Human papillomavirus laboratory manual, First edition. WHO/IVB/10.12. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO IVB_10.12_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.12_eng.pdf). Accessed 14 September 2020.
- Bacopoulou F, Karakitsos P, Kottaridi Ch, et al. Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference? *J. Pediatr. Adolesc Gynecol* .2016;29:228-33.
- Winer R, Lee Shu, Hughes J, et al. Genital Human Papillomavirus infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiology*. 2003;157:218-26.
- Marsela E, Fischbeck J, Hildebrand J, et al. Coexistence of Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes in Condylomata Acuminata among Children and Adolescents. *Journal Compilation* © 2020 *Acta Dermato-Venereologica*. www.medicaljournals.se/acta
- Cao CD, Merjanian L, Pierre J, Balica A. A Discussion of High-Risk HPV in a 6-Year-Old Female Survivor of Child Sexual Abuse. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2017;2017:6014026. doi: 10.1155/2017/6014026.
- Ferreccio C. Nuevas estrategias de prevención y control del cáncer de cuello uterino en Chile. *Salud Pública Mex*. 2018;60:713-21.
- Romero P, Balanda M, Vergara N, et al. Viral clearance in a multiple infection with high – risk HPV -16 and HPV-35. *Current topics in virology*.2018;15:41-5.
- Registro Nacional de Inmunizaciones. <https://www.trendtic.cl/2021/03/registro-nacional-de-inmunizaciones->
- Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Decreto7 /Ley Chile. BCN. www.bcn.cl
- Ministerio de Salud. Chile. Información Preliminar de Coberturas Vacunación <https://vacunas.minsal.cl/coberturas-preliminares/>
- San José S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13
- Kim NR, Soyi L, Yee H. Pediatric vulvar squamous cell carcinoma in a liver transplantation recipient: a case report. *Gynecol Oncol*. 2011; 22:3:207-10.
- Lara-Torre E, Perlman S. Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Adolescents with Abnormal Pap Smear Results: A Series Report. *J Pediatr. Adolesc Gynecol*. 2004;17:45-8.

Estudios de sueño y conducta terapéutica en niños y adolescentes con alteraciones craneofaciales

Studies of sleep and therapeutic actions in children and adolescents with craniofacial anomalies

Daniel Zenteno^{a,b}, Michael Cancino-Mella^a, Gerardo Torres-Puebla^a, Gonzalo Barrientos^c, Cristian Islas^c, Jaime Tapia^a, María José Elso^d, Pablo Brockmann^e

^aUnidad de Ventilación Mecánica Prolongada, Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

^bDepartamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^cServicio de Cirugía Infantil y Ortopedia, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

^dDepartamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^eDepartamento de Cardiología y Respiratorio Pediátrico, Centro del Sueño, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 21 de diciembre de 2021; Aceptado: 4 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los trastornos respiratorios del sueño son frecuentes en pacientes pediátricos con alteraciones craneofaciales (ACF), por lo cual su diagnóstico objetivo, es fundamental para generar conductas adecuadas y mitigar repercusiones multisistémicas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este grupo de pacientes, se constata la alta prevalencia de Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHOS), de mayor severidad en Fisura Labiopalatina y Craneosinostosis. El tipo de decisión terapéutica, se asoció al diagnóstico de SAHOS y no al tipo de ACF; siendo principalmente en forma inicial, quirúrgicas y posteriores, odontológicas.

Resumen

Objetivo: Describir presencia de síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) en niños con alteraciones craneofaciales (ACF), asociar características biodemográficas y variables poligráficas, y analizar la conducta terapéutica decidida luego del estudio de sueño y la evaluación de un equipo multidisciplinario. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo. Poligrafías realizadas a pacientes entre 1 mes y 19 años con ACF. Se estableció una conducta inicial y proyectada, categorizada en asistencia ventilatoria, traqueostomía, quirúrgico, odontológico y médico. Se realizó estadística descriptiva e inferencial, evaluando asociación entre variables demográficas, poligráficas y conductas terapéuticas. **Resultados:** Se incluyeron 34 pacientes, mediana de edad 4,0 años (RIQ 0,9-6,5). El 41,2% tenía Fisuras Labiopalatinas, 35,3% Craneosinostosis y 23,5% Micrognatia. El 70,6% de las poligrafías estaban alteradas, de estas, el 26,5% se diagnosticó como SAHOS leve, 5,9% moderado y

Palabras clave:

Broncopulmonar;
Poligrafía;
Apnea;
Alteraciones Craneofaciales;
Conducta Terapéutica;
Síndrome de Apneas e Hipopneas Obstructivas del Sueño;
Fisura Labiopalatina;
Craneosinostosis;
Micrognatia

38,2% severo. Existió asociación entre saturación mínima y diagnóstico de SAHOS ($p = 0,0036$); y en la presencia de SAHOS con la conducta inicial aplicada ($p = 0,0013$). No hubo relación significativa entre los distintos tipos de ACF con la conducta terapéutica seguida inicialmente ($p = 0,6565$). Conductas iniciales y proyectadas respectivamente: Asistencia ventilatoria (11,8% y 2,9%), traqueostomía (11,8% y 0%), quirúrgico (35,2% y 26,5%), odontológico (20,6% y 53%) y tratamiento médico (20,6% y 17,6%). **Conclusiones:** El 70% de los pacientes con ACF presentó SAHOS. La mayor severidad se observó en Fisura Labiopalatina y Craneosinostosis. Las conductas terapéuticas se orientaron principalmente a tratamientos quirúrgicos iniciales y odontológicos proyectados; la decisión se asoció al diagnóstico de SAHOS y no al tipo de ACF.

Abstract

Objective: To describe the presence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children with craniofacial anomalies (CFA), associate biodemographic characteristics and polygraph variables, and analyze the therapeutic management decided after the sleep study and the evaluation by a multidisciplinary team. **Patients and Method:** Retrospective study. Polygraphs were performed on patients aged between 1 month and 19 years with CFA. An initial and projected management was established categorized into ventilatory support, tracheostomy, surgery, dental, and medical treatment. Descriptive and inferential statistics were performed, evaluating the association between demographic and polygraph variables and therapeutic management. **Results:** 34 patients were included with a median age of 4.0 years (IQR 0.9 - 6.5). Diagnosis was 41.2% cleft lip and palate, 35.3% craniosynostosis, and 23.5% micrognathia. Polygraphs were altered in 70.6% of the cases; of these, 26.5% were diagnosed as mild, 5.9% moderate, and 38.2% severe OSAS. There was an association between minimum saturation and diagnosis of OSAS ($p = 0.0036$), and in the presence of OSAS with the initial management applied ($p=0.0013$). There was no significant relationship between the different types of CFA with the initial therapeutic management ($p = 0.6565$). Initial and projected managements, respectively: Ventilatory support (11.8% and 2.9%), tracheostomy (11.8% and 0%), surgery (35.2% and 26.5%), dental (20.6% and 53%), and medical treatment (20.6% and 17.6%). **Conclusions:** 70% of the patients with CFA presented OSAS. The greatest severity was found in Cleft Lip and Palatine and Craniosynostosis. Therapeutic management was mainly oriented towards initial surgical and planned dental treatments based on the diagnosis of OSAS and not on the type of CFA.

Keywords:

Pneumology;
Polygraphy;
Apnea;
Craniofacial
Anomalies;
Therapeutic Behavior;
Obstructive Sleep
Apnea Syndrome;
Craniosynostosis;
Cleft Lip and Palate;
Micrognathism

Introducción

Las alteraciones craneofaciales (ACF) corresponden a anomalías de la anatomía craneofacial, derivada de trastornos en la formación o desarrollo de los diferentes tejidos. Son atribuibles a causas ambientales o genéticas que se generan durante la vida intrauterina y varían a medida que el individuo crece, reflejando alteraciones morfofuncionales post natales por déficit de tejidos esqueléticos, blandos o por alteraciones en la fusión de los procesos faciales¹. Nos hemos centrado en las primeras tres categorías de la clasificación de Whitaker de ACF: I) Fisuras, II) Sinostosis e III) Hipoplasias².

El síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) es el trastorno respiratorio de sueño más frecuente en niños con ACF, cuya prevalencia que puede variar según el tipo de alteración anatómica y el método empleado para su diagnóstico³.

La ACF más frecuentes son las fisuras labiopalatinas, con una incidencia de 1 en 1.000 nacidos vivos y

en Chile de 1 en 585 nacidos vivos⁴; siendo aquellas que afectan el velo del paladar las que mayor relación tienen con el SAHOS. Esta alteración de la musculatura orofaríngea afecta negativamente el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, particularmente durante el sueño, teniendo como consecuencia una mayor incidencia de SAHOS^{3,5}. Se ha reportado una prevalencia entre 14-32% de SAHOS en este grupo de pacientes, basados en cuestionarios de sueño pediátrico^{6,7}.

En el caso de las sinostosis, presentan una incidencia de 1 en 2500 nacidos vivos³. El riesgo de SAHOS se asocia con la hipoplasia medio facial y su consecuente obstrucción de la vía aérea superior, sin embargo, adicionalmente el aumento en la presión intracraneana, la afección al centro respiratorio y la mayor frecuencia de malformación de Arnold Chiari predisponen a la presencia de apneas centrales; dentro de estos encontramos los síndromes de Apert, Crouzon y Pfeiffer⁴. La prevalencia de SAHOS en este grupo se ha descrito entre el 50-87%^{8,9}.

Las hipoplasias, principalmente relacionadas con el desarrollo mandibular, tales como la micrognatia, pueden generar un marcado retrognatismo secundario, con el consecuente colapso de la vía aérea superior por retrusión de las inserciones musculares (1,3,5,10,11). Destaca principalmente la secuencia de Pierre Robin, con una incidencia de 1 en 8500 nacidos vivos. La incidencia de SAHOS en este grupo de pacientes es alta (85-100%) y los signos relativamente sutiles, que se recomienda realizar estudios de detección de trastornos respiratorios de sueño (TRS) en todos estos pacientes^{3,12}.

El SAHOS puede generar repercusiones multisistémicas, incluyendo afecciones neurocognitivas, cardiovasculares y metabólicas, impactando significativamente en la calidad de vida¹³. Los estudios objetivos de sueño, como la polisomnografía y la poligrafía, permiten generar su diagnóstico y conocer su grado, siendo también un aporte para evaluar resultados terapéuticos específicos^{14,15}. En este grupo de pacientes, el enfrentamiento del SAHOS constituye un desafío para los equipos de salud, siendo idealmente manejados por equipos multidisciplinarios³.

Existen diversos tratamientos aplicados a población pediátrica con diagnóstico de SAHOS asociado o no a ACF, algunos de los cuales se basan en tratamientos médicos no invasivos, como la Asistencia Ventilatoria No Invasiva (AVNI) y corticoesteroides nasales¹⁶. Otras conductas, en cambio, son de mayor complejidad, tales como intervenciones quirúrgicas que van desde la adenotonsilectomía hasta la osteodistracción mandibular en micrognatias y secuencias de Pierre Robin con hipoplasia mandibular, y el avance medio facial en Craneosinostosis^{15,17,18}.

El objetivo de este trabajo fue describir la presencia de SAHOS en niños con ACF, asociar las características biodemográficas y las variables poligráficas, además de describir y analizar la conducta terapéutica decidida luego del estudio de sueño y la evaluación de un equipo multidisciplinario.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo. Se incluyeron registros de poligrafías realizadas a niños y adolescentes de 1 mes a 19 años, con diagnóstico de ACF y sospecha de SAHOS, realizadas en el Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción, Chile, durante enero de 2013 a diciembre de 2019. Se excluyeron los registros de aquellos pacientes con cirugías previas en la vía aérea, a excepción de la adenotonsilectomía. La sospecha de SAHOS se realizó mediante una entrevista al cuidador principal, pesquizando presencia de ronquido habitual (ronquido \geq 3

días semana), apneas o despertares presenciados por los padres.

Los resultados de las poligrafías se analizaron por un equipo de especialistas conformados por broncopulmonar, otorrinolaringólogo, cirujano maxilofacial y odontólogo; estableciendo una conducta. Se definió como conducta terapéutica inicial, aquella aplicada inmediatamente y luego una conducta proyectada, esto basado en el contexto clínico, severidad del resultado poligráfico y persistencia de síntomas del paciente después de los resultados de la poligrafía. La conducta proyectada corresponde a aquella que se realizaría en un plazo no menor a 6 meses a partir de aplicado el tratamiento inicial.

Las conductas realizadas fueron: 1. AVNI: iniciada en hospital y continuada en domicilio; 2. Traqueostomía: asociada o no a soporte ventilatorio; 3. Quirúrgica: Osteodistracción mandibular, Avance Fronto-Orbitario con Distracción ósea de tercio medio facial; 4. Odontológicas: tratamiento de ortodoncia realizado previamente a la cirugía ortognática; 5. Tratamiento médico: corticoides nasales y/o antileucotrienos.

Poligrafía

Se empleó el equipo Alice Pdx® (Philips Respiro-nics®) para la realización de PG; que incluyó el registro de los canales correspondientes a: flujo nasal con transductor nasal de presión, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, micrófono y banda torácica y abdominal; el cual fue instalado por un profesional capacitado sobre aspectos técnicos y metodológicos del examen. Se consideraron aceptables aquellas poligrafías con al menos 4 horas de registro, con menos del 20% del tiempo ocupado por desconexiones y/o artefactos. Se excluyeron los exámenes que no cumplieran con estas condiciones.

Variables

Se registraron los datos demográficos y clínicos, además de las siguientes variables poligráficas: duración del estudio validado en horas y minutos, el índice de apnea/hipopnea (IAH), índice de apnea/hipopnea obstructiva mixta (IAHOM), saturación promedio de oxígeno y saturación mínima de oxígeno. Además, se hizo registro de las conductas terapéuticas iniciales y proyectadas a cada paciente incluido en el estudio. Por otra parte, se constató el grado de Severidad del SAHOS, el cual fue categorizado de acuerdo con el valor del IAH. En pacientes hasta 13 años se consideró normal IAH $<$ 1, leve IAH 1- 5, moderado IAH 5-10 y severo IAH $>$ 10. En aquellos participantes mayores de 13 años, se consideró normal un IAH $<$ 5, leve IAH de 5- 15; moderado $>$ 15 -30, y severo $>$ 30, según recomendaciones de la academia americana de medicina del sueño¹⁹.

Análisis Estadístico

Se efectuó análisis de normalidad de cada una de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La estadística descriptiva se realizó con cálculo de mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas, las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y valores absolutos. La prueba de Kruskal Wallis fue utilizada para comparar las variables poligráficas entre las categorías de ACF. Además, se determinó la correlación entre la edad de los participantes y las variables poligráficas (IAH, IAHOM, saturación mínima y promedio) mediante el cálculo del coeficiente Rho de Spearman. Se determinó la asociación entre la saturación mínima y saturación promedio con la presencia de SAHOS mediante la prueba de U Mann-Whitney. Adicionalmente, se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado para analizar las relaciones entre: los valores de saturación mínima < 80%, las categorías de ACF y las conductas terapéuticas inicialmente aplicadas con el diagnóstico de SAHOS. Por último, también se determinó la asociación entre las conductas iniciales con el tipo de ACF y conductas proyectadas. Para estos análisis fueron consideradas como variables dependientes las siguientes: saturación mínima, saturación mínima < 80%, saturación promedio y conductas terapéuticas iniciales y proyectadas; y como variables independientes la presencia de SAHOS y diagnósticos de ACF. El análisis estadístico se realizó en el software SPSS Statistics v23, definiendo un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó según las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción, Chile (N.º 19-12-113). Los datos analizados fueron ingresados a una planilla

sin antecedentes personales de identificación y el archivo fue protegido por contraseña.

Resultados

Al estudio ingresaron 34 pacientes, de 4.0 años (RIQ 0,9 - 6,5), el 56% de sexo femenino. Se les realizó 36 poligrafías en su totalidad, con diagnóstico de alguna ACF y sospecha de SAHOS, hospitalizados en el servicio de pediatría del centro asistencial; 2 pacientes fueron excluidos (Traqueostomías previas). En relación con las categorías diagnósticas de los participantes, las Fisuras Labiopalatinas correspondieron a un 41,2%, Craneosinostosis 35,3% y Micrognatia un 23,5%.

Aludiendo a los resultados generales de las poligrafías, el tiempo total validado fue de 7,3 horas (5,9-8,0). La saturación promedio del estudio fue 96% (94-96,2), con una saturación mínima de 83% (72,2-89,2). Se observó un IAH 3,9 (1,7-14,9) e IAHOM 3 (1,6-13,7). En la tabla 1 se muestran los resultados generales de las poligrafías realizadas a la muestra, según categorías de ACF.

En cuanto a la conclusión diagnóstica de las poligrafías, el 29,4% resultaron normales (figura 1). De las alteradas, el 26,5% se diagnosticó como SAHOS en grado leve, 5,9% moderado y 38,2% severo. No hubo diferencia significativa en la saturación mínima ni saturación promedio entre los grupos de ACF ($p = 0,125$ y $p = 0,450$ respectivamente).

Por otra parte, el IAH e IAHOM no presentaron diferencias significativas entre las categorías de ACF ($p = 0,301$ y $p = 0,382$, respectivamente). No obstante, se observaron valores notablemente mayores de estos índices en los pacientes con fisura labiopalatina: IAH 7,5 (1,8-30,3) e IAHOM 4,7 (1,7-30,3).

Considerando el total de la muestra, la conducta

Tabla 1. Resultados de las Poligrafías según Categorías de Alteración Cráneo Facial.

Variables	Total (n = 34)	FLP (n = 14)	MG (n = 8)	CRS (n = 12)	Valor p ^a
Género (F/M)	19/15	5/9	4/4	10/2	-
Edad (años)	4 (0,9-6,5)	2 (0,2-5,2)	5 (3-10,4)	4,9 (2-12,5)	0,243
Tiempo Total Validado (h)	7,3 (5,9-8,0)	6,7 (5,5-7,6)	7,1 (6,6-7,9)	7,8 (6-8,5)	0,303
Tiempo Validado (min)	441 (358,5-482,2)	402 (333,7-460,5)	429 (402-478,5)	468 (365,5-514,5)	0,299
Saturación Promedio (%)	96 (94-96,2)	95,5 (92,5-97)	96 (96-96)	95 (91,7-97,5)	0,450
Saturación Mínima (%)	83 (72,2-89,2)	74 (68-86)	88,5 (80,2-91,5)	85 (76,5-89,5)	0,125
IAH	3,9 (1,7-14,9)	7,5 (1,8-30,3)	2,7 (0,6-10,3)	4 (1,7-14,3)	0,301
IAHOM	3 (1,6-13,7)	4,7 (1,7-30,3)	2,5 (0,6-10,3)	2,4 (1,7-11,5)	0,382

FLP: Fisura Labio Palatina; MG: Micrognatia; CRS: Craneosinostosis; F: Femenino; M: Masculino; IAH: índice de apnea hipopnea; IAHOM: índice de apnea hipopnea obstructiva y mixta. ^aKruskal Wallis. Diferencia entre grupo estadísticamente significativa $p < 0,05$. Las variables cuantitativas fueron expresadas en mediana y rango intercuartílico.

Tabla 2. Correlaciones entre variables poligráficas.

Variabes	Saturación promedio (%)	Saturación mínima (%)	IAH	IAHOM
Edad (años)	Rho = 0,192 p = 0,235 ^a	Rho = 0,529 p = < 0,001 ^a	Rho = -0,219 p = 0,175 ^a	Rho = -0,215 p = 0,183 ^a
Saturación promedio (%)	-	Rho = 0,498 p = 0,001 ^a	Rho = -0,276 p = 0,084 ^a	Rho = -0,232 p = 0,150 ^a
Saturación mínima (%)	-	-	Rho = -0,625 p = <0,001 ^a	Rho = -0,588 p = <0,001 ^a
IAH	-	-	-	Rho = 0,989 p = <0,001 ^a

IAH: índice de apnea hipopnea; IAHOM: índice de apnea hipopnea obstructiva y mixta. ^a Rho de Spearman. Se consideró significativo p < 0,05.

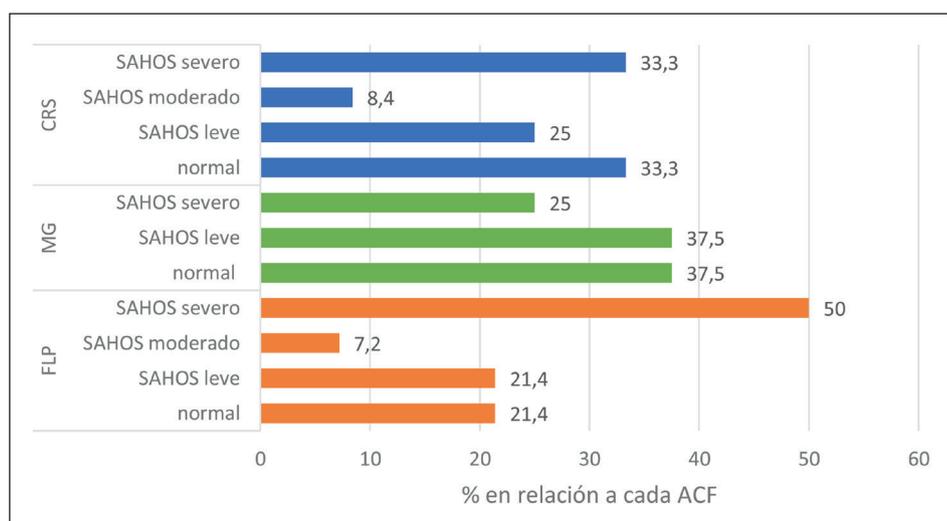


Figura 1. Conclusión diagnóstica de las Poligrafías según categorías de Alteración Cráneo Facial. FLP: Fisura Labio Palatina; MG: Micrognatia; CRS: Craneosinostosis; SAHOS: Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño. Los valores fueron expresados en porcentajes en relación a cada alteración cráneo facial.

terapéutica inicial mayormente aplicada fue el manejo quirúrgico, correspondiente a un 35,2%. En el caso de los pacientes fisurados, esta conducta correspondió al 42,9% de los casos, en Micrognatias un 25% y en Craneosinostosis un 33,3%. En cuanto a los tratamientos proyectados, el aplicado con mayor frecuencia fue el odontológico con un 53% (figura 2).

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la saturación mínima y el diagnóstico de SAHOS ($p = 0,0036$); entre valores de saturación mínima < 80% y presencia de SAHOS ($p < 0,001$); y en la presencia de SAHOS con la conducta inicial aplicada ($p = 0,0013$). No hubo relación entre los valores de saturación promedio y diagnóstico de SAHOS ($p = 0,183$). Las correlaciones entre las variables cuantitativas se muestran en la tabla 2.

No se estableció relación significativa entre los distintos tipos de ACF con la conducta terapéutica seguida inicialmente ($p = 0,6565$); ni tampoco hubo asociación estadística entre tipo de ACF y existencia de SAHOS ($p = 0,3949$).

Existió asociación significativa entre las conductas

iniciales y proyectadas ($p = 0,003$), destacando con la mayor significancia la relación entre el manejo quirúrgico inicial con las conductas proyectadas ($p = 0,038$).

Discusión

La frecuencia del SAHOS en la muestra estudiada fue de un 70,6%, con distinto grado de alteración según los criterios definidos y sin diferencias significativas de los índices respiratorios entre los grupos de ACF evaluados. No obstante, existió mayor alteración de estos índices, en las categorías de Fisura Labiopalatina y Craneosinostosis, lo cual podría explicarse por el mayor grado de obstrucción de la vía aérea superior en este grupo de pacientes, dado principalmente por un área retropalatina pequeña junto con el deficiente desarrollo de tejidos blandos derivados de los arcos faríngeos y, adicionalmente, a la mayor frecuencia de asociación con síndromes genéticos²⁰⁻²².

Los pacientes con Fisura Labiopalatina presentaron el mayor porcentaje de SAHOS severo, con un 50% de

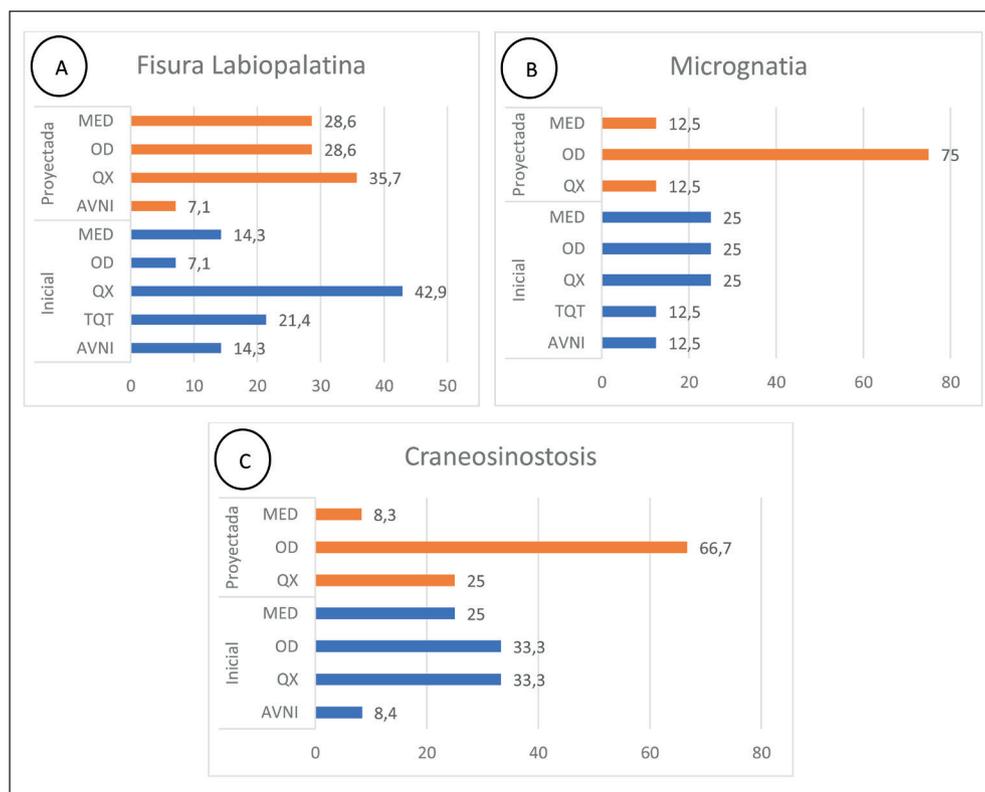


Figura 2. Conductas Iniciales y proyectadas aplicadas según categoría de Alteración Cráneo Facial: **A)** Fisura Palatina, **B)** Micrognatia, **C)** Craneosinostosis. AVNI: Asistencia Ventilatoria No Invasiva; TQT: Traqueostomía; QX: Quirúrgico; OD: Odontológico; MED: Médico. Los valores fueron expresados en porcentajes respecto a cada categoría de alteración cráneo facial.

los casos. Por contraparte, la categoría Micrognatia presentó la mayor proporción de resultados dentro de rangos normales y SAHOS leve (75%). La diferencia en el grado de severidad del SAHOS entre éstas 2 categorías de ACF ha sido atribuida al menor compromiso estructural en la vía aérea superior de los pacientes con hipoplasia mandibular aislada en comparación a los pacientes fisurados^{5,11}.

Con relación al análisis de correlación de los índices poligráficos, destacó una fuerte correlación positiva entre el IAH e IAHOM, lo cual deja de manifiesto el predominio del patrón obstructivo en la respiración de la muestra estudiada. Esto explica el enfoque considerado para decidir las conductas terapéuticas aplicadas inicialmente, las cuales fueron destinadas exclusivamente a disminuir el grado de obstrucción en la vía aérea superior de estos pacientes. En este sentido, nuestro estudio con Poligrafía permitió objetivar la presencia y grado de severidad del SAHOS en los distintos tipos de ACF estudiados, siendo de utilidad al momento de priorizar estrategias de tratamientos acordes a las necesidades de cada paciente, este hecho es respaldado con resultados de estudios que han empleado estudios de sueño para el diagnóstico de TRS en estas patologías^{5,21}.

En la totalidad de los pacientes con estudios alterados fueron adoptadas conductas terapéuticas específicas dirigidas a disminuir la alteración en las variables

poligráficas y/o el grado de severidad del SAHOS con el fin de evitar así potenciales efectos multisistémicos que han sido documentados en la población pediátrica¹³. La conducta inicial principalmente aplicada fue el tratamiento quirúrgico con un 35,2%, lo cual guarda relación con que un grupo importante de la muestra fue diagnosticada con SAHOS severo (38,3%), requiriendo cirugías correctivas de la estructura maxilomandibular y/o Fronto-orbitaria para lograr revertir de manera exitosa el grado de obstrucción en estos pacientes, quienes en su mayoría correspondieron a pacientes fisurados y con Craneosinostosis, explicando así éste enfoque de tratamiento inicial.

En el grupo de fisura labiopalatina, casi un tercio de los pacientes con SAHOS severo requirió traqueostomía como conducta inicial. Lo anterior se explica dado el alto compromiso estructural en la vía aérea superior de estos pacientes, lo cual muchas veces es difícil revertir con métodos más conservadores.

Sin embargo, se empleó AVNI de manera exitosa en algunos pacientes con SAHOS severo con diagnósticos de fisura labiopalatina, micrognatia y craneosinostosis, ya que, dada la severidad de los síntomas respiratorios en este grupo, se requirió un tratamiento inmediato mientras se realizaba la planificación quirúrgica por el equipo de especialistas²³.

Los tratamientos médicos y odontológicos iniciales se aplicaron casi exclusivamente en pacientes con

SAHOS leve o con poligrafía en grado normal (92,9%); de estos, la mitad correspondió al diagnóstico de craneosinostosis. La decisión de tratamiento médico como conducta inicial en estos casos se basó en la efectividad del empleo de corticoides nasales en mejorar los índices respiratorios en pacientes pediátricos con SAHOS leve¹⁶. Por otro lado, el tratamiento de ortodoncia en estos pacientes con craneosinostosis cumplió un rol importante como conducta inicial puesto que ayudó a corregir estructuras dentales, facilitando así la aplicación de tratamientos a largo plazo por parte de especialista maxilofacial, además, el grado de severidad del SAHOS no hizo necesarias intervenciones invasivas.

Podemos afirmar que la proyección de tratamiento de los pacientes en general fue mayoritariamente el manejo odontológico, conducta que fue proyectada en un 75% de pacientes con micrognatia. Esto se puede explicar ya que un número importante de los pacientes con hipoplasia mandibular fueron sometidos a cirugía de osteodistracción mandibular como conducta inicial, requiriendo tratamiento de ortodoncia de manera proyectada para asegurar un resultado óptimo de la cirugía a mediano y largo plazo²⁴.

Es relevante señalar que ningún caso consideró la traqueostomía como conducta proyectada, dado que se han demostrado buenos resultados en revertir o mejorar el grado del SAHOS con la aplicación de medidas quirúrgicas y odontológicas a lo largo de la infancia en este grupo de pacientes²⁵⁻²⁷.

Según nuestros resultados de análisis, la asociación estadísticamente significativa entre la saturación mínima y el diagnóstico de SAHOS puede ser de utilidad al momento de priorizar el inicio de conductas terapéuticas en pacientes pediátricos con ACF, sobre todo a aquellos que presenten saturación mínima < 80%, ya que, en estos casos, esta asociación fue considerablemente mayor.

Si bien hubo relación entre la presencia de SAHOS y su severidad con la conducta inicial aplicada, no hubo asociación significativa entre los tipos de ACF con la conducta terapéutica seguida inicialmente. De dicho análisis, podemos decir que la variable que determinó en mayor proporción la decisión de una conducta terapéutica inicial específica, acorde a la condición clínica de cada paciente, fue el diagnóstico de SAHOS.

Las conductas iniciales se asociaron estadísticamente a las proyectadas en forma general, pero al realizar este análisis considerando cada conducta inicial por separado, solo existió asociación significativa en el caso del manejo quirúrgico como conducta inicial. Lo anterior se podría explicar ya que la mayoría de nuestros pacientes con ACF requirieron este tratamiento como manejo inicial, implicando cirugías de estructuras importantes a nivel maxilomandibular y de vía aérea superior, lo cual determinó como coadyuvantes

tratamientos proyectados que aseguraran la correcta evolución de estas cirugías, contribuyendo así a poder revertir los síntomas y grado de severidad del SAHOS en la muestra estudiada.

La polisomnografía es el examen de elección para el diagnóstico de TRS, sin embargo, su disponibilidad en nuestro medio es bastante reducida en la actualidad, por lo cual algunas recomendaciones internacionales y de expertos, recomiendan utilizar la poligrafía como examen alternativo, para mejorar la accesibilidad diagnóstica, tal y como se realizó en nuestro estudio²⁸.

Este trabajo presenta ciertas limitaciones que se deben señalar. Es un estudio retrospectivo, por lo que no existió seguimiento de los pacientes, no permitiendo analizar el efecto posterior de las conductas aplicadas. Además, la metodología de reclutamiento conlleva falta de información clínica que describa de mejor manera la muestra estudiada, no existieron antecedentes de pruebas genéticas, sólo las malformaciones asociadas a pacientes con ACF sindrómicas. Se incluyeron tres grupos de ACF diferentes en la muestra, puesto que existe escasa muestra de pacientes con estas patologías. Este estudio constituye un intento en caracterizar a esta población y se enmarca en la necesidad de progresar en poder diferenciar las conductas terapéuticas aplicadas en pacientes con ACF. Sin embargo, futuros estudios con mejor calidad metodológica deben ser realizados para verificar las propiedades de evaluación de la poligrafía en la efectividad de tratamientos aplicados en estos pacientes.

Conclusiones

El 70% de los pacientes con ACF presentó algún tipo de SAHOS y el 44% presentó SAHOS moderado-severo. La mayor severidad se observó en niños y adolescentes con Fisura Labiopalatina y Craneosinostosis. Las conductas terapéuticas se orientaron principalmente a tratamientos quirúrgicos iniciales y odontológicos proyectados y la decisión se asoció al diagnóstico de SAHOS y no al tipo de ACF. Se constató la necesidad de estudiar el sueño en forma activa y sistemática en este grupo de riesgo, con el fin de poder brindar acciones terapéuticas asertivas y acorde a las necesidades de cada paciente.

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

- Sadler TW, Langman. Embriología de la cabeza y el cuello. In: Wolters Kluwer, editor. Embriología Médica. 11th ed. 2019;267-90.
- Whitaker LA, Pashayan H, Reichman J. A proposed new classification of craniofacial anomalies. *Cleft Palate J*. 1981;18(3):161-76.
- Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, et al. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev*. 2016; 27:74-88. doi: 10.1016/j.smrv.2015.05.010.
- Jara-P C, Soto-R R, Tello-T C, et al. Impacto del Ácido Fólico en la Incidencia de Fisuras Labiopalatinas de la Población Occidente de la Región Metropolitana, Chile. *Int. J. Odontostomat*. 2018;12(3):228-32. doi: 10.4067/S0718-381X2018000300228.
- Sobral DS, Faller GJ, Collares MVM. Respiratory polysomnographic findings in patients treated primarily for unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2018;55(2):287-91. doi: 10.1177/1055665617726538.
- Silvestre J, Tahiri Y, Paliga JT, et al. Incidence of positive screening for obstructive sleep apnea in patients with isolated cleft lip and/or palate. *Plast Surg*. 2014;22(4):259. doi: 10.4172/plastic-surgery.1000886.
- Silvestre J, Tahiri Y, Paliga JT, et al. Screening for obstructive sleep apnea in children with syndromic cleft lip and/or palate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(11):1475-80. doi: 10.1016/j.bjps.2014.07.026.
- Alsaadi MM, Iqbal SM, Elgamal EA, et al. Sleep-disordered breathing in children with craniosynostosis. *Sleep Breath*. 2013;17(1):389-93. doi: 10.1007/s11325-012-0706-2.
- Moraleda-Cibrián M, Edwards SP, Kasten SJ, et al. Obstructive Sleep Apnea Pretreatment and Posttreatment in Symptomatic Children with Congenital Craniofacial Malformations. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(1):37. doi: 10.5664/jcsm.4360.
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242. doi: 10.1513/pats.200708-135MG.
- Markus AF, Smith WP, Delaire J. Facial balance in cleft lip and palate. II. Cleft lip and palate and secondary deformities. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992;30(5):296-304. doi: 10.1016/0266-4356(92)90179-m.
- Khayat A, Bin-Hassan S, Al-Saleh S. Polysomnographic findings in infants with Pierre Robin sequence. *Ann Thorac Med*. 2017;12(1):25. doi: 10.4103/1817-1737.197770.
- Elso T MJ, Brockmann VP, Zenteno AD. Consecuencias del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(2):128-37. doi: 10.4067/S0370-41062013000200002.
- Zenteno AD, Salinas FP, Vera UR, et al. Enfoque Pediátrico para el Estudio de los Trastornos Respiratorios del Sueño. *Rev Chil Pediatr*. 2010;81(5):445-55. doi: 10.4067/S0370-41062010000500009.
- Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A Randomized Trial of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2366-76. doi: 10.1056/NEJMoa1215881.
- Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HPR, et al. Antiinflammatory Therapy Outcomes for Mild OSA in Children. *Chest*. 2014;146(1):88-95. doi: 10.1378/chest.13-2288.
- Denny A, Amm C. New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence. *J Pediatr*. 2005;147(1):97-101. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.02.018.
- Bannink N, Nout E, Wolvius EB, et al. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(2):115-21. doi: 10.1016/j.ijom.2009.11.021.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.217.
- Luna-Paredes C, Antón-Pacheco JL, García Hernández G, et al. Screening for symptoms of obstructive sleep apnea in children with severe craniofacial anomalies: Assessment in a multidisciplinary unit. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(12):1767-70. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.08.020.
- Müller-Hagedorn S, Wiechers C, Arand J, et al. Less invasive treatment of sleep-disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):63. doi: 10.1186/s13023-018-0808-4.
- Driessen C, Joosten KFM, Bannink N, et al. How does obstructive sleep apnea evolve in syndromic craniosynostosis? A prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2013;98(7):538-43. doi: 10.1136/archdischild-2012-302745.
- Klazen YP, Caron CJJM, Schaal SC, et al. What Are the Characteristics of the Upper Airway in Patients With Craniofacial Microsomia? *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(9):1869-81. doi: 10.1016/j.joms.2019.03.017.
- Rose E, Schessl J. Orthodontic Procedures in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children. *J Orofac Orthop*. 2006;67:1. 2006;67(1):58-67. doi: 10.1007/s00056-006-0534-8.
- Tahiri Y, Viezel-Mathieu A, Aldekhayel S, et al. The effectiveness of mandibular distraction in improving airway obstruction in the pediatric population. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 133(3):352e-359e. DOI:10.1097/01.prs.0000438049.29258.a8
- Mulholland GB, Jeffery CC, Ziai H, et al. Multilevel Palate and Tongue Base Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(7):1712-21. doi: 10.1002/lary.27597.
- Ngiam J, Cistulli PA. Dental Treatment for Paediatric Obstructive Sleep Apnea. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(3):174-81. doi: 10.1016/j.prrv.2014.11.002.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG. Home sleep testing for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: The times they are a changing. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):563-8. doi: 10.1097/MCP.000000000000205.

Manipulación abdominal y otros factores de riesgo culturales asociados a complicación de apendicitis aguda en pacientes pediátricos

Abdominal manipulation and other cultural risk factors associated with complication of acute appendicitis in pediatric patients

David Aguilar-Andino^{a,b}, Tania Soledad Licona Rivera^c, Jorge Alberto Osejo Quan^a, Ricardo Jafet Carranza Linares^a, Marco Antonio Molina Soto^{c,b}, César Alas-Pineda^{b,e}

^aDepartamento de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Valle de Sula, Cortés, Honduras.

^bDr. Mario Catarino Rivas Hospital. San Pedro Sula, Honduras.

^cDepartamento de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. San Pedro Sula, Honduras.

^dDepartamento de Postgrado de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. San Pedro Sula, Honduras.

^eUniversidad Católica de Honduras, San Pedro Sula, Honduras.

Recibido: 27 de enero de 2022; Aceptado: 25 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La demora en el diagnóstico y tratamiento de la apendicitis aguda es un factor de riesgo conocido para su complicación. El conocimiento del “empacho” y su respectivo tratamiento como factor de riesgo para la complicación de la apendicitis aguda es limitado.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Las creencias socioculturales, como el “empacho”, la manipulación abdominal y la ingesta de remedios caseros son factores de riesgo para la complicación de un cuadro instaurado de apendicitis aguda.

Resumen

La apendicitis aguda (AA) en niños usualmente es confundida con *empacho*, enfermedad que, según creencia popular, se produce por ingesta de alimentos mal cocidos o fríos causando síntomas gastrointestinales. El tratamiento empírico es la manipulación abdominal, que consiste en masaje con distintas maniobras sobre la pared abdominal, acompañado de remedios caseros. Se desconoce el efecto de dichas terapias en la evolución de AA. **Objetivo:** Determinar la asociación entre manipulación abdominal y AA complicada en pacientes pediátricos. **Pacientes y Método:** Estudio de casos y controles en menores de 18 años, con cuadro de abdomen agudo, intervenidos quirúrgicamente por AA, en un centro hospitalario de Honduras. Se definió como casos los pacientes con AA complicada y controles aquellos con AA simple. Se empleó un modelo regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo asociados a complicaciones de AA. **Resultados:** Se enrolaron 31 casos y 31 controles, mediana de edad 11 años. El 58,1% procedía de una zona urbana. El 77,4% de los casos y

Palabras clave:

Apendicitis;
Abdomen Agudo;
Apendicitis Perforada;
Etnografía;
Medicina Popular;
Medicina de
Emergencia;
Pediatría

9,7% de los controles tuvo antecedente de manipulación abdominal. El síntoma inicial más frecuente fue dolor abdominal. En análisis univariado el sexo masculino, tiempo de evolución prolongado, uso de remedios caseros, leucocitosis $> 20,000/\text{mm}^3$ y manipulación abdominal fueron factores de riesgo para AA complicada. En modelo multivariado, la manipulación abdominal fue el principal factor de riesgo (OR 15,94 [3,40-74,59]). **Conclusión:** Creencias culturales como el empacho y sus respectivos tratamientos como la manipulación abdominal y los remedios caseros, son factores de riesgo para la complicación de un cuadro instaurado de AA, así mismo contribuyen al retraso diagnóstico.

Abstract

In children, acute appendicitis (AA) is usually mistaken for *empacho*, which, according to popular belief, is caused by the ingestion of undercooked or cold food causing gastrointestinal symptoms. The empirical treatment is abdominal manipulation, consisting of massages with different maneuvers on the abdominal wall, accompanied by home remedies. The effect of these therapies in the presence of AA is unknown. **Objective:** To determine the association between abdominal manipulation and complicated AA in pediatric patients. **Patients and Method:** Case-control study in a pediatric population under 18 years of age, with acute abdomen symptoms, who underwent surgery for AA, in a tertiary health institution in Honduras. Cases were defined as patients with complicated AA and controls as those with simple AA. A binary logistic regression model was used to determine the risk factors associated with complications of AA. **Results:** Sixty-two pediatric patients were analyzed (31 cases and 31 controls) with a median age of 11 years. 58.1% were from an urban area. 77.4% of the cases and 9.7% of controls had a history of abdominal manipulation. The most frequent initial symptom was abdominal pain. In the univariate analysis, male sex, prolonged evolution time, use of home remedies, leukocytosis $> 20,000/\text{mm}^3$, and abdominal manipulation were risk factors for complicated AA. In the multivariate model, abdominal manipulation was the main risk factor (OR 15.94 [3.40-74.59]). **Conclusion:** Cultural beliefs such as *empacho* and its respective treatments such as abdominal manipulation and use of home remedies are risk factors for the complication of an established AA case, as well as contributing to the delay in diagnosis.

Keywords:

Appendicitis;
Acute Abdomen;
Perforated
Appendicitis;
Ethnography;
Traditional Medicine;
Emergency Medicine;
Pediatrics

Introducción

La apendicitis aguda (AA) es la principal emergencia quirúrgica, particularmente en niños¹. La AA es la inflamación del apéndice vermiforme, una extensión en forma de bolsa de terminación ciega². La fisiopatología de la AA consiste en la obstrucción de la luz proximal del apéndice, generalmente por un fecalito, que desencadena una acumulación de secreciones mucosas, con un incremento de la presión intraluminal, produciendo colapso del sistema venoso y su trombosis, con posterior isquemia de la mucosa del apéndice. Si la obstrucción persiste, el aumento progresivo de la presión intraluminal condiciona infartos venosos, necrosis de la pared y finalmente perforación apendicular³⁻⁶.

El cuadro clínico es muy variable en pacientes pediátricos, pero suele iniciarse con dolor abdominal epigástrico y posteriormente el dolor migra hacia la fosa ilíaca derecha, generalmente acompañándose de fiebre⁷. Los síntomas adicionales y variables incluyen náuseas, vómitos, anorexia, y diarrea⁸.

La demora en el diagnóstico es frecuente en los niños en temprana edad, con una tasa de complicación del 57% en los pacientes en edad preescolar⁹. El des-

conocimiento de la patología por la población general sumado a la presentación atípica e inespecífica en edad temprana, causan que dicho cuadro clínico sea confundido por los padres/responsables con *empacho* y deciden iniciar tratamiento en casa o acudir con un terapeuta llamado *sobador*¹⁰⁻¹³.

El *empacho*, un síndrome de filiación cultural de algunas zonas rurales reconocido en toda Latinoamérica que se cree que es secundario a una indigestión intestinal¹⁴, sucede con mayor frecuencia en lactantes o niños de corta edad, y es una enfermedad que se produce principalmente en los niños por la ingesta de alimentos mal cocidos o fríos^{15,16}. Como regla general, el diagnóstico es doméstico, siendo los padres/responsables quienes reconocen los principales datos clínicos similares a los de AA como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento; a veces la fiebre y el malestar general suelen estar presentes¹⁷.

Los primeros remedios curativos son caseros e incluyen rituales religiosos, masajes, maniobras especiales, medicamentos de purga y/o plantas medicinales¹². En Latinoamérica, el tratamiento del *empacho* consiste en un masaje abdominal y dorso-lumbar que incluye frotamiento, estiramientos de piel y presión sostenida

sobre la pared abdominal¹⁸, muchos terapeutas utilizan grasa y productos a base de aceite para facilitar las maniobras^{13,19}. Todo esto acompañado de la toma de infusiones herbales y/o laxantes que ayuden a mejorar el cuadro gastrointestinal²⁰.

Estas maniobras aplicadas en un cuadro de AA ya instaurado podrían retrasar el diagnóstico, acelerar el proceso fisiopatológico y modificar el cuadro clínico, dificultando su diagnóstico y consecuentemente dando como resultado las distintas complicaciones de la AA. Múltiples estudios han establecido los factores de riesgo para AA complicada, pero hay literatura limitada sobre las creencias socioculturales, en este caso el *empacho* y su respectivo tratamiento, como un factor de riesgo para la complicación de la AA. El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre manipulación abdominal y AA complicada en una población pediátrica.

Pacientes y Método

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, tipo casos y controles. Se analiza una muestra de pacientes pediátricos, post operados por AA, tanto simple como complicada, captados en la sala de cirugía pediátrica en el Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas, centro hospitalario de segundo nivel de atención de mayor importancia en toda la zona noroccidental de Honduras.

Se tomó como criterios de inclusión todos los pacientes menores de 18 años, con cuadro clínico de abdomen agudo al ingreso, que hayan sido intervenidos quirúrgicamente por AA. Se clasificó como caso todo aquel paciente que, en el intra-operatorio, se evidenció al menos una de las siguientes complicaciones: apendicitis gangrenosa, perforación de apéndice cecal, plastrón apendicular, absceso intraabdominal. Se clasificó como control todo aquel paciente que no se identificó ninguna complicación en el intra operatorio y se consignó el diagnóstico de AA simple en la nota postoperatoria. Se excluyeron pacientes pre-quirúrgicos, pacientes con comorbilidades de base, post operados por cuadro de abdomen agudo distinto a AA, y pacientes con abdomen agudo no quirúrgico.

Se utilizó un muestreo de tipo no probabilístico debido al desconocimiento del universo total de pacientes con apendicitis aguda en la población pediátrica. Mediante un método de reclutamiento consecutivo, se captaron 31 pacientes pediátricos para el grupo de casos, y se enroló la misma proporción, para el grupo control, en una relación no pareada 1:1 para ambos grupos, conforme al cumplimiento de los criterios de selección y consentimiento de participación en el estudio.

La captación de pacientes se realizó en dos pasos, que consistieron 1) revisión de expedientes clínicos, durante el postoperatorio de los pacientes, donde se confirmaba el diagnóstico de AA y se clasificaban como AA simple o AA complicada según los hallazgos intraoperatorios consignados en la nota postoperatoria; 2) Entrevista directa al paciente y familiar o responsable, dicha entrevista fue realizada por tres autores (DA, JO y RC).

La recolección de variables a estudiar fue realizada por medio de un formulario, con validación de contenido por expertos. Las variables obtenidas mediante revisión de expediente clínico fueron: la sintomatología consignada al ingreso (dolor abdominal, fiebre, náuseas, vómitos, etc.), el tiempo de evolución del dolor, y la intensidad del dolor. Se consideraron variables sociodemográficas como edad, sexo (masculino y femenino), zonificación (rural y urbana), exámenes de laboratorio (hemograma, proteína C reactiva, examen general de orina). Además, se tomó en consideración la exposición a posibles factores de riesgo mediante entrevista directa al paciente y/o responsables como; escolaridad de los padres/responsables (sin escolaridad, primaria, secundaria y educación superior) el antecedente de manipulación abdominal, el tiempo entre el inicio del dolor y la manipulación abdominal, cuadro clínico previo y posterior a la manipulación abdominal (síntomas, signos, tiempo de evolución, e intensidad del dolor), persona que realiza manipulación (familiar o particular), y la automedicación (analgésicos, anti-espasmódicos, remedios caseros como; tés, aceites, infusiones).

Se estudió el diagnóstico postoperatorio, hallazgos intraoperatorios y la intensidad del dolor fue cuantificada mediante la aplicación de escalas según edad, aplicando la escala visual de Wong-Baker en pacientes con edades entre 3-10 años²¹. En pacientes con edad superior a 10 años se utilizó una escala numérica análoga del dolor para dicha cuantificación. La data fue ingresada en el Programa Estadístico IBM SPSS versión 25.0 (licencia de uso en vigencia), en donde se realizó el análisis estadístico.

Análisis Estadístico

Se empleó estadística descriptiva para caracterizar la muestra en estudio, se obtuvo las frecuencias y porcentajes de las variables categóricas, y se realizó un análisis de medidas de tendencia central, dispersión y medidas de resumen para las variables continuas. Las pruebas de Mann-Whitney U, Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar grupos, según corresponde luego de evaluar mediante la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. La prueba de independencia Chi-cuadrado y V de Cramer se utilizó para estadísticamente comprobar asociación entre va-

riables y cuantificar la intensidad de dicha asociación, respectivamente.

Odds ratios (OR) fueron calculados mediante un análisis univariado de regresión logística binaria; y sus respectivos intervalos de confianza del 95%, para valorar los riesgos asociados a la AA complicada. El valor de referencia utilizado para el OR fue de 1. Se implementó el test de Breslow-Day para evaluar la homogeneidad en los diferentes estratos de los OR. Para determinar una asociación condicional en presencia de un factor de confusión se realizó la prueba de Mantel-Haenszel. Las variables significativas (valor p de $< 0,05$) en el análisis univariado fueron candidatas para el análisis multivariable de regresión logística (mediante el método Enter) para controlar todos los posibles factores de confusión. Para la elección del modelo definitivo se consideró el valor de R^2 de Nagelkerke y la prueba de Hosmer-Lemeshow. Finalmente, el valor alfa para significancia estadística fue establecido como $p < 0,05$.

Se realizó un análisis de potencia post hoc del OR obtenido en regresión logística para las variables de interés entre AA complicada y manipulación abdominal, la potencia post-hoc calculada, con un alfa de 0,05, fue $> 90\%$.

Aspectos Éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras con número de 014-09. Tras la aprobación del proyecto, se procedió a la captación activa de pacientes, con autorización de los padres o tutores mediante firma de consentimiento informado y asentimiento del paciente pediátrico previo al enrolamiento.

Resultados

Características clínicas y sociodemográficas

Se enrolaron 70 pacientes que cumplían los criterios de selección. Ocho pacientes fueron excluidos debido a que no contenían toda la información requerida, los cuales 6 pertenecían al grupo de casos y 2 al grupo controles. Se analizó una muestra de 62 pacientes pediátricos que contenían todas las variables en estudio, compuesta por 31 pacientes con AA complicada que conformaron los casos y 31 pacientes con AA simple que conformaron los controles.

La mediana de edad fue de 11 años [IQR, 7,0 - 14 años] en ambos grupos, con un rango de 3 - 17 años. El grupo etario con mayor predominancia fue el de 12 - 14 años, representando el 35,5% de toda la muestra. El 61,3% de los pacientes pertenecían al sexo masculino. No se demostró diferencia significativa en la mediana de edad entre ambos grupos ($U = 466$ $p = 0,838$). Más

de la mitad de la población (58,1%) provenía de zonas urbanas del país. El 53,2% de los padres/responsables de los pacientes contaban con un nivel académico primario, solo un 6,5% contaba con un grado académico universitario. El 100% de los pacientes con padres/responsables con grado académico universitario tuvo una complicación (tabla 1).

Los síntomas iniciales más frecuentes en ambos grupos fueron dolor abdominal (88,7%), vómitos (4,8%) y fiebre (3,2%). Respecto al tiempo entre el inicio de síntomas y la hospitalización, se reportó diferencia significativa en los pacientes que presentaron alguna complicación, con una mediana de 48 h [IQR, 38-96 h] en comparación con los controles con una mediana de 24 h [IQR, 24-48 h] ($U = 236,5$; $p = 0,001$). Así mismo, se demostró una diferencia significativa en la intensidad inicial del dolor previo hospitalización, los casos tuvieron una mediana de 6 puntos [IQR, 5-7 puntos] en la escala análoga del dolor, en comparación con los controles con una mediana de 8 puntos [IQR, 6-9 puntos] ($U = 630$; $p = 0,016$).

Tanto en el grupo de casos como en el de controles, se constató el antecedente de manipulación abdominal, en 77,4% (24/31) y 9,7% (3/31) respectivamente. La mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y la manipulación abdominal, en ambos grupos, fue de 24 h [IQR, 15-48 h]. El 74,1% (20/27) de los pacientes que se sometieron a manipulación abdominal fue realizada por un familiar, de los cuales 17 pacientes sufrieron al menos una complicación. Siete pacientes recibieron manipulación abdominal por un sobador o terapeuta, de los cuales el 100% de pacientes sufrió una complicación.

Dentro de los casos que tenían antecedente de manipulación abdominal, estos manifestaron un deterioro del cuadro clínico con aumento de la intensidad del dolor, generalización del dolor y la aparición de nuevos síntomas como estreñimiento (27,4%) y diarrea (25,8%) (figura 1). Sin embargo, al momento de la hospitalización, no se evidenció diferencia significativa en la intensidad del dolor entre ambos grupos ($U = 429$; $p = 0,576$).

Al ingreso, el 91,9% de los pacientes presentó dolor a la palpación en el punto de McBurney y el 95,2% manifestó signo de rebote positivo. El 32,3% de los casos reportó leucocitosis superior a $20,000/\text{mm}^3$ en comparación con 9,7% de los controles. El 12,9% de los casos reportaron un resultado de proteína C reactiva superior a 80 mg/L, comparado con los controles, en los cuales ninguno presentó elevación superior a dichos valores (Rango normal < 6 mg/dl). Solamente 3 pacientes se realizaron examen general de orina que se encontraba no patológico (tabla 1).

Dentro de las complicaciones más frecuentes encontradas en el postoperatorio la perforación de apén-

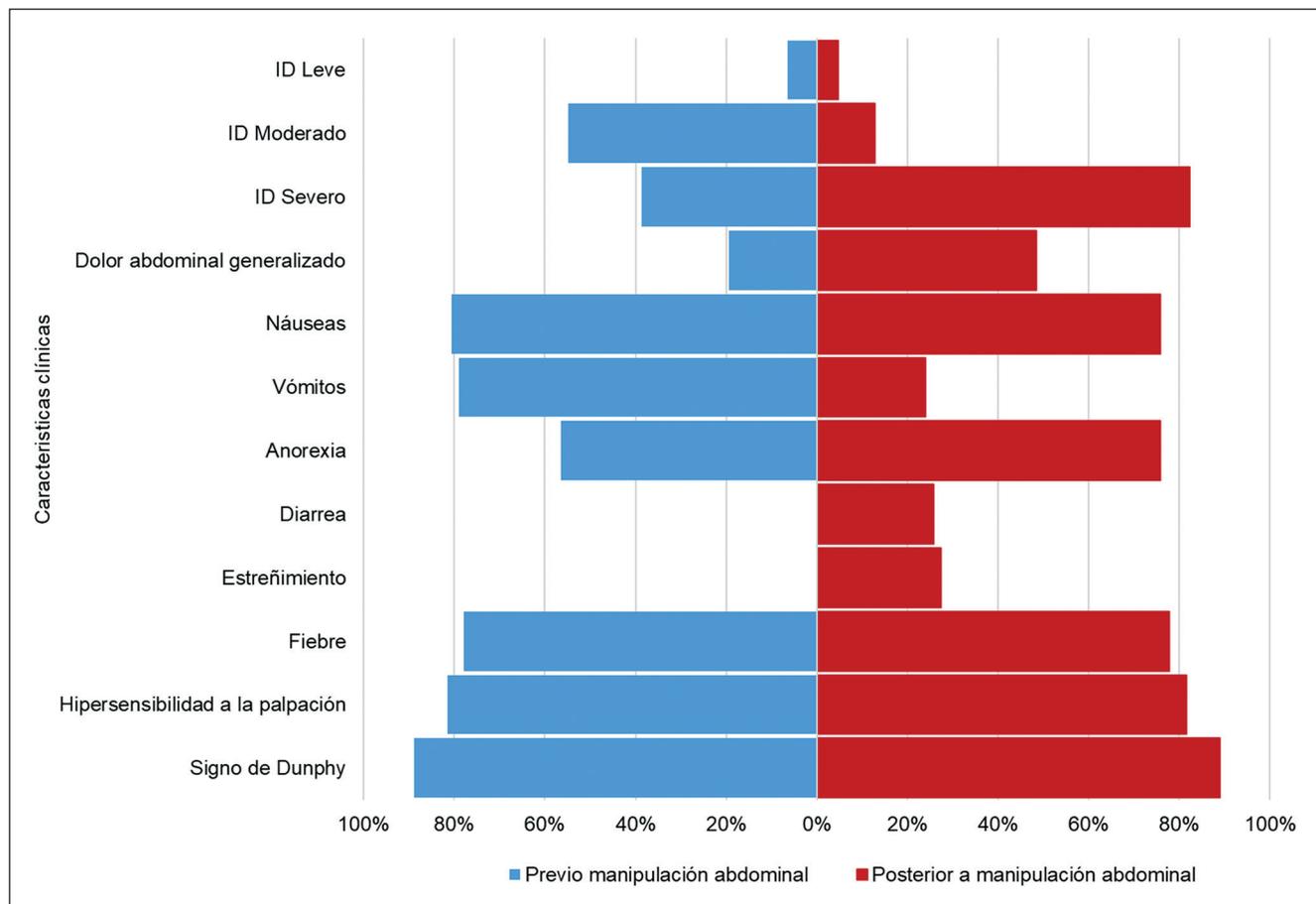


Figura 1. Cambios en características clínicas de los 27 pacientes previo y posterior a la manipulación abdominal. El incremento de la intensidad del dolor, la generalización del dolor abdominal y la aparición de nuevos síntomas como estreñimiento y diarrea fueron los hallazgos más significativos posterior a la manipulación abdominal. Abreviaciones: ID; Intensidad del dolor.

dice cecal (32,3%), la apendicitis gangrenosa (8,1%) y el absceso intraabdominal (8,1%) (tabla 1). El 16,1% de los casos reportó más de dos complicaciones al mismo tiempo (5/31). La totalidad de pacientes (5/5) con dos o más complicaciones estuvieron expuestos a manipulación abdominal; en la tabla 2 se muestra las características de los 5 casos con 2 o más complicaciones. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de manipulación abdominal y AA complicada ($\chi^2 = 28,93$; $p < 0,001$) y la intensidad de la relación entre dichas variables es fuerte (índice de V de Cramer = 0,683; $p < 0,001$).

En el análisis univariado se reportó que los factores de riesgo para el desarrollo de una AA complicada fue el sexo masculino (OR, 3,07 [IC 95%, 1,05 - 8,93]), cada hora entre el inicio de síntomas y hospitalización (OR, 1,03 [IC 95%, 1,01-1,05]), el uso de remedios caseros (OR, 5,89 [IC 95% 1,46-23,73]), leucocitosis superior a $> 20,000/\text{mm}^3$ al ingreso (OR, 4,44 [IC 95%, 1,08-18,18]) y la manipulación abdominal (OR, 32,00 [IC 95%, 2,22-137,50]) (tabla 3).

En un subanálisis por estratos, los resultados de la prueba para evaluar la homogeneidad entre ambos sexos no fueron significativos para AA complicada (prueba de Breslow-day, $p = 0,06$). El tiempo de evolución entre el inicio de síntomas y hospitalización (> 48 h) no fue significativo, lo que sugiere que la asociación entre manipulación abdominal y la complicación de AA existe a pesar de un tiempo de evolución prolongado (prueba de Breslow-day, $p = 0,67$).

La manipulación abdominal persistió como factor de riesgo para AA complicada en el análisis multivariado, una vez ajustado para variables significativas en el análisis univariado (OR 15,94 [3,40-74,59]) (tabla 3).

Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue establecer la relación del antecedente de manipulación abdominal y apendicitis aguda complicada. También se analizaron distintos factores de riesgo, como la implementación

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los 62 pacientes en estudio

Variable	Total n = 62 (%)	Complicados n = 31 (%)	No complicados n = 31 (%)	Valor P ^a
<i>Edad, mediana</i>	11 [IQR, 7-14]	11 [IQR, 6-13]	11 [IQR, 7-14]	0,838
1-6 años	13 (21,0%)	7 (22,6%)	6 (6,0%)	
7-12 años	25 (40,3%)	14 (45,2%)	11 (35,5%)	
13-18 años	25 (38,7%)	10 (32,3%)	14 (45,2%)	
<i>Sexo</i>				0,037
Masculino	38 (61,3%)	23 (74,2%)	15 (48,4%)	
Femenino	24 (38,7%)	8 (25,8%)	16 (51,6%)	
<i>Procedencia</i>				0,99
Urbana	36 (58,1%)	18 (58,1%)	18 (58,1%)	
Rural	26 (41,9%)	13 (41,9%)	13 (41,9%)	
<i>Escolaridad del responsable</i>				0,03
Sin escolaridad	4 (6,5%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	
Primaria	33 (53,2%)	17 (54,8%)	16 (51,6%)	
Secundaria	21 (33,9%)	7 (22,6%)	14 (45,2%)	
Universitaria	4 (6,5%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)	
<i>Tiempo de evolución, mediana^b</i>	44 [IQR, 24 - 72]	48 [IQR, 28 - 96]	24 [IQR, 24 - 48]	0,001
<i>Síntoma inicial</i>				0,343
Dolor abdominal	55 (88,7%)	26 (83,9%)	29 (93,5%)	
Vómitos	3 (4,8%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)	
Fiebre	2 (3,2%)	1 (6,5%)	1 (3,2%)	
Anorexia	1 (1,6%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	
Náuseas	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
<i>Intensidad del dolor inicial, mediana^c</i>	7 [IQR, 5-8]	6 [IQR, 5-7]	8 [IQR, 6-9]	0,016
Leve	4 (6,5%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	0,02
Moderado	34 (54,8%)	22 (71,0%)	12 (38,7%)	
Grave	24 (38,7%)	7 (22,6%)	17 (54,1%)	
<i>Intensidad del dolor al ingreso, mediana^c</i>	9 [IQR, 8 - 10]	10 [IQR, 8 - 10]	9 [IQR, 8 - 10]	0,576
Leve	3 (4,8%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)	0,60
Moderada	8 (12,9%)	5 (16,1%)	3 (9,7%)	
Grave	51 (82,3%)	24 (77,4%)	27 (87,1%)	
<i>Manipulación abdominal</i>				< 0,001
Sí	27 (43,5%)	24 (77,4%)	3 (9,7%)	
No	35 (56,5%)	7 (22,6%)	28 (90,3%)	
<i>Automedicación</i>				
Uso de analgésicos	12 (19,4)	6 (19,4%)	6 (19,4%)	0,439
Uso de antiespasmódico	6 (9,7%)	2 (6,5)	4 (12,9)	0,708
Uso de antibióticos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA
Uso de remedios caseros	15 (24,2%)	12 (38,7%)	3 (9,7%)	0,001
<i>Leucocitos</i>				
< 10,000/mm ³	5 (8,1%)	4 (12,9%)	1 (3,2%)	0,032
10-15,000/mm ³	17 (27,4%)	5 (16,1%)	12 (38,7%)	
15-20,000/mm ³	27 (43,5%)	12 (38,7%)	15 (48,4%)	
> 20,000/mm ³	13 (21%)	10 (32,3%)	3 (9,7%)	
<i>Proteína C reactiva</i>				0,07
< 80 mg/L	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
> 80 mg/L	4 (6,5%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)	
<i>Complicaciones</i>				
Apendicitis gangrenosa	5 (8,1%)	5 (16,1%)	0 (0,0%)	
Plastrón apendicular	5 (8,1%)	5 (16,1%)	0 (0,0%)	
Absceso intraabdominal	5 (8,1%)	5 (16,1%)	0 (0,0%)	
Perforación de apéndice cecal	20 (32,3%)	20 (64,5%)	0 (0,0%)	
Peritonitis generalizada	2 (3,2%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)	

^aPrueba de Chi-cuadrado, prueba de Mann-Whitney U, prueba exacta de Fisher, según requerido. ^bTiempo entre inicio de síntomas y hospitalización. ^cEscala análoga del dolor (1-10 puntos). NA: no aplica.

Tabla 2. Características de los pacientes con dos o más complicaciones en el grupo de casos

No. Caso	Edad	Sexo	Tiempo de evolución ^a	Manipulación abdominal	Complicaciones asociadas
Caso 1	6 años	Hombre	72 h	Sí	Perforación apéndice cecal, peritonitis generalizada
Caso 2	10 años	Hombre	168 h	Sí	Perforación apéndice cecal, absceso intraabdominal
Caso 3	10 años	Mujer	48 h	Sí	Perforación apéndice cecal, plastrón apendicular
Caso 4	14 años	Mujer	72 h	Sí	Perforación apéndice cecal, plastrón apendicular, absceso intraabdominal
Caso 5	15 años	Mujer	72 h	Sí	Perforación apéndice cecal, peritonitis generalizada.

^aTiempo de evolución entre el inicio del dolor abdominal y la hospitalización.

Tabla 3. Factores de riesgo para apendicitis aguda complicada en análisis univariado y modelo multivariable mediante regresión logística binaria

Variable	OR no ajustado (IC, 95%)	Valor p ^c	OR ajustado (IC, 95%)	Valor p ^c
Sexo masculino (vs femenino)	3,07 (1,05-8,93)	0,04	2,74 (0,57-13,11)	0,22
Edad ^a	0,99 (0,87-1,13)	0,92	-	-
Tiempo de evolución ^b	1,03 (1,01 - 1,05)	0,003	1,02 (0,99-1,05)	0,09
Uso de remedios caseros	5,89 (1,46 - 23,73)	0,003	-	-
Leucocitos al ingreso > 20.000/mm ³ (vs. < 20.000)	4,44 (1,08-18,18)	0,03	2,90 (0,40-20,95)	0,28
Manipulación abdominal	32,00 (2,22 - 137,5)	0,001	15,94 (3,40-74,59)	< 0,001

Abreviaciones OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza. Modelo final ajustado para factores de riesgo significativos en el análisis univariado. Se excluyó el uso de remedios caseros del modelo final por considerarse un factor de confusión (Prueba de Mantel-Haenszel; p > 0,05). ^aPor cada año de edad de vida. ^bTiempo en horas entre el inicio de síntomas y hospitalización. ^cPrueba de χ^2 de Wald.

de prácticas culturales, para el desarrollo de apendicitis complicada, que incluyen la manipulación abdominal y la ingesta de remedios caseros.

Dichas prácticas culturales son utilizadas frecuentemente en personas con cuadro de dolor abdominal, tratándose muchas veces de AA. La AA es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico en la población pediátrica. Se estima que representa el 1-8% de los niños que acuden al servicio de emergencias con dolor abdominal²². Aproximadamente el 30-74% de los niños presentan AA complicada, con tasas que oscilan entre el 69-93% para pacientes entre 2-5 años y el 100% para los niños de 1 año^{23,24}. Esto contrasta con lo encontrado en nuestro estudio, cuyo grupo etario con mayor frecuencia de complicaciones fue de 7-12 años.

Dentro de los factores de riesgo más estudiados para la complicación de la AA, se encuentra el tiempo prolongado entre el inicio de síntomas y la intervención quirúrgica. Esto suele ocurrir debido al retraso diagnóstico a consecuencia de la clínica insidiosa de la AA en niños^{4,25,26}. La prevalencia de perforación es de un 7% cuando los síntomas están presentes en menos de 24 h, y aumenta exponencialmente a 98%, cuando los síntomas están presentes más de 48 h²⁷. A diferencia

con lo descrito, en este estudio el 51,6% de los casos tuvo una evolución clínica menor a 48 h, lo cual sugiere la existencia de otro factor de riesgo que pudiese contribuir a la complicación.

Una de las causas más frecuentes de retraso diagnóstico en Latinoamérica son las creencias socioculturales, como el *empacho* y su respectivo tratamiento. En un estudio de serie de casos de AA complicada con el antecedente de manipulación abdominal, propone la posibilidad de un incremento en el riesgo de complicación de AA por factores externos, como la manipulación abdominal¹⁰.

En un estudio realizado por Rodríguez-Herrera G., describe que 18,42% de los pacientes estudiados tuvo el antecedente de manipulación abdominal y establece que esta no afecta la evolución real de la AA, pero retrasa la consulta médica temprana, esperando a ser “curados” por el tratamiento tradicional²⁸. Sin embargo, en este estudio se establece que la manipulación abdominal es el factor más influyente para la complicación de una AA instaurada, incrementando el riesgo hasta 16 veces más en aquellos expuestos a la manipulación.

Múltiples estudios previos han establecido la automedicación como un factor de riesgo para el desarrollo

de AA complicada^{29,30}. En este estudio, el uso de analgésicos y antiespasmódicos no fueron determinantes para la complicación de la AA. Sin embargo, la ingesta de remedios caseros como tés, infusiones herbales y/o aceites como parte del tratamiento empírico del *empacho*, incrementaron el riesgo significativamente en el análisis univariado.

Este tratamiento empírico, podría acelerar el proceso fisiopatológico de un cuadro de AA ya instaurado. La aplicación extrínseca de presión en el abdomen de forma reiterada podría incrementar la presión intraabdominal, incrementando así mismo la presión intracecal, contribuyendo al colapso vascular, dando como resultado un estado isquémico que conlleva a la perforación del apéndice en menos tiempo de evolución.

De igual forma, la manipulación abdominal o “*so-bada*” no solamente aumenta el riesgo de complicación de la AA, sino también contribuye al cambio en el cuadro clínico. Debido a la perforación del apéndice, el cuadro progresa en muchas ocasiones, a una peritonitis generalizada⁶.

La diarrea, asociada a dolor abdominal generalizado y fiebre en una AA, puede simular un cuadro de gastroenteritis. La gastroenteritis es el diagnóstico erróneo más común, de hecho, la diarrea puede estar presente entre el 33 - 41% de los pacientes con AA³¹. En este estudio, los cambios notables en el cuadro clínico fueron el aumento de intensidad del dolor posterior a la manipulación, aparición de diarrea y estreñimiento en algunos pacientes. Este cambio en el cuadro clínico contribuye a la demora del diagnóstico y al tratamiento oportuno por parte del personal médico, aumentando el riesgo de complicación.

Nuestros resultados deben ser evaluados en vista de sus limitaciones debido a su carácter retrospectivo, la información recolectada es limitada a lo consignado en los expedientes clínicos; así mismo, existe el riesgo de sesgo de memoria debido a la recolección de información mediante entrevista directa. El tamaño de la muestra en este estudio es pequeño, lo cual, influye en la fiabilidad de los intervalos de confianza observados en algunas variables en el modelo de regresión logística. Sin embargo, esta limitación fue sopesada por un análisis post hoc de sensibilidad. El estudio fue realizado en un hospital con recursos limitados, en el cual el diagnóstico de apendicitis aguda es realizado por un especialista en cirugía pediátrica mediante clínica, muchas veces sin apoyo de estudios de imagen, por lo

cual no se tomaron en cuenta dichos estudios. No se tomó en consideración el tipo de maniobras realizadas por el familiar o terapeuta, ya que estas podrían ser distintas para cada paciente, ni el número de veces que se realizaron dichas maniobras. No obstante, cabe destacar que nuestros resultados proveen evidencia sobre los riesgos de la manipulación abdominal y la ingesta de remedios caseros como tratamiento empírico para apendicitis aguda. Se recomienda estudios prospectivos a gran escala para explorar y entender los mecanismos subyacentes de este fenómeno.

Conclusión

Las creencias culturales como el *empacho* y sus respectivos tratamientos como son la manipulación abdominal y la ingesta de remedios caseros, son factores de riesgo para la complicación de un cuadro instaurado de AA, así mismo contribuyen a la prolongación del tiempo de evolución y retraso diagnóstico. Por lo tanto, se recomienda al personal médico tener en cuenta el antecedente de manipulación abdominal en aquellos pacientes pediátricos con dolor abdominal agudo.

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

- Gadiparthi R, Waseem M. Pediatric Appendicitis. [Actualizado el 5 de julio de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jun. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441864>
- Sellars H, Boorman P. Acute appendicitis. *Surgery (Oxford)*. 2017;35(8):432-8. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.002
- Crusellas O, Comas J, Vidal O, et al. Manejo y Tratamiento de la Apendicitis Aguda. *JANO*. 2008; 1682:29-33.
- Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1):15. doi: 10.1186/s13052-017-0335-2.
- Baird DLH, Simillis C, Kontovounisios C, et al. Acute appendicitis. *BMJ*. 2017;357: j1703. doi: 10.1136/bmj.j1703.
- Stringer MD. Acute appendicitis. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(11):1071-6. doi: 10.1111/jpc.13737.
- Bonilla L, Gálvez C, Medrano L, et al. Impacto de la COVID-19 en la forma de presentación y evolución de la apendicitis aguda en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 94(4):245-51. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.12.003.
- Rentea RM, St Peter SD. Pediatric Appendicitis. *Surg Clin North Am*. 2017;97(1):93-112. doi: 10.1016/j.suc.2016.08.009.
- Sakellaris G, Partalis N, Dimopoulou D. Apendicitis en niños de edad preescolar. *Salud(i) Ciencia*. 2015;(21):284-93.
- Aguilar-Andino D, Licona Rivera T, Osejo Quan J, et al. Apendicitis aguda complicada en pacientes pediátricos con antecedentes de "empacho" y manipulación abdominal: serie de casos. *Andes Pediatr*. 2021;92(1):86-92. doi: 10.32641/andespediatr.v92i1.3352
- Quandt SA, Sandberg JC, Graham A, et al. Mexican Sobadores in North Carolina: Manual Therapy in a New Settlement Context. *J Immigr Minor Health*. 2017;19(5):1186-95. doi: 10.1007/s10903-016-0466-3.
- Campos-Navarro R, Scarpa GF. The cultural-bound disease "empacho" in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol*. 2013;148(2):349-60. doi: 10.1016/j.jep.2013.05.002.
- Urióstegui-Flores A. Síndromes de filiación cultural atendidos por médicos tradicionales. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2015;17(2):277-88. doi: 10.15446/rsap.v17n2.42243
- Campos R. El empacho: una enfermedad popular en infantes del Uruguay. *Rev. Urug. Antropología Etnografía*. 2017;2(2):45-61. doi: <https://doi.org/1029112/2.2.3>.
- Campos Navarro R. El empacho: revisión de una enfermedad popular infantil chilena (1674-2014). *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(1):63-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.024>.
- Welton M, Rodríguez-Lainz A, Loza O, et al. Use of leadglazed ceramic ware and lead-based folk remedies in a rural community of Baja California, Mexico. *Glob Health Promot*. 2018;25(1):6-14. doi: 10.1177/1757975916639861
- Sandberg JC, Quandt SA, Graham A, et al. Medical Pluralism in the Use of Sobadores among Mexican Immigrants to North Carolina. *J Immigr Minor Health*. 2018;20(5):1197-205. doi: 10.1007/s10903-017-0660-y
- Graham A, Sandberg JC, Quandt SA, et al. Manual Therapy Practices of Sobadores in North Carolina. *J Altern Complement Med*. 2016;22(10):841-6. doi: 10.1089/acm.2015.0323
- Espinosa-Cortés LM, Hernández Martínez BA. Empacho y prácticas terapéuticas en la costa chica de Guerrero y Oaxaca. *Rev Invest Clin*. 2012;64(6 Pt 1):576-85.
- Pérez-Ochoa M, Chávez-Servia J, Vera-Guzmán A, et al. Medicinal Plants Used by Indigenous Communities of Oaxaca, Mexico, to Treat Gastrointestinal Disorders. En: Perveen S, Al-Taweel A. editores. *Pharmacognosy - Medicinal Plants* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [citado 2022 Jul 20]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/64792> doi: 10.5772/intechopen.82182 21.
- Wong-Baker FACES Foundation. Resources - Wong-Baker FACES Foundation [Internet] [actualizado 2 jul. 2018; citado 15 enero. 2022]. Disponible en: <https://wongbakerfaces.org/resources/>.
- 22.Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med*. 2000;36(1):39-51. doi: 10.1067/mem.2000.105658.
- Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(3):160-2. doi: 10.1097/00006565-200006000-00005. PMID: 10888451.
- Ponsky TA, Huang ZJ, Kittle K, et al. Hospital- and Patient-Level Characteristics and the Risk of Appendiceal Rupture and Negative Appendectomy in Children. *JAMA*. 2004;292(16):1977-82. doi:10.1001/jama.292.16.1977
- Rassi R, Muse F, Cuestas E. Apendicitis aguda en niños menores de 4 años: Un dilema diagnóstico. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2019;76(3):180-4. doi: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n3.23661>
- Serres SK, Cameron DB, Glass CC, et al. Time to appendectomy and Risk of Complicated Appendicitis and Adverse Outcomes in Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):740-6. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0885
- Marmo AS, editor. *Appendicitis: Risk factors, management strategies and clinical implications*. Emergency and intensive care medicine. New York: Nova Biomedical; 2014. XVII.
- Rodríguez-Herrera G. Revisión de casos operados con diagnóstico clínico de apendicitis aguda en pacientes. *Acta Med Costarric*. 2003;45(2):62-7.
- Cruz Díaz LA, Colquehuanca Hañari C, Machado Nuñez A. Tiempo de enfermedad y premedicación como riesgo para apendicitis perforada en el Hospital de Ventanilla 2017. *Rev Fac Med Hum*. 2019;19(2):57-61.
- Khan J, Ali A, Sarwar B. Causes of Delayed presentation of acute appendicitis and how it affects morbidity and mortality. *J Saidu Med Coll Swat*. 2018;8:34-7. Doi: <https://doi.org/10.52206/jsmc.2018.8.1.%25p>
- Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, et al. Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. *World J Clin Pediatr*. 2015;4(2):19-24. doi: <https://doi.org/10.52206/jsmc.2018.8.1.%25p>

Evaluación de una herramienta de estimación rápida de peso para urgencias pediátricas

Evaluation of a rapid weight estimation tool for pediatric emergencies

Tito Andrés Ortega Toro^a, Javier Sierra Abaunza^{a,b}, Jorge H. Botero Garcés^c,
Vanessa Margarita Lasso^a, Liliana C. Sarria^a

^aEspecialista en Pediatría, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^bDepartamento de Pediatría, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^cGrupo de Parasitología, Facultad de Medicina, Corporación de Patologías Tropicales, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Recibido: 01 de octubre de 2021; Aceptado: 8 de agosto de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La estimación rápida de peso para urgencias pediátricas se puede hacer con varios métodos, dentro de ellos está la Cinta de Broselow. La cinta fue desarrollada con datos de niños(as) estadounidenses y su exactitud es variada, según el rango de peso en que se encuentre el/la niño(a).

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este estudio se evalúa el desempeño de la Cinta Pediátrica Colombiana en comparación con la Cinta de Broselow. Además, se identifica el rango de peso en el cual ambas cintas hacen la mejor estimación de pesos en niños(as) colombianos.

Resumen

La medición del peso es fundamental en el tratamiento de pacientes pediátricos en emergencias, sin embargo, en casos de inestabilidad del paciente o limitación de recursos, la estimación del peso se convierte en una alternativa plausible. Existen métodos de estimación rápida, aunque con discrepancias de desempeño en diferentes poblaciones. **Objetivo:** Comparar el desempeño de la “Cinta Pediátrica Colombiana” (CPC) y Cinta de Broselow (CB) en la estimación del peso en pediatría. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo de corte transversal y de análisis de concordancia. Muestra de 42.232 niños(as) de la Encuesta Nacional de Situación Nutricional de Colombia de 2010. Para la evaluación del desempeño se tuvo en cuenta la predicción de zonas y peso de cada herramienta y su concordancia mediante el coeficiente Kappa y el índice de Bland-Altman. **Resultados:** El índice Kappa de Cohen para la CB respecto a la concordancia del área de color fue de 0,57 y para la CPC fue del 0,65. El índice de Bland-Altman para la CPC del peso real y el peso estimado mostró una diferencia media de 0,005 Kg (IC95; -4,1 a +4,1), y para la CB de 0,13 Kg (IC95; -5,2 a 5,5). El análisis de diferencia de porcentajes de concordancia entre las dos herramientas mostró una diferencia global estadísticamente significativa a favor de la CPC, 66% vs 70% ($p = 0,00001$). **Conclusiones:** En niños(as) colombianos la CB sobreestima o subestima el peso hasta en 21% comparado con el valor real, mientras la CPC se puede utilizar con mejor desempeño para estimar el peso.

Palabras clave:
Cinta de Broselow;
Peso Corporal;
Talla;
Predicción;
Pediatría;
Cinta Pediátrica Colombiana;
Medicina de Urgencia Pediátrica.

Abstract

Weight measurement is essential in the treatment of pediatric patients in emergencies, however, in cases of patient instability or limited resources, weight estimation becomes a plausible alternative. There are rapid estimation methods, although with performance discrepancies in different populations. **Objective:** To compare the performance of the “Colombian Pediatric Tape” (CPT) and Broselow Tape (BT) in weight estimation in children. **Patients and Method:** Descriptive cross-sectional study and concordance analysis. Sample of 42,232 children from the 2010 National Survey of the Nutritional Situation of Colombia. For the performance evaluation, the prediction of zones and weight of each tool and their concordance using the Kappa coefficient and the Bland-Altman index were considered. **Results:** Cohen’s Kappa index for the BT with respect to the color area agreement was 0.57 and for the CPT it was 0.65. The Bland-Altman index for CPT of the actual weight and the estimated weight showed a mean difference of 0.005 Kg (CI95; -4.1 to +4.1), and for the BT was 0.13 Kg (CI95; -5.2 to 5.5). The percentage difference analysis of concordance between the two tools showed a statistically significant overall difference in favor of the CPT, 66% Vs 70% ($p = 0.00001$). **Conclusions:** In Colombian children, the BT overestimates or underestimates the weight by up to 21% with respect to the real value, while CPT can be used with better performance to estimate the weight.

Keywords:

Broselow Tape;
Body Weight;
Body Height;
Forecasting;
Pediatrics;
Colombian Pediatric Tape;
Pediatric Emergency Medicine.

Introducción

La atención adecuada de la población pediátrica en emergencias constituye un reto para el personal médico¹, en gran medida debido a que la mayoría de los métodos para seleccionar el tamaño adecuado de los equipos y las dosis correctas de los medicamentos se basan en el peso del paciente. Sin embargo, muchas veces no es posible una medida exacta por la condición de los pacientes, recurriendo a estimaciones del peso hasta en el 98% de los casos^{2,3}. Estas estimaciones, de no ser adecuadas, ponen en riesgo la salud y la vida de los pacientes.

En Pediatría la administración inadecuada de medicamentos constituye el tipo de error más frecuente en la atención médica, lo cual se ha asociado a la necesidad de realizar cálculos individualizados basados en el peso de cada paciente^{4,5}. Siendo los errores en la prescripción médica tres veces más frecuentes en niños(as) que en adultos en condiciones similares⁶. Otro factor que contribuye al incremento de errores, hasta en un 25%, es la necesidad de realizar cálculos rápidos en un ambiente de estrés, como lo son los escenarios de urgencias y emergencias pediátricas, en los cuales se incrementa el estrés cognitivo^{7,8}.

Ante esta realidad es evidente el beneficio de herramientas que puedan disminuir o eliminar la necesidad de realizar estimaciones, cálculos y por consiguiente el porcentaje de errores cometidos. Como lo ha planteado Luten⁸, las ayudas para la reducción del estrés cognitivo durante la reanimación, independiente de su forma de presentación sea física o electrónica, deberían cumplir con algunos requisitos como eliminar la necesidad de realizar cálculos durante el tiempo crítico, facilitar el reconocimiento de errores y por último

facilitar la transformación de actividades complejas (no automáticas), en actividades de menor complejidad (automáticas).

Varios métodos de estimación han sido publicados, entre ellos la estimación por parte de los padres, personal de enfermería o médicos. Uno de los métodos más usados es el cálculo de acuerdo con la edad como las fórmulas de Luscombe-Owens⁹. Sin embargo, se ha reportado baja exactitud de estas fórmulas y por tanto no constituyen una medida efectiva para reducir el riesgo de errores¹⁰.

También se han descrito cintas basadas en la longitud siendo la más aceptada la Cinta de Broselow (CB). Esta cinta relaciona la longitud con categorías de peso en una cinta de colores. Usando los datos del U.S. Census and the National Center for Health Statistics, la cinta fue desarrollada por Jhon Broselow y Robert Luten en 1986 y validada posteriormente en 1987^{11,12}, mostrando una mayor concordancia en comparación con la estimación por parte de personal médico¹³ y fórmulas matemáticas¹⁴. Adicionalmente a la estimación del peso, la CB provee información acerca de la dosis de los medicamentos y del tamaño de los equipos utilizados en reanimación¹⁵, por tanto puede reducir la carga cognitiva en una situación de estrés y contribuir a la reducción de potenciales errores médicos secundarios a cálculos erróneos, en consecuencia la CB se ha convertido en una herramienta común en la reanimación¹⁶ y ha sido recomendada por las guías de reanimación pediátrica avanzada de la American Heart Association y el European Resuscitation Council^{17,18}.

Sin embargo, estudios en diferentes poblaciones alrededor del mundo han reportado diferencias en su desempeño, con una exactitud (proporción de pesos estimados dentro del 10% del peso real) variando entre

el 33 y el 91%², una razón de esta variación se puede encontrar en que la versión más actualizada, utiliza datos de población exclusivamente Norteamericana del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007 y que de manera similar a las fórmulas basadas en la edad, el método de Broselow tiende a subestimar el peso en los niños(as) de países industrializados donde el sobrepeso se ha incrementado y sobreestimarlos en niños(as) de regiones donde la desnutrición es más común¹⁹. Estas variaciones podrían llevar a uso inadecuado de equipos de reanimación y a errores en la medicación. Hasta el momento de la realización del presente estudio no se encontraron estudios que reporten la precisión de esta herramienta en la población colombiana.

El objetivo de este estudio es determinar la concordancia de dos herramientas de estimación de peso (CB, CPC) y el peso real medido en una muestra de niños(as), y al mismo tiempo comparar su desempeño.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo de corte transversal, y de comparación de desempeño entre dos herramientas de predicción de peso.

La muestra se obtuvo de la Encuesta Nacional de Situación Nutricional de Colombia, ENSIN 2010, un estudio poblacional de cobertura nacional con representatividad urbana y rural, realizado entre el 2008 al 2010 en los 32 departamentos de Colombia. Se incluyeron niños(as) de nacionalidad colombiana con edad comprendida entre 1 mes y 12 años, de ambos sexos.

Los criterios de exclusión fueron, niños(as) con datos incompletos, longitud menor a 47 cm o mayor de 143,6 cm, peso mayor a 40 Kg, mal estado de salud, edema y obesidad Infantil. Los criterios de exclusión fueron elegidos, teniendo en cuenta la mayor variabilidad y dispersión de los datos con valores antropométricos extremos, además en el caso específico de la obesidad, la inclusión de estos datos podría llevar a sobreestimar el peso real de los pacientes, lo cual podría llevar a errores en los cálculos de medicamentos y equipos en pacientes sin esta patología.

Los datos antropométricos fueron obtenidos de la base de datos de ENSIN 2010, la recolección original de estos datos se realizó mediante un ejercicio de estandarización con determinación de precisión y exactitud después del entrenamiento del personal en la toma de las medidas antropométricas y el uso de equipos normalizados y calibrados. Para la toma de peso se utilizó una balanza electrónica marca Seca referencia 872, con una capacidad de 200 kilos y una precisión de 50 gramos (en los pesos de 0 hasta 50 kg). Para la toma de la talla se utilizaron tallímetros portátiles en made-

ra marca Diseños Flores S.R. Ltda, con una capacidad máxima de 2 m y una precisión de 1 mm y 3 tallímetros en madera marca Weight and Measure LLC, antiguamente Shorr Productions, con una capacidad máxima de 1,97 m y una precisión de 1 mm.

De una muestra inicial de 53.632 niños(as), finalmente se llegó a una muestra final de 42.232 individuos, luego de aplicar los criterios de exclusión. El uso de la base de datos ENSIN 2010 para el desarrollo de esta investigación, fue solicitado y autorizado por el repositorio del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

Desarrollo de la nueva cinta

Usando el programa SPSS Statistics Versión 24 y con base en la muestra seleccionada se transformó la variable Talla de la base de datos, de una variable continua a una variable discreta, y se calculó la media aritmética de peso correspondiente para cada talla (ej, para los pacientes con talla de 47,48 y 49 cm el peso correspondiente fue 3 kg). Con esta información se crearon 9 intervalos (zonas de colores), en las cuales con la longitud de cada paciente se puede predecir el peso de una manera más ágil en el contexto de emergencias, cuando el paciente no se pueda movilizar facialmente o en regiones alejadas de escasos recursos. Los intervalos de las zonas y de los pesos predichos se optimizaron teniendo en cuenta las regresiones lineares proporcionadas por el método Bland-Altman (figura 1).

Para la información contenida en la CPC, como dosis recomendada de medicamentos, tamaños de dispositivos, valores normales de variables fisiológicas y algoritmos, se tomó como referencia las guías de reanimación pediátrica de 2020 publicadas por la AHA¹⁸.

Para la selección de la información se tuvo en cuenta otras herramientas publicadas en el mundo y los resultados de una encuesta aplicada a 70 profesionales de la salud (Pediatras, residentes de pediatría y médicos), de diferentes niveles de atención en Colombia, acerca de la información que consideraban relevante en el contexto de emergencias y urgencias pediátricas, añadiéndose en el lado B de la cinta la información acerca del manejo de estado epiléptico y las dosis de los antídotos mayor uso en el país.

Estimación del peso mediante la CB y la CPC

Se recomienda para usar la CB extender la cinta a lo largo del cuerpo del niño desde el inicio de la cabeza hasta sus talones. El color de la cinta que está a nivel de los talones del niño proporcionará su peso aproximado en kilogramos y su zona de color, el mismo procedimiento se lleva a cabo en el caso de la CPC.

En este caso, el peso y la zona de color predicho se estimaron con la talla registrada en la base de datos, extrapolando este valor a los intervalos descritos de color

a.				b.																								
Características Cinta Pediátrica Colombiana (CPC)				3KG					4KG					5KG					6KG					7KG				
Zonas CPC	Rango de Talla (cm)	Rango de Peso (Kg)	Color	BLANCO										MORADO														
1	47,00 - 59,301	3-5	Blanco	Reanimación										Reanimación														
2	59,31 - 67,801	6-7	Morado	Adrenalina IV/IO (1mg/1mL): 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg										Adrenalina IV/IO (1mg/1mL): 0.07 mg														
3	67,81 - 76,201	8-9	Amarillo	Adrenalina IV/IO (1mg/10mL): 0.3 mL, 0.4 mL, 0.5 mL										Adrenalina IV/IO (1mg/10mL): 0.7 mL														
4	76,21 - 85,401	10-11	Azul	Adrenalina ET (1mg/1mL): 0.3 mL, 0.4 mL, 0.5 mL										Adrenalina ET (1mg/1mL): 0.7 mL														
5	85,41 - 97,301	12-14	Rosado	Amiodarona IV/IO: 15 mg, 20 mg, 25 mg										Amiodarona IV/IO: 32 mg														
6	97,31 - 109,801	15-18	Gris	Lidocaina IV/IO: 3 mg, 4 mg, 5 mg										Lidocaina IV/IO: 6.5 mg														
7	109,81 - 122,501	19-23	Naranja	Desfibrilación dosis:										Desfibrilación dosis:														
8	122,51 - 134,101	24-29	Verde	2-4J/Kg: 6-12J, 8-16J, 10-20J										2-4J/Kg: 13-26J														
9	134,11 - 143,601	30-36	Rojo	6-10J/Kg: 18-30J, 24-40J, 30-50J										6-10J/Kg: 39-60J														
				Cardioversión dosis 1 y2:										Cardioversión dosis 1 y2:														
				3/6J, 4/8J, 5/10J										7/13J														
				Convulsiones										Convulsiones														
				Lorazepam IV: 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg										Lorazepam IV: 0.7 mg														
				Diazepam IV: 0.6 mg, 0.8 mg, 1 mg										Diazepam IV: 1.3 mg														
				Diazepam rectal: 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg										Diazepam rectal: 3.2 mg														
				Fenobarbital carga: 60 mg, 80 mg, 100 mg										Fenobarbital carga: 130 mg														
				Fenitoina carga: 60 mg, 80 mg, 100 mg										Fenitoina carga: 130 mg														

Figura 1. Características Cinta Pediátrica Colombiana (CPC). **A.** Zonas de color, rangos de talla, peso correspondiente estimado y color asignado. **B.** Lado 1 de la cinta.

y peso para la CB. El mismo procedimiento se realizó para estimar el peso y la zona de color correspondiente para la CPC con los nuevos intervalos.

Identificación y control de error y sesgos

Se analizaron niños(as) de los 32 departamentos de Colombia con representatividad urbana, rural y de diferentes grupos étnicos. La información de datos antropométricos proviene de mediciones estandarizadas y verificadas, tomadas con equipos de alta precisión. Se excluyeron datos inconsistentes, incompletos, también de niños(as) con edema cuyo peso medido no refleja su peso real, obesidad y en mal estado de salud. Se realizó un remuestreo en varias oportunidades obteniendo iguales parámetros a los observados con la base de datos completa.

Variables

Las variables principales evaluadas en el actual estudio fueron: peso estimado por las cintas, zonas de color asignados por talla y por peso para las dos cintas.

Se consideró como variables dependientes: el peso estimado con la CB y el color asignado en la CB con base en el peso estimado, el peso estimado con CPC y el color asignado en CPC con base en el peso estimado. Como variables independientes se consideraron, la talla y el peso real (medidos).

Se consideraron potenciales variables de confusión a la presencia de edema, datos antropométricos extremos y mal estado de salud, por lo que se excluyeron del estudio.

Definición de las variables

Peso real: peso en kilogramos medido y registrado en la base de datos del ENSIN 2010.

Talla: estatura en centímetros medida y registrada en la base de datos del ENSIN 2010.

Peso estimado por CB: peso en kilogramos estimado por la talla usando la CB.

Peso estimado por CPC: peso en kilogramos estimado por la talla usando la CPC.

Zona de Color asignado en la CB por talla: área de color correspondiente en la CB estimada por la talla.

Zona de Color asignado en CPC por la talla: área de color correspondiente en la CPC estimado por la talla.

Zona de Color asignado en la CB por peso: área de color correspondiente en la CB estimada por el peso real.

Zona de color en la CPC por peso: área de color correspondiente en la CPC estimado por el peso real.

Análisis estadístico

Para las variables sociodemográficas como: sexo, edad, procedencia y etnia, se determinó la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa (proporción y porcentaje), con lo cual se elaboraron tablas de frecuencia. Además, se realizó estadísticas de resumen (estadística descriptiva) y se verificó la distribución normal de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk, cuando los datos se distribuyeron normalmente se informó la media con su respectiva desviación estándar o la mediana y su respectivo intervalo intercuartil (cuartil 3-Q3 menos el cuartil 1-Q1) cuando la distribución obtenida no era normal. Las variables categóricas se resumieron como proporciones.

La concordancia entre la zona de color asignado por el peso real en la CB y la zona estimada por la talla, se estimaron mediante el coeficiente Kappa, y el mismo análisis se realizó para la CPC. La interpretación del coeficiente kappa se realizó correlacionando su valor con una escala cualitativa que incluye seis niveles de fuerza de concordancia que son: ninguna (0-0,2), mínima (0,21-0,39), débil (0,40-0,59), moderada (0,6-0,79), fuerte (0,8-0,9) y casi perfecta (> 0,9)²⁰. Por otro

lado, la concordancia entre el peso estimado por la CB y el peso real medido y la concordancia entre el peso estimado por CPC y el peso real medido se evaluaron mediante el método Bland-Altman.

Para todas las pruebas estadísticas se utilizó una significancia del 95%, es decir, un error tipo I (α) igual a 5%, por lo tanto, se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Todos los datos obtenidos se analizaron con los programas, SPSS® versión 24, MedCalc Versión 15.8 y Epidat versión 3.1.

Consideraciones éticas

El estudio se acogió a los principios dictados por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos del 2005 y se amparó a la declaración de

Helsinki de la AMM- fortaleza, 2013. No se requirió la realización de consentimiento informado, ya que la información proviene de la base de datos de la encuesta ENSIN 2010 cuyo protocolo indica que se obtuvo consentimiento informado de sus participantes previa recolección de los datos.

La investigación y su protocolo fueron evaluados y aprobados por el Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia.

Resultados

Se evaluaron un total de 42.232 niños(as), cuya distribución de las variables sociodemográficas se muestra en la tabla 1. La distribución por sexo y grupos de edad de los participantes fue similar. Además, se evidencia una representatividad de todos los grupos étnicos y de minorías que en su orden descendente principalmente son: Indígena, Afrocolombiano y Raizal archipiélago. El grupo más representativo con 31.347 niños(as) (74,2%) no pertenecen a ningún grupo étnico reconocido legamente, lo cual se denomina mestizos. Con relación a la región de procedencia y área se tuvo información de todos los departamentos de Colombia de la zona rural 39,1% y urbana, 60,9%.

La evaluación de concordancia entre el color asignado en la CB basado en el peso estimado por la talla y el color reasignado en la misma con base en el peso real, realizada con el índice Kappa de Cohen, mostró un índice de 0,578 (IC95; 0,573 a 0,583), mientras que el mismo análisis para la CPC mostró un índice de 0,65 (IC95; 0,645 a 0,655), lo cual indica una fuerza de concordancia débil y moderada respectivamente (tabla 2).

También, se realizó el mismo análisis de concordancia para la CPC, pero teniendo en cuenta subgrupos de las diferentes variables sociodemográficas y se encontró un índice con fuerza de concordancia considerable y valores homogéneos para las distintas variables (tabla suplementaria 1).

El análisis de porcentajes de concordancia entre el color asignado por cada cinta, basado en el peso estimado por la talla y el color reasignado en la misma con base en el peso real mostró un 70% de concordancia para la CPC y un 66% para la CB con una $p < 0,001$.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	n	(%)
Sexo		
Niños	21.982	(52,1)
Niñas	20.250	(47,9)
Etnia		
Indígena	5.894	(14)
Gitano(a)/Rom	11	(0,0)
Raizal del archipiélago	323	(0,8)
Palenquero(a) de San Basilio	15	(0,0)
Afrocolombiano	4.642	(11,0)
Ninguna de las anteriores	31.347	(74,2)
Edad		
Lactantes (0 a 2 años)	9.943	(23,5)
Preescolares (3 a 6 años)	14.439	(34,2)
Escolares y adolescentes (7 a 12 años)	17.850	(42,3)
Área de residencia		
Zona Urbana (cabecera municipal)	25.721	(60,9)
Zona Rural (centro poblado y población dispersa)	16.511	(39,1)
Región de procedencia		
Atlántica	10.114	(23,9)
Oriental	6.161	(14,6)
Central	8.937	(21,2)
Pacífica	5.596	(13,3)
Bogotá	2.013	(4,8)
Territorios nacionales	9.411	(22,3)

Tabla 2. Concordancia entre color por peso estimado y color por peso real

Instrumento	Coefficiente Kappa	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)
CB	0,578	0,003	0,573 - 0,583
CPC	0,65	0,003	0,645 - 0,655

CB: Cinta de Broselow; CPC: Cinta Pediátrica Colombiana

El mismo análisis por zonas individuales encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la CPC para las zonas 2, 3, 4, 5, 6 y 8; para las zonas 1 y 7 no se encontró diferencia y en cuanto a la zona 9 la diferencia estadísticamente significativa fue a favor de la CB (tabla 3).

El análisis de Bland-Altman del peso real medido versus el peso estimado con la CPC mostró una diferencia media en kilogramos de 0,005 (IC95; -4,1 a +4,1), mientras que el Bland-Altman para el peso real medido y el peso estimado con la CB mostró una diferencia media en kilogramos de 0,13 (IC95; -5,3 a 5,5), (figura 2), en cuanto a la diferencia media porcentual esta fue de -0,3% (IC95; -21 a 21%) para la CB y de -0,1% (IC95; -18 a 17%) para la CPC.

Discusión

En escenarios de reanimación cuando optimizar el tiempo es esencial o cuando las herramientas no están disponibles en sitios de bajos recursos económicos (ej., no disposición de balanzas, cunas o camas con balanzas incluidas) es un reto determinar el peso exacto y con ello la dosis de fármacos, cardioversión o desfibrilación, y tamaño de los dispositivos médicos a utilizar. Convirtiendo a los métodos para estimar de manera rápida y económica el peso una alternativa real y de uso ampliamente distribuido^{15,16}. Uno de esos métodos es la CB; sin embargo, estudios han reportado imprecisión en la estimación de peso usando la CB dependiendo la región geográfica de su aplicación, como en el estudio de Milne, W. et al, con 6.361 niños(as) donde se encontró que la CB tuvo una diferencia media de 7,1%²¹, mientras que Asskaryar y Shankar en su cohorte de 1185 niños(as), con edades de 1 mes a 12

Zonas de color	Porcentaje concordancia		p
	CB	CPC	
1	80,2%	79,4%	0,77
2	67,1%	73,9%	< 0,001
3	64,8%	70,7%	< 0,001
4	64,8%	70,7%	< 0,001
5	69,6%	74,0%	< 0,001
6	70,0%	72,0%	< 0,001
7	72,5%	73,7%	0,0879
8	56,0%	70,5%	< 0,001
9	88,0%	70,8%	< 0,001
Comparación global	66,0%	70,0%	< 0,001

CB: Cinta de Broselow; CPC: Cinta Pediátrica Colombiana

años en la India reportaron que la CB sobreestima el peso en un 5-15% dependiendo de la zona de color²²; Khouli M, describió en una muestra de 815 niños(as) mexicanos, una diferencia del peso medido con relación al calculado en la CB en más de 10%¹¹; también se han reportado mayores diferencias usando la CB, con una diferencia media de 1,62 kilos²¹. Finalmente, en el metaanálisis y revisión sistemática de Wells M, se describió estimación subóptima de la CB, siendo mayor la sobreestimación del peso en los países de bajos y medianos ingresos²³.

En el presente estudio, la CPC superó a la CB en cuanto a precisión en la estimación del peso con una diferencia media de 5 y 130 gramos respectivamente. Además, la CB presentó una variación de hasta -5,2 a +5,5 kg, frente a la CPC donde el 95% de las dife-

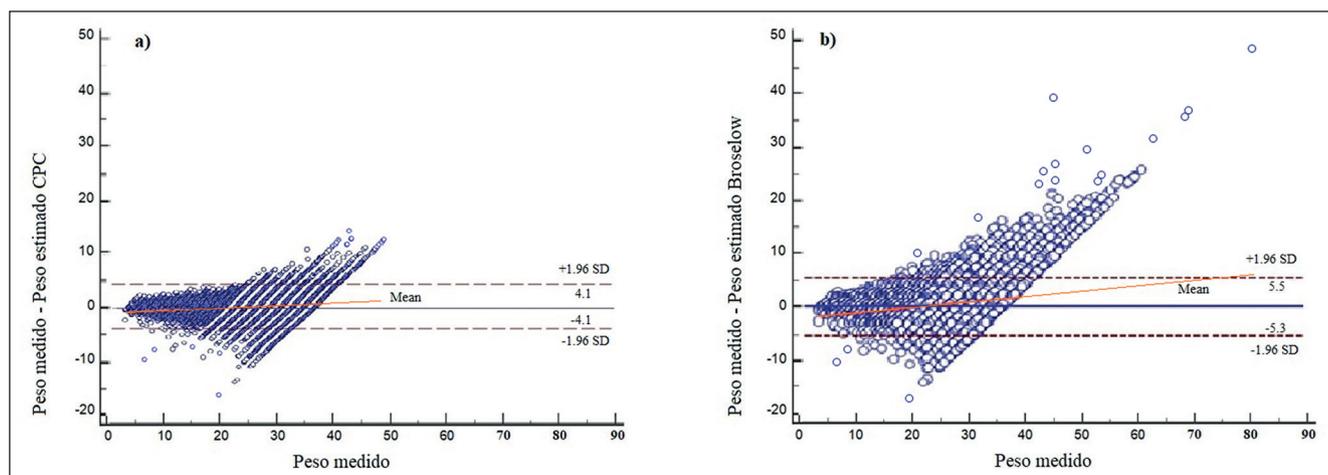


Figura 2. Análisis de Bland-Altman del real (medido) versus el peso estimado. a) Estimado por Cinta Colombiana Pediátrica; b) Estimado por cinta de Broselow.

rencias se encuentran en una variación menor observada entre -4,1 a 4,1 kg, siendo la diferencia mayor en niños(as) de mayor peso, tal como lo muestra el análisis Bland - Altman, la dispersión se hace mayor por encima de los 25 kg (figura 2). En cuanto a la concordancia medida por el índice Kappa de Cohen para la CB fue de 0,57 clasificándose como débil, frente al índice de 0,65 para la CPC la cual es moderada. Según lo reportado por McHugh ML un índice de Kappa < 0,6 indica concordancia inadecuada y que se debería otorgar poca confianza en los resultados de dicho estudio, como sucede con el Kappa de la CB²⁰. Estas diferencias de la CB en cuanto a la concordancia y la estimación del peso pueden llevar a sub o sobredosificaciones, o a la selección inadecuada del tamaño de los equipos en reanimación como hojas de laringoscopios o tubo endotraqueales, todo esto acarreando mayor riesgo para los pacientes o representando más tiempo valioso en reanimación^{4,6,8}.

Al analizar la diferencia de porcentajes de concordancia de las zonas de color para las dos cintas de acuerdo con el peso estimado por cada una y el medido, se encontró una diferencia global estadísticamente significativa a favor de la CPC (70% vs 66%; $p < 0,001$), con una diferencia de estimación global del 4% a favor de la CPC, y en el análisis individual por zonas se encontró que en 6 de estas la CPC fue superior a la CB y solo en una fue inferior, cuyo grupo correspondía al de mayor edad, teniendo en cuenta que en otros estudios ya se ha mencionado la disminución de precisión de la cinta a medida que aumenta el peso o la edad^{24,25,26}.

La fortaleza de la CPC está en que se elaboró con base en los datos antropométricos de una muestra representativa de la población colombiana y por tanto las estimaciones obtenidas por esta dan una mayor fiabilidad en su cálculo. Otra ventaja es que, al comparar los porcentajes de concordancia discriminados por diferentes variables sociodemográficas con la concordancia global, estos fueron similares, lo que la hace útil en los diferentes escenarios del país. Adicionalmente a la estimación del peso, la CPC provee información acerca de la dosis de los medicamentos y del tamaño de los equipos utilizados en reanimación en nuestro idioma nativo, por tanto, puede reducir la carga cognitiva en una situación de estrés y contribuir a la reducción de potenciales errores médicos secundarios a cálculos erróneos, en beneficio de la población colombiana.

Una de las limitaciones de este estudio es que es un diseño de corte trasversal basado en fuentes secundarias, aun cuando es una muestra representativa de niños(as) colombianos, similar al proceso con el cual se elaboró la CB para los Estados Unidos. Además, en las dos herramientas se utilizan datos tomados en el

2007 para la CB y del 2010 para la CPC, lo que se podría constituir en una limitante debido a la tendencia de incremento en el sobrepeso infantil en algunos países y a la desnutrición en otras regiones¹⁹. Sin embargo, las dos cintas son las más actualizadas en cada país de origen.

Conclusiones

En este estudio, con una muestra representativa de niños(as) colombianos, se encontró que la CB puede sobreestimar o subestimar el peso en un 21% y que su concordancia es inadecuada.

La CPC es una herramienta que se puede utilizar con mejor desempeño que la CB para estimar el peso de los niños(as) colombianos en los diferentes escenarios.

Se espera que la CPC, como herramienta médica, sea de utilidad en diferentes escenarios y regiones alejadas de Colombia, donde finalmente tendrá un impacto favorable para la niñez colombiana. Se sugiere que, en el futuro, se evalúe y valide el desempeño de la CPC en escenarios de urgencias pediátricas. Finalmente, también se sugiere pueda validar la CPC con una muestra de datos actualizados, de manera que se pueda disminuir el riesgo de errores derivados de los cambios nutricionales de la población colombiana.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Mishra DG, Kole T, Nagpal R, et al. A correlation analysis of Broselow™ Pediatric Emergency Tape-determined pediatric weight with actual pediatric weight in India. *World J Emerg Med.* 2016;7(1):40-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.01.007>.
- Young KD, Korotzer NC. Weight estimation methods in children: A systematic review. *Ann Emerg Med.* 2016;68(4):441-451.e10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.02.043>.
- Greig A, Ryan J, Glucksmann E. How good are doctors at estimating children's weight? *J Accid Emerg Med.* 1997;14(2):101-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/emj.14.2.101>.
- Kaufmann J, Laschat M, Wappler F. Medication errors in pediatric emergencies: a systematic analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(38):609-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2012.0609>.
- Kozer E, Seto W, Verjee Z, et al. Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department. *BMJ.* 2004;329(7478):1321. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38244.607083.55>.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.16.2114>.
- Salvendy G. *Handbook of human factors and ergonomics: Salvendy/handbook of human factors 4e.* Salvendy G, editor. Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons 2012.
- Luten R. Managing the unique size-related issues of pediatric resuscitation: Reducing cognitive load with resuscitation aids. *Acad Emerg Med.* 2002;9(8):840-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1197/aemj.9.8.840>.
- Luscombe M, Owens B. Weight estimation in resuscitation: is the current formula still valid? *Arch Dis Child.* 2007;92(5):412-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.107284>.
- Krieser D, Nguyen K, Kerr D, et al. Parental weight estimation of their child's weight is more accurate than other weight estimation methods for determining children's weight in an emergency department? *Emerg Med J.* 2007;24(11):756-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2007.047993>.
- Lubitz DS, Seidel JS, Chameides L, et al. A rapid method for estimating weight and resuscitation drug dosages from length in the pediatric age group. *Ann Emerg Med.* 1988;17(6):576-81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644\(88\)80396-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644(88)80396-2).
- Khouli M, Ortiz MI, Romo-Hernández G, et al. Use of the Broselow tape in a Mexican emergency department. *J Emerg Med.* 2015;48(6):660-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.082>.
- Rosenberg M, Greenberger S, Rawal A, et al. Comparison of Broselow tape measurements versus physician estimations of pediatric weights. *Am J Emerg Med.* 2011;29(5):482-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2009.12.002>.
- So T-Y, Farrington E, Absher RK. Evaluation of the accuracy of different methods used to estimate weights in the pediatric population. *Pediatrics.* 2009;123(6):e1045-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1968>.
- Wu M-T, Wells M. Pediatric weight estimation: validation of the PAWPER XL tape and the PAWPER XL tape mid-arm circumference method in a South African hospital. *Clin Exp Emerg Med.* 2020;7(4):290-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.15441/ceem.19.082>.
- Ralston ME, Myatt MA. Weight estimation tool for children aged 6 to 59 months in limited-resource settings. *PLoS One.* 2016;11(8):e0159260. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0159260>.
- Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, et al. European resuscitation council guidelines 2021: Paediatric life support. *Resuscitation.* 2021;161:327-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.015>.
- Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric basic and advanced life support: 2020 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2020;142(16_suppl_2):S469-523. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000901>.
- Wells M, Goldstein LN. How and why paediatric weight estimation systems fail - A body composition study. *Cureus.* 2020;12(3):e7198. DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7198>.
- McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(3):276-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.11613/bm.2012.031>.
- Milne WK, Yasin A, Knight J, Noel D, Lubell R, Filler G. Ontario children have outgrown the Broselow tape. *CJEM.* 2012;14(01):25-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.2310/8000.2011.110523>.
- Askaryar F, Shankar R. An Indian pediatric emergency weight estimation tool: prospective adjustment of the Broselow tape. *Int J Emerg Med.* 2015;8(1):78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-015-0078-z>.
- Wells M, Goldstein LN, Bentley A, et al. The accuracy of the Broselow tape as a weight estimation tool and a drug-dosing guide - A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017;121:9-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.026>.
- K C P, Jha A, Ghimire K, et al. Accuracy of Broselow tape in estimating the weight of the child for management of pediatric emergencies in Nepalese population. *Int J Emerg Med.* 2020;13(1):9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-020-0269-0>.
- Cattermole GN, Leung PYM, Graham CA, et al. Too tall for the tape: the weight of schoolchildren who do not fit the Broselow tape. *Emerg Med J.* 2014;31(7):541-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/emmermed-2012-202325>.
- Iloh ON, Edelu B, Iloh KK, et al. Weight estimation in Paediatrics: how accurate is the Broselow-tape weight estimation in the Nigerian child. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):146. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-019-0744-5>.

Desempeño cognitivo en preescolares con Hipotiroidismo Congénito incorporados en un programa de seguimiento

Cognitive performance of preschoolers with Congenital Hypothyroidism enrolled in a follow-up program

Esperanza Ontiveros M.^a, Juan A González M.^b, Rolando Rivera G.^c,
Carmen Sánchez P.^d, Gerardo Barragán M.^e

^aPsicóloga. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría-UAM-X. Ciudad de México, México.

^bPsicólogo. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. Ciudad de México, México.

^cDoctor en Antropología. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría-UAM-X. Ciudad de México, México.

^dDoctora en Ciencias Biológicas. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría-UAM-X. Ciudad de México, México.

^ePsicólogo. Laboratorio de Bacteriología Experimental, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

Recibido: 14 de abril de 2022; Aceptado: 01 de septiembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Hipotiroidismo Congénito sin tratamiento, puede dejar secuelas graves en el desarrollo cognitivo. La detección oportuna mediante tamiz neonatal y el inicio temprano del tratamiento, favorece el desarrollo cognitivo de los niños dentro de los límites de la normalidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio indica que la incorporación de pacientes con Hipotiroidismo Congénito al seguimiento farmacológico e intervención temprana, alienta la participación activa de los padres en el desarrollo de sus hijos y favorece el desempeño cognitivo en niños de nivel socioeconómico bajo.

Resumen

La edad de inicio del tratamiento es determinante para la evolución y limitación de las secuelas neurológicas del Hipotiroidismo Congénito (HC). Incorporar los niños a programas de seguimiento podría ser de gran ayuda. **Objetivo:** Evaluar el desempeño cognitivo en preescolares con HC incorporados a un programa de seguimiento. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo de 93 pacientes con diagnóstico confirmado de HC. Se evaluó el Cociente Intelectual (CI) mediante Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI) a los 4 y 5 años y WISC-R a los 6 años de edad. Se analizaron las puntuaciones de Escala Global (CIG), Verbal (CIV) y Ejecución (CIE). **Resultados:** La muestra de estudio fue de 80 niños. La edad promedio de inicio del tratamiento hormonal fue de 42 ± 18 días, el tratamiento inició en forma temprana en 25 pacientes (24 ± 6 días) y tardía en 55 (50 ± 16 días). La dosis promedio inicial de Levotiroxina fue de $13,5 \pm 1,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$; los pacientes

Palabras clave:

Hipotiroidismo
Congénito;
Cociente Intelectual;
Deterioro Cognitivo;
Programas de
Seguimiento

con atirosis e inicio tardío obtuvieron puntajes más bajos en la escala verbal (85 ± 14), ejecución (89 ± 12) y global (86 ± 13) a los 4 años de edad, comparados con pacientes con inicio temprano, quienes tuvieron puntaje dentro del punto de corte para la clasificación de CI normal (90-109 puntos). La comparación los 6 años de edad revela diferencias de hasta 14 puntos en el CI para la escala de ejecución y de 11 puntos en la escala global entre los niños con atirosis e inicio temprano, con y sin asistencia regular al programa de seguimiento. **Discusión:** Estos resultados respaldan la importancia del inicio temprano del tratamiento y la incorporación de los niños a programas de seguimiento y estimulación temprana. El tipo de hipotiroidismo y la edad de inicio del tratamiento fueron los factores más significativos que afectaron el desempeño cognitivo.

Abstract

The age at treatment initiation is decisive for limiting the neurological sequelae of Congenital Hypothyroidism (CH). Incorporating children into follow-up programs could be very helpful. **Objective:** To evaluate the cognitive performance of preschool children with CH incorporated into a follow-up program. **Patients and Method:** Prospective study of 93 patients with a confirmed diagnosis of CH. Intelligence quotient (IQ) was assessed using the Wechsler Preschool and Primary Intelligence Scale (WPPSI) at 4 and 5 years, and the WISC-R at 6 years of age. Full-Scale IQ (FSIQ), Verbal IQ (VIQ), and Performance IQ (PIQ) scores were analyzed. **Results:** The study sample was 80 children. The average age at starting hormonal treatment was 42 ± 18 days; treatment started early in 25 patients (24 ± 6 days) and late in 55 patients (50 ± 16 days). The mean initial dose of Levothyroxine was $13.5 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. Children with athyrosis and late initiation of treatment had lower scores on the VIQ (85 ± 14), the PIQ (89 ± 12), and the FSIQ (86 ± 13) scales at 4 years of age, in comparison with patients with early initiation of treatment. These patients scored within the cut-off point for the normal IQ classification (90-109 points). IQ comparison at 6 years of age revealed differences up to 14 points in the PIQ and 11 points in the FSIQ between children with athyrosis and early initiation of treatment, with and without regular attendance to the follow-up program. **Discussion:** These results support the importance of early initiation of treatment and the incorporation of children in follow-up programs and early stimulation. The etiology of hypothyroidism and the age at initiation of treatment were the most significant factors that affected cognitive performance.

Keywords:

Congenital Hypothyroidism; Intelligence Quotient; Cognitive Impairment; Follow-up Program

Introducción

La implementación de programas de tamizaje para la detección temprana y el tratamiento del Hipotiroidismo Congénito (HC) en recién nacidos, recomienda iniciar la terapia de reemplazo hormonal dentro de las dos primeras semanas después del nacimiento, para lograr un desarrollo cognitivo regular a través de la normalización de los niveles de la hormona T4 (Tiroxina) en dos semanas, y los niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides) en un mes¹. La recomendación internacional indica la administración de L-tiroxina en dosis inicial de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ para los casos severos (pacientes con concentraciones de T4 en suero menores a 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y niveles elevados de TSH) y de $\sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ para los casos moderados, siendo esta la terapia de elección para disminuir el riesgo de daño neurológico característico de este grupo de personas².

En México la detección temprana del HC mediante el programa de tamiz neonatal inicio en 1988 y se incorporó como obligatoria en la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993³ Vela-Amieva y cols.⁴ reportaron que para el 2004, un paciente con niveles de

TSH $\geq 10 \mu\text{UI}/\text{ml}$ en sangre de talón se consideraba sospechoso, hasta que se realizaran los estudios confirmatorios de diagnóstico mediante perfil tiroideo y gammagrafía. La edad media de inicio de tratamiento de reemplazo hormonal, reportada en su estudio fue de alrededor de 55 días; muy lejos de la edad ideal propuesta para el momento que era a los 30 días de vida extrauterina.

A la fecha se han implementado nuevas estrategias para reducir significativamente el tiempo transcurrido desde el tamizaje neonatal, la confirmación diagnóstica (perfil tiroideo, gammagrafía, concentración de T4L o ultrasonido tiroideo, edad ósea) y el inicio del tratamiento^{5,6}.

Diversos estudios han reportado que los niños con HC tratados tempranamente pueden obtener puntajes de CI que los ubican dentro de la normalidad en la escala global⁷; no obstante, otros reportes muestran que aun cuando los niños tratados tempranamente alcanzan un Cociente Intelectual normal, obtienen puntajes más bajos en habilidades como control postural, coordinación fina mano-ojo, habilidades visuo-espaciales, discriminación auditiva, atención, memoria y lenguaje

en comparación con niños control^{8,9}. Se ha demostrado también que la intervención temprana puede prevenir algunos de los déficits cognitivos en esos casos^{10,11}.

El objetivo de este estudio fue evaluar el Cociente Intelectual en preescolares con diagnóstico de HC incorporados a un programa de seguimiento de Neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de la Ciudad de México.

Pacientes y Método

Diseños del estudio y Pacientes

Estudio prospectivo de 93 pacientes con diagnóstico confirmado de HC que nacieron en los años 2003 y 2004, y que fueron enviados al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo por el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, para ser incorporados al Programa de Seguimiento. De estos, 13 pacientes fueron excluidos por abandono del programa, o por presentar otros padecimientos que afectan el desarrollo neurológico. La muestra de estudio estuvo conformada por 80 pacientes que recibieron tratamiento de reemplazo hormonal, y cumplieron con el criterio de contar por lo menos con 2 evaluaciones de desempeño cognitivo entre los cuatro y seis años de edad.

Evaluación psicológica

Las evaluaciones de Cociente Intelectual fueron realizadas por Psicólogos calificados, con 90% de confiabilidad, utilizando la Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI) a los 4 y 5 años¹² y WISC-R a los 6 años de edad¹³. Cada paciente fue evaluado en una única sesión con duración de 60-90 minutos. Se analizaron las puntuaciones de Escala Global (CIG), Verbal (CIV) y Ejecución (CIE).

Evaluación endocrinológica

El diagnóstico y el tratamiento hormonal fue realizado en el Servicio de Endocrinología del INP; las concentraciones de hormonas tiroideas se cuantificaron de acuerdo con el método estandarizado en la institución, y se realizaron estudios por gammagrafía para determinar la etiología del HC. Se consideró inicio tardío del tratamiento a la administración de L-tiroxina después de los 30 días de vida, y temprano cuando iniciaron el tratamiento a los 30 días de vida o menos, tomando como punto de corte la edad de inicio (ideal) referida por Vela-Amieva en 2004³, que correspondió con los criterios normativos de los años en que los niños se incorporaron al estudio.

Seguimiento

El Programa de Seguimiento del Neurodesarrollo inició al momento del diagnóstico confirmado de

HC e incluyó evaluación neurológica, del desarrollo y cognitiva de forma periódica: mes a mes en el primer año, cada dos meses en el segundo, cada tres en el tercero y después con intervalo de 6 meses. A los niños que lo requirieron se les proporcionó intervención temprana, terapia de lenguaje y en su caso cognitiva; adicionalmente se realizaron actividades lúdicas y semi-académicas, se brindó orientación a los padres sobre el manejo del niño y, lo más importante, se les alentó a participar activamente en el desarrollo de sus propios hijos. Todas estas actividades fueron realizadas por personal capacitado adscrito al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo en el que se incluyen: Médicos Especialistas en Neurodesarrollo, Psicólogos, Terapistas de lenguaje, Terapistas diversos, así como Trabajadoras sociales.

Aprobación ética

Antes de incorporarse al estudio, los padres dieron su consentimiento informado por escrito. Todos los procedimientos realizados en este estudio fueron aprobados por los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría (Reg. INP 059/2014) y se realizaron de acuerdo con los estándares de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores, o estándares éticos comparables.

Análisis de los datos

Los datos del diagnóstico y del tratamiento de los 80 niños se utilizaron para analizar los resultados a los 4 años de edad. Para el análisis de los resultados del seguimiento se incluyeron los datos de 48 niños que contaron con todas las evaluaciones a los 4,5 y 6 años de edad.

La comparación entre los pacientes con seguimiento completo y los que no lo tuvieron, se llevó a cabo utilizando la evaluación realizada los 6 años; para este propósito, se tomaron en cuenta los datos de niños que contaban por lo menos con dos evaluaciones programadas que podrían ser a los 4 y 5 años, 5 y 6 años o 4 y 6 años de edad. (20 niños) por lo que se analizaron los datos de un total de 68 niños.

Para el análisis descriptivo se utilizaron tablas y gráficos con media \pm desviación estándar. La estrategia para el análisis estadístico inferencial consistió en comparar los puntajes CIG, CIV y CIE por tipo de hipotiroidismo, edad al inicio del tratamiento y asistencia al programa de seguimiento. Las pruebas para la comparación de medias se realizaron utilizando el paquete estadístico JMP v 12.0, SAS Institute.

Resultados

39 pacientes (85% femeninos y 15% masculinos) fueron diagnosticados con Atiroxis y 41 (68% feme-

niños y 32% masculinos) con Disgenesia Tiroidea (ectopia, nódulo sublingual o hipoplasia); 30% de las madres eran menores de 20 años de edad, 92% se dedicaba al hogar, 74% contaba con educación básica, 14% media y 12% superior. Con base en la clasificación socioeconómica utilizada por la institución, 32% de las familias pertenecían al nivel bajo, 49% medio bajo y 18% medio.

La edad promedio al inicio del tratamiento fue de 42 ± 18 días (13 a 92 días); 55 pacientes iniciaron después de los 30 días de edad 50 ± 16 días (31 a 92 días) y 25 antes de los 30 días de edad 24 ± 6 días (13 a 30 días). La dosis promedio inicial de Levotiroxina fue de $13,5 \pm 1,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Para los pacientes con atiroxis $13,8 \pm 1,4$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y $13,0 \pm 1,8$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ para los pacientes con disgenesia.

Los pacientes con atiroxis que iniciaron el tratamiento después de los 30 días de edad, obtuvieron puntajes significativamente más bajos ($p < 0,003$) a los 4 años de edad en comparación con pacientes con atiroxis con inicio temprano; estos puntajes están por debajo del punto de corte para la clasificación normal según la escala de Wechsler (< 90 puntos). Los pacientes con atiroxis e inicio temprano y los pacientes con disgenesia (temprano o tardío) obtuvieron puntajes que los ubicó dentro de la clasificación normal (90-109 puntos) (tabla 1).

El análisis por edad y tipo de hipotiroidismo mostró que los pacientes con atiroxis obtuvieron puntajes de significativamente menores ($p < 0,001$) en comparación con los pacientes con disgenesia en CI verbal, CI de ejecución y CI global. Se observó tendencia a la disminución de los puntajes a medida que aumenta la edad (tabla 2).

El efecto del inicio del tratamiento sobre el cociente intelectual en la escala verbal, mostró que los pacientes con atiroxis con inicio tardío, obtuvieron puntajes menores que el grupo de tratamiento temprano y significativamente más bajos ($p < 0,005$) que el grupo con disgenesia tardío. Los puntajes obtenidos (85 puntos promedio) los ubicaron por debajo del criterio de clasificación normal. Los pacientes con atiroxis e inicio temprano calificaron dentro del rango de clasificación normal.

En la escala de ejecución diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) al comparar los pacientes con atiroxis e inicio tardío, contra los pacientes con atiroxis e inicio temprano y los pacientes con disgenesia. Los pacientes con atiroxis e inicio temprano obtuvieron puntajes que los ubican dentro de la clasificación de normalidad en todas las edades. Los pacientes con disgenesia calificaron dentro o por encima del rango de clasificación normal a los 4 años de edad. Se aprecia tendencia hacia puntajes promedio más bajos en las escalas verbal y de ejecución a medida que aumentó la edad (tabla 3).

En la Escala Global, el análisis muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) a los 4 años de edad, entre los niños con atiroxis e inicio tardío, y pacientes con disgenesia e inicio temprano o tardío, y marginalmente ($p = 0,069$) en comparación con pacientes con atiroxis e inicio temprano; estas diferencias prevalecen cuando se comparan con los mismos grupos a los 5 y 6 años de edad ($p < 0,0003$) Los pacientes con atiroxis e inicio temprano califican dentro o incluso por encima del punto de corte para la normalidad (> 109 puntos). Los puntajes de los pacientes con atiroxis e inicio tardío están por debajo del punto de corte para la normalidad (figura 1).

Diferencias de hasta 14 puntos en el CI para la escala de ejecución y 11 puntos en la escala global, resultaron al comparar los grupos con atiroxis e inicio temprano, con y sin asistencia regular al programa de

Tabla 1. Cociente Intelectual a los 4 años de edad, por tipo de Hipotiroidismo congénito e inicio del tratamiento

Tipo de HC e inicio de tratamiento	CIV	CIE	CIG
Atiroxis			
Temprano (13)	101 ± 8	105 ± 13	104 ± 10
Tardío (26)	$85 \pm 14^*$	$89 \pm 12^{**}$	$86 \pm 13^{***}$
Disgenesia			
Temprano (12)	103 ± 15	111 ± 15	107 ± 14
Tardío (29)	103 ± 13	106 ± 10	105 ± 11

* $p < 0,003$, ** $p < 0,0004$, *** $p < 0,002$ vs pacientes con atiroxis e inicio temprano y pacientes con disgenesia. (n) = número de pacientes en cada grupo. HC: Hipotiroidismo Congénito; CIG: Escala Global; CIV: Escala Verbal; CIE: Escala de Ejecución.

Tabla 2. Cociente Intelectual en los pacientes con seguimiento completo, por edad y tipo de Hipotiroidismo Congénito

Edad y tipo de HC	CIV	CIE	CIG
4 años.			
Atiroxis (24)	$89 \pm 15^*$	$94 \pm 15^*$	$90 \pm 15^*$
Disgenesia (24)	104 ± 11	109 ± 11	107 ± 11
5 años.			
Atiroxis (24)	$88 \pm 14^*$	$93 \pm 14^*$	$89 \pm 14^*$
Disgenesia (24)	99 ± 9	108 ± 12	103 ± 10
6 años.			
Atiroxis (24)	$88 \pm 13^*$	$90 \pm 14^*$	$87 \pm 14^*$
Disgenesia (24)	101 ± 8	104 ± 10	103 ± 8

* $p < 0,001$ vs disgenesia para todas las escalas. Las comparaciones por edad dentro de los grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. (n) = número de pacientes en cada grupo. HC: Hipotiroidismo Congénito; CIG: Escala Global; CIV: Escala Verbal; CIE: Escala de Ejecución.

Tabla 3. Cociente Intellectual verbal y de ejecución por tipo de Hipotiroidismo Congénito e inicio del tratamiento en los pacientes con seguimiento completo

Tipo de HC e inicio de tratamiento	4 años	5 años	6 años
CI Verbal			
Atirosis			
Temprano (6)	100 ± 11	97 ± 09	100 ± 12
Tardío (18)	85 ± 15*	85 ± 14*	83 ± 10***
Disgenesia			
Temprano (7)	102 ± 14	97 ± 13	99 ± 11
Tardío (17)	105 ± 10	99 ± 07	101 ± 07
CI de Ejecución			
Atirosis			
Temprano (6)	109 ± 15	107 ± 14	105 ± 14
Tardío (18)	89 ± 12***	89 ± 12***	85 ± 10***
Disgenesia			
Temprano (7)	110 ± 17	108 ± 16	105 ± 12
Tardío (17)	109 ± 08	108 ± 11	104 ± 09

*p < 0,005 vs. los grupos con disgenesia tardío, **p < 0,005 vs. todos los grupos. ***p < 0,0001 vs. atirosis con inicio temprano y los grupos con disgenesia. (n) = número de pacientes en cada grupo. HC: Hipotiroidismo Congénito.

seguimiento. Aunque no se pudo realizar un análisis estadístico debido al número limitado de pacientes, los puntajes de los pacientes con inicio temprano y asistencia regular son mayores que los de aquellos que no asistieron con regularidad al programa de seguimiento; las diferencias registradas de la comparación entre los grupos con disgenesia no fueron de más de 9 puntos (tabla 4).

Discusión

Si bien el inicio temprano de la terapia de reemplazo hormonal reduce el riesgo de discapacidad intelectual, algunos estudios han informado que los niños que padecen HC obtienen puntajes más bajos en las escalas de verbal, de ejecución y global que los niños sin HC y variaciones del cociente intelectual relacionadas con la severidad del hipotiroidismo¹⁴.

Los puntajes en las escalas Verbal y de Ejecución se relacionaron estrechamente con el tipo de hipotiroidismo y la edad de inicio de la terapia, factores que han demostrado ser cruciales para el desarrollo cognitivo. Los pacientes con atirosis con intervención tardía mos-

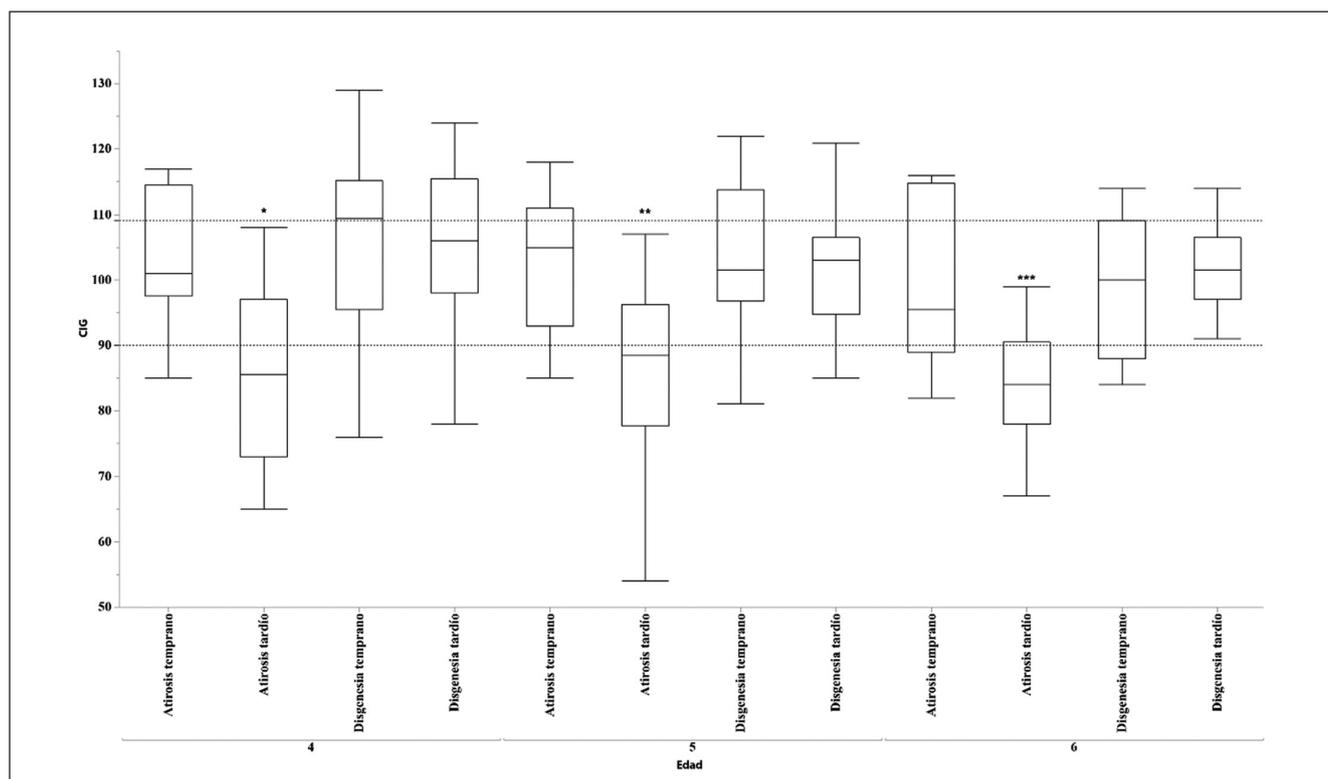


Figura 1. Los puntajes promedio de CI de la escala Global en pacientes con seguimiento completo con atirosis e inicio tardío de la terapia (N = 17) estuvieron por debajo del punto de corte para la normalidad (líneas discontinuas) en todas las edades. *p < 0,005 a los 4 años en comparación con pacientes con ectopia al inicio temprano (N = 7) o tardío (N = 17) de la terapia. *****p < 0,0003 en comparación con los mismos grupos a los 5 y 6 años. Los pacientes con atirosis con inicio temprano de la terapia puntuaron dentro o incluso por encima del punto de corte para la normalidad (90-109 puntos); los puntajes en estos pacientes fueron similares a los de los grupos con ectopia.

traron en promedio puntajes más bajos, lo cual es un hallazgo común en estudios que muestran déficit en el CI en niños con atirois; estudios publicados sobre el efecto del Hipotiroidismo Congénito sobre Cociente Intelectual, reportan que pacientes con HC obtienen puntajes menores y califican por debajo de los hermanos o compañeros de clase¹⁵⁻¹⁷.

Encontramos diferencias mayores de 15 puntos en la escala global al comparar los pacientes con atirois e inicio tardío, contra los pacientes con atirois e inicio temprano y los pacientes con disgenesia, lo que sugiere que un niño con estas características, corre el riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas y un cociente intelectual inferior a por lo menos una desviación estándar de la media de referencia^{12,13}.

El lenguaje representa un indicador significativo del desarrollo cognitivo. La exposición prolongada a niveles bajos de hormonas tiroideas representa un importante factor de riesgo de alteraciones en funciones cognitivas complejas, entre las que se destaca el lenguaje^{18,19}. Henrichs²⁰ reportó que la hipotiroxinemia materna severa, afecta el desarrollo cerebral del feto y predice un alto riesgo de desarrollar retraso en esta área.

Los puntajes de CI verbal en pacientes con atirois fueron significativamente más bajos que los de pacientes con disgenesia tiroidea. Esta diferencia aumenta al comparar los pacientes con inicio temprano de la terapia independientemente del tipo de hipotiroidismo, es decir, el efecto del inicio temprano del tratamiento es más evidente en el CIE, e incluso más evidente entre los pacientes con atirois.

Es importante considerar el papel que juegan los elementos socioculturales en el desarrollo verbal de los niños y en especial los que padecen HC, siendo los casos reportados en este estudio provenientes de familias cuyo nivel sociocultural y económico es considerado en general como medio bajo o bajo. Al respecto, varios estudios demostraron que variables como el nivel socioeconómico, la estimulación disponible en el hogar y la educación formal de los padres tienen impacto en los procesos de organización del desarrollo²¹⁻²³. Los niños de nivel socioeconómico bajo tienden a ser más vulnerables debido a la estimulación ambiental deficiente, en comparación con los que se encuentran en un entorno social más estimulante²⁴. Esta idea es apoyada en estudios que destacan la importancia de incluir a los niños que sufren de HC en los programas de atención temprana, mostrando que este tipo de intervenciones podrían ser particularmente eficientes en familias de bajos recursos²⁵.

Los pacientes con atirois e inicio tardío del tratamiento obtuvieron puntajes por debajo del promedio esperado para su edad. Sin embargo, estos puntajes no los ubican dentro del grupo de individuos con mayor déficit cognitivo según las escalas aplicadas (< de 79

Tabla 4. Cociente Intelectual en pacientes con o sin asistencia regular al programa de seguimiento

Asistencia regular al programa		CIV	CIE	CIG
Atirois temprano	Sí (6)	100 ± 12	105 ± 14	102 ± 14
	No (2)	93 ± 2	91 ± 2	91 ± 2
Atirois tardío	Sí (18)	83 ± 10	85 ± 10	82 ± 10
	No (3)	85 ± 14	95 ± 6	88 ± 9
Disgenesia temprano	Sí (7)	99 ± 11	105 ± 12	102 ± 12
	No (6)	90 ± 9	102 ± 9	96 ± 8
Disgenesia tardío	Sí (17)	101 ± 7	104 ± 9	103 ± 5
	No (9)	100 ± 12	106 ± 10	103 ± 11

Diferencias de 14 puntos en CIE y 11 en CIG en los grupos con atirois e inicio temprano, al comparar los pacientes con asistencia regular vs sin asistencia regular (**negritas**). En los grupos con disgenesia diferencias de 9 puntos en la escala verbal (CIV) y 6 puntos en la escala global (CIG) entre el grupo de tratamiento temprano con asistencia regular vs aquellos sin asistencia regular (cursivas). (n) = número de pacientes en cada grupo. CIG: Escala Global; CIV: Escala Verbal; CIE: Escala de Ejecución.

puntos). Estos resultados respaldan la importancia de incorporar a los niños en programas de seguimiento, y programas de estimulación temprana para mitigar los problemas de desarrollo cognitivo y aprendizaje.

Es de resaltar que los pacientes con atirois e inicio temprano alcanzaron a lo largo del desarrollo, Cociente Intelectual tanto Verbal como Ejecutivo en rango normales, mientras que los portadores de otro tipo de disgenesias con inicio temprano o tardío del tratamiento se ubicaron en rangos normales; inclusive un grupo de estos alcanzaron puntajes superiores (arriba de 110 puntos) a pesar de pertenecer a familias en condiciones socialmente vulnerables.

Nuestros resultados, así como los reportados por otros investigadores, resaltan la importancia que el inicio temprano del tratamiento de reemplazo hormonal tiene sobre el desarrollo cognitivo^{2,15,26}.

Podemos concluir que en niños con HC detectados al nacimiento mediante tamiz neonatal, que son incorporados a programas de atención temprana, aun cuando provengan de condiciones socialmente vulnerables, si el tratamiento de reemplazo hormonal se inicia antes de los 30 días (idealmente antes de los 15 días), el impacto en el desarrollo cognitivo será más satisfactorio. La investigación futura debería estudiar específicamente los componentes de las subescalas de las pruebas WPPSI y WISC-R para identificar la presencia de dificultades sutiles en áreas específicas que podrían afectar el rendimiento cognitivo.

Limitaciones del estudio. Como sucede en la gran mayoría de los estudios de seguimiento, la pérdida de pacientes es una gran limitante al momento de analizar los resultados; en nuestro caso no pudimos incorporar

al análisis a los 6 años de edad, los datos de 12 pacientes por no contar por lo menos con 2 de las evaluaciones programadas.

El programa está diseñado para dar seguimiento de neurodesarrollo a los niños desde que el diagnóstico es confirmado, hasta los 14 años de edad; sin embargo, sólo incluimos los datos de seguimiento de los cuatro a los seis años de edad, y esto desde luego, limita de alguna forma las conclusiones respecto a los beneficios del programa de seguimiento y estimulación temprana.

Las familias de los pacientes se ubicaron en los niveles socioeconómicos bajo y medio bajo, por lo que el impacto que pudieran tener toda la gama de variables socioeconómicas sobre el desarrollo cognitivo; en particular sobre el desarrollo del lenguaje, podría no verse totalmente reflejado.

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

Este trabajo recibió soporte financiero del programa E022 del Instituto Nacional de Pediatría para el protocolo 2014/059.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a la Dra. Karla María Soler Limón, y a las Psicólogas Irma Olivia Arzate Rivera y Beatriz Menes Arzate, por su invaluable aporte en el desarrollo de este estudio.

Referencias

- Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno Navarrete Y, et al. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. *Rev Mex Pediatr*. 2018;85(1):34-40.
- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419. doi: 10.1089/thy.2020.0333.
- Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993 para la atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para prestación del servicio. México: Diario Oficial de la Federación 1995;Tomo CDXCVI(5):19-38
- Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, et al. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México [Epidemiology of congenital hypothyroidism in Mexico]. *Salud Publica Mex*. 2004;46(2):141-8. doi: 10.1590/s0036-36342004000200008.
- Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito, *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72:140-8. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.05.001
- Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:250.el-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.002
- Seo MK, Yoon JS, So CH, et al. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):102-7. doi: 10.6065/apem.2017.22.2.102.
- Lamónica DAC, Anastácio-Pessan FDL, Ferraz PMDP. Performance in motor, communicative and cognitive skills of girls with congenital hypothyroidism treated from the neonatal period. *Codas*. 2020;32(1):e20190017. doi: 10.1590/2317-1782/20192019017
- Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid*. 1999;9(7):741-8. doi: 10.1089/thy.1999.9.741.
- Ordoeí M, Mottaghishah H, Fallah R, et al. Cognitive outcomes for congenital hypothyroid and healthy children: a comparative study. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):28-32.
- Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2005;147(6):768-74. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.031.
- Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para los Niveles Preescolar y Primario en Español WPPSI. México: Editorial El Manual Moderno 1981.
- Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para Niños - Revisada en Español WISC-R. México: Editorial El Manual Moderno 1974.
- Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, et al. Intelligence Quotient at the Age of Six years of Iranian Children with Congenital Hypothyroidism. *Indian Pediatr*. 2018;55(2):121-4.
- Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65(2):242-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31818d2030.
- Pulungan AB, Oldenkamp ME, van Trotsenburg ASP, et al. Effect of delayed

- diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism on intelligence and quality of life: An observational study. *Medical Journal of Indonesia*. 2019;28(4):396-401. doi.org/10.13181/mji.v28i4.3473.
17. Razón-Hernández KC, Osnaya-Brizuela N, Valenzuela-Peraza A, et al. Neuropsychological Alterations in Patients with Congenital Hypothyroidism Treated with Levothyroxine: Linked Factors and Thyroid Hormone Hyposensitivity. *J Clin Med*. 2022;11(12):3427. doi: 10.3390/jcm11123427.
 18. Gejão MG, Lamônica DA. Habilidades do desenvolvimento em crianças com hipotireoidismo congênito: enfoque na comunicação [Development skills in children with congenital hypothyroidism: focus on communication]. *Pro Fono*. 2008;20(1):25-30. doi: 10.1590/s0104-56872008000100005.
 19. Gejão MG, Ferreira AT, Silva GK, et al. Communicative and psycholinguistic abilities in children with phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Appl Oral Sci*. 2009;17Suppl(spe):69-75. doi: 10.1590/s1678-77572009000700012.
 20. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4227-34. doi: 10.1210/jc.2010-0415.
 21. Soliman H, Abdel Hady AF, Abdel Hamid A, et al. Language Profile in Congenital Hypothyroid Children Receiving Replacement Therapy. *Folia Phoniatr Logop*. 2016;68(2):67-72. doi: 10.1159/000448744.
 22. Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J*. 2011;58(5):355-61. doi: 10.1507/endocrj.k10e-384.
 23. de Andrade JE, Dias VMA, Jardim de Paula J, et al. Socioeconomic aspects are crucial to better intellectual outcome in early-treated adolescents with congenital hypothyroidism. *Child Neuropsychol*. 2021;27(5):587-600. doi: 10.1080/09297049.2021.1876010.
 24. Malhi P, Sidhu M, Bharti B. Early stimulation and language development of economically disadvantaged young children. *Indian J Pediatr*. 2014;81(4):333-8. doi: 10.1007/s12098-013-1154-0.
 25. Figueroa OM, Rivera GR, Sánchez PM, et al. Interacción madre-hijo, en niños con hipotiroidismo congénito menores de un año de edad, que reciben programa de intervención temprana. *Rev Cienc Clin*. 2004;5(2):57-67.
 26. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(1):45-52. doi: 10.1089/105072502753451968.

Hipoglucemia neonatal: eficacia de la glucosa gel en el tratamiento de la hipoglucemia precoz en recién nacidos con factores de riesgo. Ensayo clínico aleatorizado

Neonatal hypoglycemia: glucose gel efficacy in the treatment of early hypoglycemia in newborns with risk factors. Randomized clinical trial

María del Carmen Covas^a, Daniel Quintana^a, Belén Oviedo^a, María Sol Medina^a,
Macarena Gurrea^a, Agustina Miyar^a, Ernesto Alda^a

^aServicio de Neonatología, Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Recibido: 21 de enero de 2022; Aceptado: 9 de septiembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hipoglucemia neonatal es un desorden metabólico frecuente en recién nacidos con factores de riesgo. La administración de glucosa en forma de gel al 40% en la mucosa oral, representa un tratamiento efectivo, sin eventos adversos descritos y de bajo costo, evitando indeseables separaciones de madre-hijo y favoreciendo la alimentación con leche de su madre al alta.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio clínico aleatorizado de equivalencias entre dos terapéuticas: administración de glucosa en gel al 40% y leche de fórmula, ante una hipoglucemia neonatal asintomática en recién nacidos con factores de riesgo, muestra menor éxito con glucosa en gel que con fórmula, sin diferencias en el riesgo de hospitalización.

Resumen

La hipoglucemia es el desorden metabólico más frecuente en los recién nacidos; la administración de glucosa gel al 40% en la mucosa bucal, podría ser tan efectiva en su corrección como la administración de fórmula láctea, no interfiriendo con la lactancia materna. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la glucosa gel al 40% comparada con la fórmula láctea, en el tratamiento de la hipoglucemia precoz asintomática en RN con factores de riesgo. **Pacientes y Método:** Ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, realizado en un hospital no público. Se incluyeron recién nacidos asistidos en internación conjunta con factores de riesgo: pretérminos tardíos, término grandes y pequeños para edad gestacional, e hijos de madres diabéticas. Ante la presencia de hipoglucemia, un grupo recibió glucosa gel al 40% (A) en la mucosa bucal y otro, leche de fórmula (B). Se consideró fracaso terapéutico a la persistencia o repetición de la hipoglucemia en las primeras 48 h de vida. **Resultados:** Se registraron 866 RN con factores de riesgo en un período de 36 meses; 278 (32,1%) presentaron hipoglucemia; se analizaron 105 RN en el grupo A y 115 en el grupo B. Se corrigió la hipoglucemia en 75 RN (71%) en A y 104 RN (90,4%) en B. Analizando las tendencias obtenidas se decidió suspender el estudio. **Conclusiones:** La administración de glucosa gel al 40% no resultó equivalente a la administración de fórmula láctea, en el tratamiento de la hipoglucemia asintomática en RN con factores de riesgo.

Palabras clave:
Recién Nacido;
Hipoglucemia Neonatal;
Hipoglucemia Asintomática;
Factores de Riesgo;
Glucosa Gel

Abstract

Hypoglycemia is the most frequent metabolic disorder in newborns; the administration of 40% glucose gel in the oral mucosa could be as effective in its correction as the administration of formula milk, not interfering with breastfeeding. **Objective:** To evaluate the efficacy of 40% glucose gel compared with formula milk in the treatment of early asymptomatic hypoglycemia in newborns with risk factors. **Patients and Method:** Randomized clinical trial, non-inferiority, conducted in a private hospital. Newborns attended in rooming-in with the following risk factors were included: late preterm, large and small for gestational age at term, and children of diabetic mothers. In the presence of hypoglycemia, one group received 40% glucose gel (A) in the oral mucosa and another group received formula milk (B). Therapeutic failure was considered as persistence or repetition of hypoglycemia in the first 48h of life. **Results:** 866 NBs with risk factors were registered over 36 month; 278 (32.1 %) presented hypoglycemia; 105 NBs in group A and 115 in group B completed the study. 75 (71 %) NBs in group A and 104 (90,4 %) in group B achieved hypoglycemia correction. After analyzing the trends obtained, it was decided to discontinue the study. **Conclusions:** The administration of 40% glucose gel was not equivalent to the administration of formula milk in the treatment of early asymptomatic hypoglycemia in newborns with risk factors.

Keywords:

Newborn;
Neonatal
Hypoglycemia;
Asymptomatic
Hypoglycemia;
Risk Factors;
Glucose Gel

Introducción

La hipoglucemia neonatal (HN) se detecta en el 10-15 % de los recién nacidos (RN) y es causa prevenible de daño cerebral¹. El feto depende del flujo de glucosa a través de la placenta para satisfacer su demanda metabólica. Una vez producido el nacimiento, los niveles de glucosa caen abruptamente durante las primeras 4 a 6 horas, dependiendo su homeostasis de un adecuado depósito de glucógeno y equilibrio entre las hormonas reguladoras de la glucosa (insulina-glucagón). Este proceso fisiológico puede alterarse, principalmente en niños con factores de riesgo.

Existen discrepancias sobre los valores de glucemia normal en RN durante las primeras horas de vida. Marvin Cornblath, pionero en describir la HN y su tratamiento, afirmaba en el año 2000 que su definición permanecía controversial².

La Academia Americana de Pediatría (AAP) interpreta HN con valores < 25 mg/dl (1,4 mmol/L) en las primeras 4 h, < 35 mg/dl (2,0 mmol/L) entre las 5 a 24 h y < 45 mg/dl (2,5 mmol/L) a partir del segundo día³. Sin embargo, la Pediatric Endocrine Society establece valores algo más elevados⁴.

En 2019, en una revisión de las prácticas habituales en HN, publicada por el Comité de estudios feto-neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría, define la HN con un valor de glucosa en sangre < 47 mg/dl (2,6 mmol/L) a partir de las 24 h de vida; adhiriendo a las definiciones de la AAP para el primer día⁵.

Todas estas recomendaciones establecen una relación con el desarrollo psicomotriz a distancia; son datos observacionales y opinión de expertos (baja calidad de evidencia), concluyendo que los valores de glucemia deberían mantenerse > 40 mg/dl en las primeras horas

de vida y > 45 mg/dl hasta las 48 h. Dos estudios publicados en 1988, concluyen afirmando que no existiría riesgo neurológico evolutivo con valores de glucemias > 47 mg/dl en los primeros días de vida. Dani y Corsini plantean si estos valores son actualmente aceptables⁶⁻⁸.

Van Kempen y col. en el Hypo EXIT Study Group, describen en RN pretérminos tardíos y de término con factores de riesgo para presentar hipoglucemia, valores de 36 mg/dl y 47 mg/dl en los primeros dos días no se asocian con diferencias en el desarrollo psicomotriz a los 18 meses de vida⁹.

El tratamiento clásico de la HN asintomática con leche de fórmula podría generar interferencia con la lactancia materna, proceso biológico de gran importancia para el recién nacido tanto en el corto plazo como en forma evolutiva. La iniciativa "Hospital amigo de la madre y el niño" (OMS-UNICEF) promueve desde 1991 la implementación de prácticas que protejan y apoyen la lactancia materna¹⁰. Perrine y col. enfatizan que una acción determinante para continuar con lactancia materna exclusiva, es el apoyo de la misma desde el nacimiento, reafirmando durante la estadía hospitalaria¹¹. A su vez, Walker M. afirma que la incorporación de un solo biberón con fórmula, podría alterar la flora intestinal por 4 semanas¹².

Por estas razones, existe la necesidad de una opción terapéutica válida que resuelva la HN asintomática del RN de término o cercano, sin la utilización de leche de fórmula o de hospitalización, con la consecuente alteración en la relación madre-hijo. Harris y col. en 2013, desarrollaron una terapia prometedora utilizando glucosa en forma de gel al 40%, para resolver la hipoglucemia de neonatos asintomáticos con factores de riesgo; su administración sobre la mucosa bucal con su desarrollada vascularización, favorecería su rápida absorción; los autores lo describen como un tratamiento

confiable, seguro, eficaz y económico, sin reportes de efectos adversos en su seguimiento a los 2 años¹³. En una última revisión Cochrane, el grupo del Instituto Liggins de Nueva Zelanda presidido por Jane Harding, ratifica la utilidad, simpleza en la administración y carencia de riesgos de la glucosa gel al 40 %, para corregir la hipoglucemia asintomática en RN en los primeros días de vida¹⁴.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de la glucosa gel al 40 % comparada con la fórmula láctea, en el tratamiento de la hipoglucemia precoz asintomática en RN con factores de riesgo.

Pacientes y Método

Ensayo clínico aleatorizado (ECA). Estudio de evaluación de equivalencia o de no inferioridad realizado en el Servicio de Neonatología de Hospital Privado de Sur (HPS), de la ciudad de Bahía Blanca, Argentina, entre el 1º de julio de 2017 y el 30 de junio de 2020 (36 meses). Se incluyeron todos los RN asistidos en el Sector de internación conjunta madre/hijo, con factores de riesgo para desarrollar HN asintomática en las primeras 48 h de vida. Los criterios de inclusión fueron: 1) RN de término (37 a 41 semanas 6/7 días) hijo de madre diabética (HMD) tratada con insulina o hipoglucemiantes orales; RN pequeño para la edad gestacional (PEG: < P10) y RN grande para la edad gestacional (GEG: > P90) según referencias poblacionales argentinas^{15,16}; 2) RN pretérminos tardíos (35 a 36 semanas 6/7 días). Criterios de exclusión fueron: 1) RN que ingresaran a las Unidades de cuidados neonatales; 2) RN con trastornos en la mucosa bucal que impidieran la administración del gel; 3) RN con signos clínicos compatibles con hipoglucemia o glucemia menor a 25 mg/dl. ratificada por determinación sérica, y 4) Negativa de sus padres a participar en el estudio.

Posterior a una prueba piloto, con la metodología consensuada y la capacitación del personal a cargo del estudio, se inició la incorporación de casos en ambos grupos.

Intervención

Todos los recién nacidos son colocados en contacto piel a piel en la primera hora de vida y posteriormente reciben lactancia materna a libre demanda. En la sala de recepción, se entregaba el consentimiento informado al familiar de los RN que cumplían los criterios de inclusión. Aceptado el mismo, se seleccionaban los pacientes, según tabla de aleatorización simple confeccionada "ad hoc", a recibir glucosa gel al 40 % 0,5 ml/kg en la mucosa bucal (Grupo A) o fórmula láctea (*de inicio*) 9 ml/kg por succión de jeringa (Grupo B)¹⁷. La intervención propuesta abarcaba las primeras 48 h de vida.

Los RN ingresados al estudio, iniciaron el primer control de glucemia a las dos horas de vida. En esta primera medición el valor de corte se fijó en 35 mg/dl. Los valores inferiores fueron reconfirmados por el Laboratorio central del hospital. La presencia de hipoglucemia indicaba la terapéutica según el grupo asignado; glucosa gel al 40% (Grupo A) o leche de fórmula (Grupo B). Las mediciones sucesivas se establecieron a la hora en caso de hipoglucemia (valor de corte 47 mg/dl) o cada 2 h ante valores normales. El mantenimiento de glucemias superiores al valor de corte establecido, ampliaban los controles séricos a 12, 24 y 36 horas de vida.

Se consideraron fracasos, cuando el RN persistía hipoglucémico en dos controles consecutivos o tres alternados posterior a la terapéutica indicada en dos oportunidades. La intervención propuesta en este estudio abarcaba las primeras 48 h de vida.

Ante el fracaso terapéutico, un médico neonatólogo evaluaba la conducta a seguir según el estado del RN (sensorio, actitud, succión, regulación térmica); con ausencia de signos clínicos patológicos, se administraba fórmula láctea a ambos grupos, y si repetía hipoglucemia se indicaba corrección endovenosa; en ambos casos sin interrupción de la lactancia materna.

Administración del gel: la dosis se fraccionó en mitades y personal de enfermería la aplicaba en la mucosa bucal (cara interna de ambas mejillas) en forma de masaje suave, utilizando guantes de bioseguridad (figura 1). La preparación de glucosa en gel al 40 % se realizó en la farmacia de la Institución, según fórmula magistral indicada; su recambio fue quincenal.

Administración de fórmula láctea: práctica realizada por personal de enfermería.

Las determinaciones de glucemia preprandiales fueron obtenidas por medidor Accu-Chek® Active del Laboratorios Roche, en la habitación del bebé y medida en mg/dl.

Análisis estadístico: El tamaño muestral se calculó en 306 RN para cada grupo. Prueba de hipótesis para comparación de proporciones, con potencia 0,90 para detectar diferencia de 0,05 cuando las proporciones son aproximadamente 0,95, considerando alfa = 0,10 mediante software Statgraphics Centurion XV.

El protocolo de investigación fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación del HPS y de Bioética del Hospital Municipal "Leónidas Lucero" de Bahía Blanca (fecha 15-6-2017). El consentimiento informado fue aprobado por la Oficina de Asuntos Legales del HPS.

Resultados

En el período de estudio se registraron 4336 nacimientos, de los cuales 866 (20%), presentaron criterios de inclusión (tabla 1).



Figura 1. Administración de glucosa gel al 40%. Práctica realizada por personal de enfermería; el RN permanece en los brazos de su madre.

Se realizó control metabólico en 782 neonatos (90,2%) (figura 2). Presentaron hipoglucemia 278 (35,5 %). En 2 RN se diagnosticó policitemia y requirieron su internación, al igual que dos RN con glucemias inferiores a 25 mg/dl (ambos hijos de madres diabéticas); 23 padres o responsables (8,3%) rechazaron su participación en el estudio y los RN recibieron leche de fórmula para la corrección de la HN asintomática; el resto de los excluidos (10) fueron errores en la obtención o lectura de las muestras.

Se incluyeron en el estudio 241 RN, 118 (49%) en el Grupo A (gel de glucosa) y 123 (51%) en el Grupo B (fórmula láctea). Un RN en el grupo A presentó signos clínicos de hipoglucemia, requiriendo inmediata corrección endovenosa. Completaron su seguimiento 107 en A y 115 en B (figura 2).

Los neonatos asignados aleatoriamente a cada tratamiento, constituyeron grupos comparables para la evaluación de eficacia de los tratamientos propuestos para la corrección de la HN asintomática (tabla 2).

En el grupo A respondieron al tratamiento 76 RN (71%) mientras que 104 RN (90,4 %) lo hicieron en el Grupo B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor $p < 0,001$) (tabla 3). El intervalo de confianza del 95 % para estimar la diferencia de proporciones de fracasos entre ambos grupos fue [0,092555 - 0,295445].

Los RN que no respondieron a la terapéutica asignada y requirieron hospitalización para su corrección con glucosa endovenosa fueron similares en ambos grupos, 3/31 en el grupo A y 2/11 en el grupo B (tabla 3).

Las características clínicas de los RN que fracasaron se describen en la tabla 4. El principal factor de riesgo

Tabla 1. Características de la población con factores de riesgo para presentar hipoglucemia neonatal

Recién nacidos con factor de riesgo para hipoglucemia	866/4.336 (20%)
Sexo	
Femenino	422 (48,7%)
Masculino	444 (51,3%)
Edad gestacional (semanas)	
Promedio	38,3
Mediana	38
Rango	35 - 41
Peso al nacer (gramos)	
Promedio	3.500
Mediana	3.740
Rango	2.060 - 4.960
Factores de riesgo	
GEG	531 (61,3%)
PEG	188 (21,7%)
Hijo de madre diabética	37 (4,3%)
Pretérmino tardío	90 (10,4%)
Combinaciones	20 (2,3%)

GEG: grande para edad gestacional. PEG: pequeño para edad gestacional.

en ambos grupos fue el ser GEG. El momento observado para el fracaso terapéutico se registró principalmente en las primeras 24 h (81%).

En el protocolo original del ECA, se fijó la realización de un análisis interno de seguridad de los re-

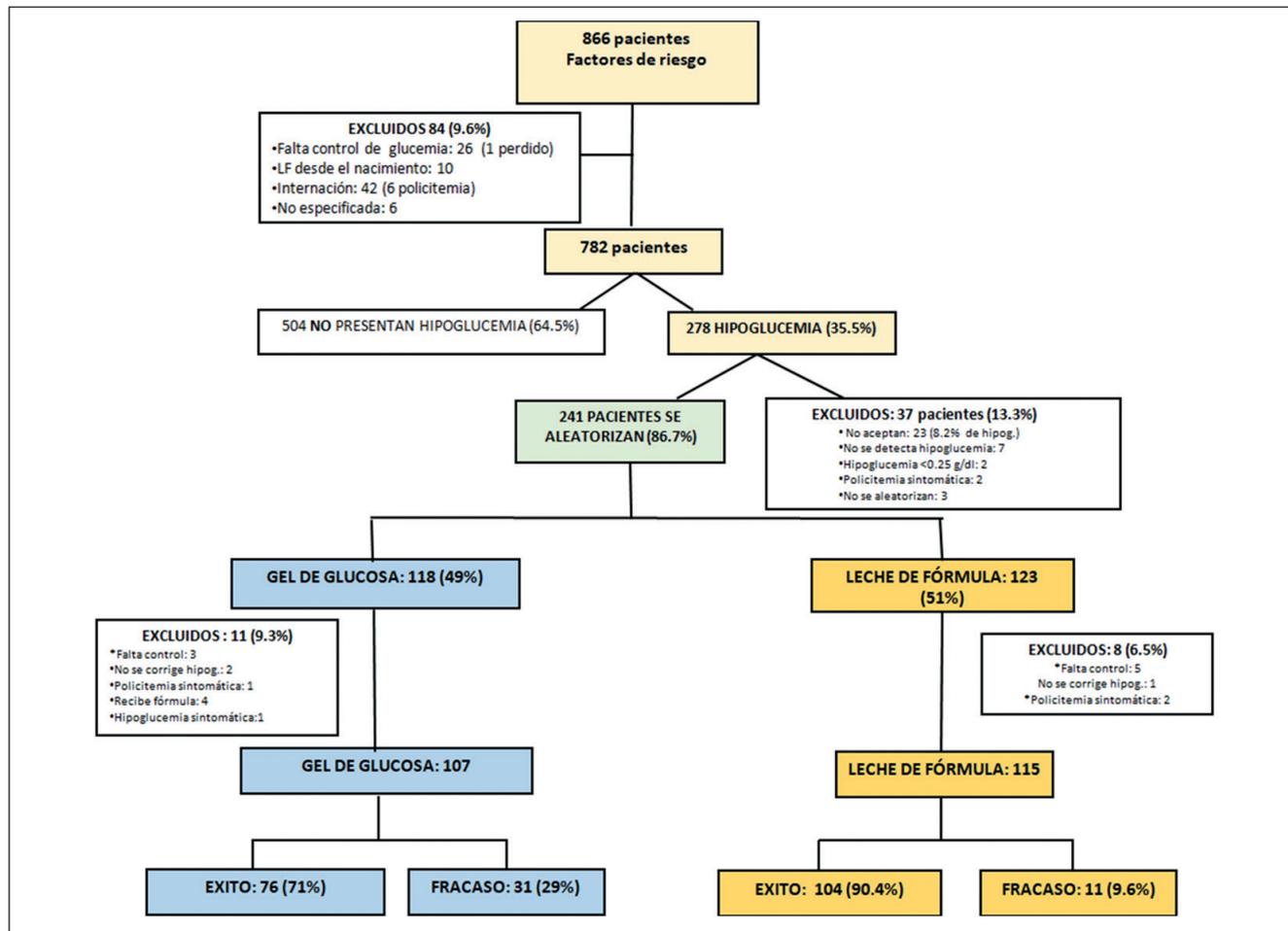


Figura 2. Población estudiada según criterios de inclusión - exclusión y su aleatorización en Grupo A (Gel de glucosa) y B (Leche de fórmula).

Tabla 2. Comparación de los recién nacidos analizados según tratamiento recibido (n: 222)

	Gel de glucosa 40%	Fórmula lactea	Valor de p
Nº de pacientes	107	115	
Sexo*			
Femenino	57 (25,7%)	56 (25,2%)	0,496
Masculino	50 (22,5%)	59 (26,6%)	
Factores de riesgo			
PEG	23	26	0,581
GEG	63	65	0,927
Hijo de madre diabética	6	4	0,445
Pretérmino tardío	15	20	0,788
Peso al nacer (media en gramos)	3.399,28	3.440,93	0.651
Edad gestacional (semanas)*			
35	1 (0,5%)	0	0,362
36	14 (6,3%)	20 (9%)	
37	10 (4,5%)	14 (6,3%)	
38	32 (14,4%)	36 (16,2%)	
39	26 (11,7%)	32 (14,4%)	
40	22 (9,9%)	12 (5,4%)	
41	2 (0,9%)	1 (0,5%)	

*Los porcentajes son expresados en relación al total de pacientes. GEG grande para edad gestacional PEG pequeño para edad gestacional.

sultados obtenidos con las metodologías participantes (LG y MG) al promediar el ensayo. No obstante, las observaciones aportadas por los actores intervinientes (enfermeras y médicos), adelantaron dicho análisis superada la tercera parte del cálculo muestral. La prueba de hipótesis rechazaba la igualdad de proporciones de fracasos con un valor de $p < 0,001$, concluyendo que para revertir los resultados observados hasta ese momento y poder demostrar que ambos tratamientos resultaran igualmente efectivos, se necesitaría que en los próximos 200 RN a incorporar en cada grupo, sólo 3 RN deberían fracasar en el grupo A.

Asumiendo la casi nula probabilidad en lograr estos resultados, se decidió la interrupción del estudio, previa aceptación de los comités intervinientes.

Discusión

Intentar demostrar una intercambiabilidad terapéutica fue el objetivo primario del presente ECA. La no equivalencia entre la administración de glucosa en gel al 40% y fórmula láctea para la corrección de la HN asintomática, fue el principal hallazgo.

Pediatras y neonatólogos son conscientes que la HN es una causa prevenible de lesión cerebral¹⁸; afecta al 10-15 % de los RN y aproximadamente a la mitad de los RN de riesgo¹⁹, asociándose con secuelas adversas en muchas oportunidades²⁰. Hallar terapéuticas efectivas para su corrección, sin interferir en la relación madre hijo y su alimentación al pecho es de interés científico.

Con el compromiso asumido por la Institución al ser “hospital amigo de la madre y el niño” desde 1997²¹, decidimos evaluar una opción terapéutica que reemplazara la administración de leche de fórmula como terapéutica inicial en la corrección de la HN asintomática. No hallamos en la bibliografía consultada, reportes que compararan similares terapéuticas empleadas en el presente ensayo.

Los trabajos publicados por Harding J y col. de Nueva Zelanda, pioneros en la administración de glucosa en gel para la corrección de la HN asintomática, utilizan placebo (0 mg de glucosa) como grupo control¹². Dato no menor al analizar su favorable resultado terapéutico. La biodisponibilidad de los hidratos de carbono y su vía de administración, podrían relacionarse con las diferentes respuestas terapéuticas. Un aporte de 200 mg/kg de glucosa con gel al 40% en la mucosa bucal comparado con 600 mg/kg con fórmula láctea por vía enteral como en el presente ensayo, no deberían responder de forma equivalente.

Harris y col. describe una población de RN con riesgo para presentar HN asintomática con una incidencia cercana al 50 %, superior a la referida en el presente estudio (35,5%). Probablemente la diversidad poblacio-

nal sea la causa de estos hallazgos. Los grupos de riesgo para desarrollar HN asintomática son similares en los diferentes estudios observados: GEG, PEG (algunos incluyen restricción de crecimiento intrauterino), hijo de madre diabética con sus diferentes clasificaciones, RN pretérminos tardíos (35-36 semanas 6/7).

Tabla 3. Resultados según tratamiento recibido

	Gel de glucosa 40% (107)	Fórmula láctea (115)	Valor de p
<i>Éxito</i>			
Recuento (%)	76 (71%)	104 (90,4)	< 0,001
<i>Hospitalizados</i>			
Recuento	3/31	2/11	NS

Tabla 4. Características de RN aleatorizados que fracasaron con el tratamiento administrado

	Gel de glucosa 40%	Fórmula láctea
<i>N° de pacientes</i>	31	11
<i>Sexo</i>		
Femenino	14 (45,2%)	6 (54,5%)
Masculino	17 (54,8%)	5 (45,5%)
<i>Edad gestacional (semanas)</i>		
Rango	36 - 41	36 - 40
Promedio	38,2	38
Mediana	38	38
<i>Peso al nacer (gramos)</i>		
Rango	2.060 - 4.140	2.200 - 4.290
Promedio	3.332,5	3.502,2
Mediana	3.580	3.710
<i>Factores de riesgo</i>		
GEG	17 (54,8%)	7 (63,6%)
PEG	8 (25,8%)	1 (9,1%)
Pretérmino tardío	4 (12,9%)	2 (18,2%)
Hijo madre diabética	2 (6,5%)	0
GEG e hijo de madre diabética	0	1 (9,1%)
<i>Momento de 1° hipoglucemia (horas de vida)</i>		
2	3 (9,7%)	0
4	8 (25,8%)	3 (27,2%)
12	11 (35,5%)	4 (36,4%)
24	1 (3,2%)	4 (36,4%)
36	7 (22,6%)	0
48	1 (3,2%)	0

GEG: grande para edad gestacional. PEG: pequeño para edad gestacional.

El momento indicado y la duración de las pesquias, así como el umbral para una lesión cerebral, siguen siendo inciertos. La falta de consenso entre las diferentes sociedades científicas en determinar los valores de glucemia, refleja la escasez de pruebas sobre los resultados a largo plazo posterior a una HN asintomática³⁻⁵. No obstante, el seguimiento prospectivo de una cohorte a los dos años presentada en el estudio CHYLD, no se asoció con resultados neurológicos adversos en RN ≥ 35 sem con valores de glucemia propuestos por la AAP (> 47 mg/dl - $2,6$ mmol/L)^{3,23}.

Stewart y col. promueven una iniciativa multidisciplinaria ("Baby Friendly") para la corrección de hipoglucemias precoces, con el uso de glucosa gel como primera línea terapéutica; dicho programa ha generado un menor uso de fórmula láctea e ingresos a unidad de neonatología, junto a un paralelo aumento de la lactancia materna a los 3 meses²⁴.

Harding J. y col. extienden aún más su indicación y recomiendan su administración preventiva en RN pretérminos tardíos o de término con factores agravantes²⁵.

Los errores analíticos en la determinación de la glucemia, motivado por la diversidad de operadores intervinientes, probablemente se hayan repartido por igual en ambos grupos²⁶. Asimismo, Solimano y col. reportaron diferentes concentraciones de glucosa en preparados comerciales de gel al 40%, otra posible causa de error en la cantidad administrada²⁷.

Decidir la suspensión de un estudio en desarrollo no resulta una tarea sencilla; los análisis internos de calidad permiten analizar los fracasos y la futilidad terapéutica en proseguir con el ensayo, con el consecuente ahorro de tiempo y medios empleados; además el consentimiento de los comités intervinientes facilitaron la tarea²⁸.

Sintetizando las fortalezas y debilidades del presente ECA, podemos mencionar la falta de ensayos reportados con similares características terapéuticas entre las primeras y la suspensión de éste cuando se demostraba la nula posibilidad de revertir los resultados, con el consecuente bajo número de casos incorporados, entre las debilidades. Tal vez, se pueda agregar el desconocimiento de la diabetes gestacional no diagnosticada como causa de HN en el RN GEG.

Vain N y Vain-Chiarelli plantean más dudas que certezas en el diagnóstico y tratamiento de la HN; consideran un posible sobrediagnóstico con terapias invasivas en RN sanos en su gran mayoría^{29,30}. Una historia con final abierto desde sus primeras publicaciones en 1937 ratificadas en las últimas décadas^{2,31-33}.

En resumen, pese a no poder demostrar la equivalencia de ambas conductas terapéuticas en la corrección de HN asintomática, en RN pretérminos tardíos o de término con factores agravantes, creemos que

la utilización de procedimientos poco invasivos que mantengan la relación madre/hijo en su concepto amplio y con seguimiento controlado, se impone. La administración de glucosa al 40% en forma de gel es un procedimiento sencillo, seguro y de bajo costo, de hecho, su administración resultó favorable en el 71 % de los RN incorporados en el grupo estudio, sin requerir mayor hospitalización comparado con el grupo que recibió fórmula láctea.

Se necesitan amplios protocolos multicéntricos que validen el uso de glucosa gel en poblaciones de bajo riesgo con HN asintomática, evitando indeseables interferencias alimenticias y separaciones del binomio madre hijo.

Conclusiones

En el presente estudio, la administración de glucosa gel al 40% no resultó equivalente a la administración de fórmula láctea para la corrección de la hipoglucemia neonatal asintomática, en RN pretérminos tardíos o de término con factores de riesgo.

Responsabilidades Éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los 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.

Agradecimientos

Al personal médico y enfermería del Servicio de Neonatología del HPS por su permanente colaboración y compromiso, reales artífices de este estudio. A las familias que aceptaron participar en una investigación con explícitas definiciones bioéticas, que pre-

tendía aportar evidencias a un tema no resuelto aún.
Al Centro de Estudios de calidad total de la UNS por su minucioso análisis estadístico del ensayo.
Al personal del Laboratorio central del HPS por su permanente ayuda profesional.

A los Comités de Docencia e Investigación del HPS y de Bioética del Hospital Municipal “Leónidas Luce-ro” de Bahía Blanca, Argentina, en las evaluaciones del protocolo y la nada sencilla interrupción del estudio.

Referencias

- Ceriani Cernadas J. Metabolismo de la glucosa, aspectos fisiológicos y alteraciones en el periodo perinatal. En: Ceriani Cernadas J. Neonatología Práctica. 5° ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Panamericana; 2018. Págs. 639-40.
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-5.
- Adamkin DH; Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Postnatal glucose homeostasis in late preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-9.
- Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendation from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants and children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238-45.
- Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. Comité de Estudios Feto-Neonatales. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117 Supl 5:S195-S204.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988;297(6659):1304-1308.
- Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63:1353-8.
- Dani C, Corsini I. Guidelines for management of neonatal hypoglycemia: are they actually applicable? *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):638-9.
- van Kempen A, Eskes P, Nuytemans D, et al. Hypo EXIT Study Group. Lower versus traditional treatment threshold for neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020;382(6):534-544
- Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care. Geneva: World Health Organization; 2009. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. PMID: 23926623. Bookshelf ID: NBK153471.
- Perrine CG, Scanlon KS, Li R, et al. Baby-friendly hospital practices and meeting exclusive breastfeeding intention. *Pediatrics*. 2012;130(1):54-60.
- Walker M. Just one bottle won't hurt-Or will it? Supplementation of the Breastfed Baby. Mass Breastfeeding Coalition. Defining neonatal hypoglycemia: A continuing debate. (2014) Disponible en <http://www.health-e-learning.com/resources/articles> (Consulta Dic. 27-2021)
- Harris D, Weston P, Signal M, et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382(9910):2077-83.
- Taygen E, Liu G, Hegarty J, et al. Oral dextrose gel to prevent hypoglycaemia in at-risk neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5).
- Urquía M, Alazraqui M, Spinelli H, et al. Referencias poblacionales argentinas de peso al nacer según multiplicidad del parto, sexo y edad gestacional. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(2):108-19.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires. Tercera edición. 2013. https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf
- Bazarque P, Tessler J. Tabla de números aleatorios. Cap III. Población y Muestra. En: Método y técnicas de la investigación clínica. Buenos Aires, Argentina: Ed.Toray;1982:104-35.
- Hay W, Raju TNK, Higgins RD, et al. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr*. 2009;155:612-7.
- Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006;117:2231-43.
- Shah R, Harding JE, Brown J, McKinlay C. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2019;115:116-26.
- American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:827-41.
- Harris D, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012;161:787-91.
- McKinlay C, Alsweyer J, Ansell J and CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373:1507-18.
- Stewart C, Sage E, Reynolds P. Supporting 'Baby Friendly': a quality improvement initiative for the management of transitional neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101:F344-F347.
- Harding J, Hegarty J, Crowther C, et al. (2021) Evaluation of oral dextrose gel for prevention of neonatal hypoglycemia (hPOD): A multicenter, double-blind randomized controlled trial (Consulta Dic. 27 – 2021) Disponible en: PLoS Med 18(1):e1003411. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003411>
- Inman M, Parker K, Strueby L, et al. A Simulation Study to Assess the Effect of Analytic Error on Neonatal Glucose Measurements Using the Canadian Pediatric Society Position Statement Action Thresholds. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14:519-25.
- Solimano A, Kwan E, Osiovič H, et al. Dextrose gels for neonatal transitional hypoglycemia: What are we giving our babies? *Paediatr Child Health*. 2019;24:115-8.
- van den Bogert C, Souverein P, Brekelmans C, et al. Recruitment failure and fertility were the most common reasons for discontinuation of clinical drug trials. Results of nationwide inception cohort study in the Netherlands. *J Clin Epidemiol*. 2017;88:140-7.
- Vain NE. Hipoglucemia en el recién nacido: muchas preguntas, pocas respuestas. *Rev Enferm Neonatal*. 2020;34:27-32.
- Vain N, Chiarelli F. Neonatal Hypoglycemia: A Never-Ending Story? *Neonatology*. 2021;118:522-29.
- Hartmann AF, Jaudon JC, Morton M. Hypoglycemia. *J Pediatr*. 1937;11:1-36.
- Win T. James Cook University Hospital: Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:27-32.
- Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol*. 2016;36:10-2.

Prevalencia, riesgo de progresión y calidad de vida en estudiantes tamizados para escoliosis idiopática adolescente

Prevalence, risk of progression and quality of life assessment in adolescents undergoing school screening for adolescent idiopathic scoliosis

Marcela Cárcamo^a, Pamela Espinoza^b, Macarena Rodas^b, Óscar Urrejola^b,
Josette Bettany-Saltikov^c, Theodoros B. Grivas^{b,d}

^aMédico Veterinario. Departamento de Epidemiología y Estudios en Salud, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

^bKinesióloga (o), Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

^cTzaneio General Hospital of Piraeus. Greece.

^dTeesside University. Middlesbrough, United Kingdom.

Recibido: 3 de agosto de 2021; Aceptado: 19 de septiembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La escoliosis se define como una deformidad tridimensional de la columna vertebral siendo el trastorno espinal más común entre niños y adolescentes. El 80% de los casos son idiopáticos. La prevalencia reportada en la literatura fluctúa entre un 2-3%, sin embargo, puede oscilar entre 0,47 a 5,2% a nivel mundial.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio de corte transversal permite estimar la prevalencia medida a través de pruebas de alta validez diagnóstica. Esto permite diagnosticar la escoliosis con mayor exactitud y prevenir consecuencias futuras producto de esta deformidad.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de Escoliosis Idiopática del Adolescente (EIA), riesgo de progresión (RP) y Calidad de vida (CdV) en estudiantes entre 10 a 18 años. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron estudiantes de 10 a 18 años de cinco comunas de Región Metropolitana (RM), Chile. Se realizó Prueba de Adams y con escoliómetro se midió el ángulo de rotación del tronco (ART) a nivel de columna torácica, toracolumbar y lumbar. Si ART era $\geq 6^\circ$, se realizó exploración radiológica de columna completa anteroposterior y lateral, midiendo posteriormente ángulo de Cobb. Se confirmó escoliosis con ángulo de Cobb $\geq 10^\circ$ con rotación vertebral. Se calculó factor de progresión mediante fórmula de Lonstein & Carlston. Para evaluar la CdV se utilizaron los cuestionarios de CdV en deformidades del raquis y escala de percepción de apariencia del tronco. **Resultados:** 1200 estudiantes fueron examinados. 54,92% mujeres. 8,17% tenía ART $\geq 6^\circ$. Se encontró escoliosis leve en 2,91%; moderada en 0,75% y severa en 0,17%. La prevalencia total fue 3,83% (IC

Palabras clave:

Escoliosis;
Escoliosis Idiopática;
Columna Vertebral;
Ángulo de Cobb;
Prueba de Adams;
Calidad de Vida

95%: 2,74 - 4,92). El 82,61% de los casos de EIA pesquisados correspondieron a diagnóstico tardío, cuando los estudiantes habían superado el estirón del crecimiento. De los casos de escoliosis, 21,74% tenían $RP \geq 50\%$. La CdV se correlacionó positivamente con gravedad de la curva, sin diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones.** Prevalencia de EIA fue 3,83%. La mayoría de las EIA fueron pesquisados cuando los estudiantes habían superado el estirón del crecimiento, con alto riesgo de progresión. La CdV de vida se correlacionó positiva y débilmente con gravedad de la curva.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of adolescent idiopathic scoliosis (AIS), progression risk, and quality of life in students aged from 10 to 18 years. **Patients and Method:** Cross-sectional descriptive study in students 10 - 18 years old from 5 communes in Santiago, Chile, between 2015-2016. Adam's Test was performed and the angle trunk rotation (ATR) at the thoracic, thoracolumbar, and lumbar levels were measured with a scoliometer. If ATR was $\geq 6^\circ$, anteroposterior and lateral radiological images of the spine were taken, and Cobb angle was measured. Scoliosis was confirmed if the Cobb angle was $\geq 10^\circ$ plus vertebral rotation. Progression factor was calculated with Lonstein and Carlson formula. Quality of life was assessed through spinal deformities questionnaires and the trunk appearance perception scale. **Results:** 1200 students were evaluated, 54.9% were female, and 8.17% had $ATR \geq 6^\circ$. We found mild scoliosis in 2.91%, moderate in 0.75% and severe in 0.17%. Total prevalence was 3.83% (CI 95%: 2.74 - 4.92). 82.61% of the cases had a late diagnosis, after their growth spurt. Of the patients with scoliosis, 21.74% had a progression risk $\geq 50\%$. Quality of life had a positive correlation with scoliosis severity, not statistically significant. **Conclusions.** Prevalence of AIS was 3.83%. Most patients were diagnosed after their growth spurt with high progression risk. Quality of life showed a weak positive correlation with scoliosis severity.

Keywords:

Scoliosis;
Idiopathic Scoliosis;
Adam's Test;
Vertebral Column;
Cobb Angle;
Quality of Life

Introducción

La escoliosis se define como una deformidad tridimensional de la columna vertebral siendo el trastorno espinal más común entre niños y adolescentes¹. El 80% de los casos son idiopáticos, y el 20% restante es secundaria a otra patología². La historia natural de la escoliosis puede provocar deformidad del tronco, dolor en la edad adulta y problemas respiratorios en curvas superiores a 90° Cobb³. Se cree que tiene un origen multifactorial^{1,4,5}, presentándose más en mujeres⁵⁻⁸. Se estima que cerca del 10% requerirán tratamiento conservador, y que aproximadamente entre el 0,1%-0,3% necesitará cirugía correctiva².

El valor de prevalencia más frecuente encontrado en la literatura es de 2%-3%^{3,4,6}, sin embargo, puede oscilar entre 0,47% a 5,2%¹, ya que ésta varía en todo el mundo, donde los países más alejados del Ecuador reportan una mayor prevalencia en comparación con los países ubicados más cerca de él⁴.

La observación es una herramienta subjetiva utilizada frecuentemente para evaluar la alteración del tronco producida por la Escoliosis Idiopática del Adolescente (EIA), sin embargo, el escoliómetro es considerado un instrumento objetivo y fácil de usar^{5,6} capaz de medir la asimetría de la giba costal por lo que ha sido utilizado anteriormente en muchos programas escolares de detección de escoliosis con una buena sen-

sibilidad⁷, donde se recomienda derivar al presentar valores entre 5° a 7° ¹¹. Una medición de más de 10° del ángulo de Cobb en la radiografía de columna frontal es utilizada para confirmar el diagnóstico de escoliosis².

Lonstein & Carlston crearon una fórmula utilizando el signo de Risser (que evalúa la madurez esquelética)¹², junto con la edad y la magnitud de la curva¹³ para predecir el Riesgo de progresión de la curva (RP) basado en la teoría de la correlación, que explica que "cuanto más pequeño es el niño y más grande es la curva, mayor es la incidencia de progresión"⁸. Las Guías de la "International Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT) del año 2011, recomiendan el uso del factor de progresión de Lonstein y Carlson para establecer el RP como una forma pronóstica². Sin embargo, las recientes directrices de la SOSORT desarrolladas en 2016 han señalado una falta de evidencia de investigación que verifique la precisión real de esta fórmula¹⁴. Pese a lo anterior, el método de Lonstein y Carlson es el más aceptado y utilizado⁹.

La escoliosis es una condición crónica¹⁰ donde los problemas están relacionados con la salud física como con factores psicológicos asociados a la calidad de vida (CdV)¹¹. La alteración del tronco presenta un problema cosmético visible que afecta significativamente la autoimagen especialmente en los jóvenes que atraviesan la etapa de la adolescencia. Esto requiere una adaptación considerable por parte de los escolares^{11,12}. Se

han desarrollado numerosos cuestionarios para medir el impacto que esta alteración espinal tiene en los escolares; así como el impacto del tratamiento en sí en la vida de estos pacientes^{13,14}, siendo los más utilizados: CdV en deformidades del raquis (CAVIDRA en sus siglas en español)¹⁵, el SRS-22¹⁶, el Cuestionario de apariencia espinal¹⁷ y la Escala de percepción de apariencia del tronco (conocido como TAPS en sus siglas en inglés)¹⁸.

Existe escasa evidencia de estudios de prevalencia en torno a esta condición de salud en África y Sudamérica²⁴, y Chile no es la excepción, ya que solo cuenta con estimaciones poco precisas²⁵ y no con datos epidemiológicos que provengan de algún programa de tamizaje escolar donde se utilice el escoliómetro para detectar los casos con sospecha diagnóstica como lo recomienda la evidencia¹¹; aunque, en 2018 se realizó un estudio donde solo se midió la curva torácica en pacientes que se sometieron a una radiografía de tórax por razones no espinales, arrojando una prevalencia de 9,3%¹⁹.

El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de escoliosis, el RP y la CdV de la población con EIA, de 10 a 18 años, tamizada en establecimientos escolares de la Región Metropolitana de Chile.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron estudiantes de entre 10 y 18 años de cinco comunas (Peñaflor, El Bosque, Recoleta, Conchalí, Santiago) de la Región Metropolitana de Chile. Cabe destacar que el muestreo fue por conveniencia ya que varios colegios no aceptaron participar o no dieron respuesta a la invitación a participar. Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron previamente un asentimiento o consentimiento informado para participar. Adicionalmente, se solicitó el consentimiento de los padres o representantes legales en el caso de niños menores de 18 años.

Criterios de inclusión y exclusión

Estudiantes de género femenino o masculino entre 10 a 18 años sin diagnóstico previo de escoliosis. En el caso de encontrar estudiantes previamente diagnosticados las medidas del ángulo de Cobb se incluían en el estudio al confirmar el diagnóstico a partir de un examen radiológico previo. Fueron excluidos del estudio aquellos estudiantes que tenían escoliosis no idiopática (como escoliosis neuromuscular o cualquier otro síndrome asociado, etc.) o si estaban embarazadas.

Procedimiento

Habiendo obtenido autorización previa de los directores escolares correspondientes, el cribado escolar de escoliosis se realizó durante la jornada escolar. El

equipo de evaluación estuvo compuesto por seis kinesiólogos previamente capacitados para la medición del tamizaje escolar. La prueba de Adams fue realizada de pie como sentado (para asegurarse de que cualquier longitud de pierna la discrepancia no afectara el diagnóstico de escoliosis), donde en ambas posiciones se les pidió inclinarse hacia adelante y el ART se midió con un escoliómetro en tres niveles: torácico (T3 a T11), toracolumbar (T12 a L1) y lumbar (L1 a L4), para detectar asimetrías en la columna. Si el ART era $\geq 6^\circ$, se realizaba una derivación para realizar una radiografía anteroposterior (AP) y lateral (que incluía la cresta ilíaca). Posteriormente, un especialista midió: el ángulo de Cobb, la rotación vertebral de la curva principal, el signo de Risser y las curvaturas sagitales.

Con el ángulo de Cobb, se consideró escoliosis leve cuando el ángulo estuvo entre 10° y $< 20^\circ$ de Cobb; moderado entre 20° a 40° ; y severa cuando sea $\geq 50^\circ$ de Cobb. En el caso del signo de Risser, este cuenta con 6 etapas donde: Risser 0: no presenta aparición del centro de osificación de la apófisis de la cresta iliaca; Risser 1: $> 25\%$ de cobertura; Risser 2: 50% de cobertura; Risser 3: 75% de cobertura; Risser 4: 100% calcificada pero separada por cartílago; y Risser 5: hay osificación completa y fusión de la apófisis de la cresta iliaca. Estos valores se utilizaron para calcular el Factor de Progresión de la curva. La progresión de la curva se calculó en base a la fórmula de factor de Progresión propuesta por Lonstein y Carlson: ($\text{Ángulo de Cobb} - [3 \times \text{signo de Risser}] / \text{edad cronológica}$) donde se consideró un factor de progresión leve: < 20 y $< 40\%$ de riesgo; moderado: entre 40-60% de riesgo; y severo: $\geq 60\%$ de riesgo.

Para evaluar la CdV se utilizaron los cuestionarios de CdV en deformidades del raquis (CAVIDRA)²⁰ y Escala de percepción de apariencia del tronco (TAPS)¹⁸. Los instrumentos no han sido validados en Chile, sin embargo, han sido utilizados en otros estudios^{11,21,22}.

El cuestionario CAVIDRA está compuesto por 21 ítems en 5 dimensiones: 7 relacionadas con el funcionamiento psicosocial, 4 con trastornos del sueño, 3 al dolor de espalda, 4 a la imagen corporal y 3 a la movilidad raquídea. La respuesta de cada pregunta está en escala de cinco grados tipo Likert, de 1 a 5. La puntuación total va de 21 a 105, siendo valores altos los que se relacionan a un mayor impacto sobre la CdV²⁰. TAPS incluye tres sets de dibujos que corresponden a las tres vistas del tronco: de frente, de atrás y en posición de flexión hacia adentro. Cada dibujo se puntúa de uno (peor deformidad) a cinco (sin deformidad). Se obtiene una puntuación media de entre uno a cinco¹¹.

Análisis de los datos

El tamaño de la muestra fue estimado en base a la prevalencia de la escoliosis reportada en la literatura

(3%), en base a la fórmula de cálculo de tamaño de muestra para proporción, considerando un 5% de nivel de significación, obteniendo 1.200 individuos; donde la fijación proporcional de población por edad quedó distribuida en la misma cantidad, considerando 134 individuos en todas las edades.

Se realizó análisis descriptivo de las variables reportando los resultados mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se calculó la prevalencia de escoliosis y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La prevalencia fue calculada en base al número de casos confirmados de escoliosis dividido en la población total de este estudio. Se confirmó el diagnóstico de escoliosis cuando el ángulo de Cobb medido fue $\geq 10^\circ$ y con presencia de rotación vertebral. Estas pautas se llevaron a cabo de acuerdo con el estándar de criterios de diagnóstico de la *Scoliosis Research Society*; el riesgo de progresión de la curva se calculó mediante la fórmula: (ángulo de Cobb - [3 x signo de Risser] / edad cronológica). El análisis de datos de CdV para el cuestionario CAVIDRA y TAPS se analizó utilizando el análisis del coeficiente de correlación de Spearman. Este coeficiente puede tomar un valor entre +1 y -1 donde, +1 en p significa una perfecta asociación de rango, 0 que no hay asociación de rangos y -1 una perfecta asociación negativa entre los rangos. Si el valor se acerca a 0, la asociación entre los dos rangos es más débil. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico STATA 14.0. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

Resultados

Se evaluaron 1200 estudiantes, siendo el 54,92% (659) mujeres y el 45,08% (541) hombres. Al realizar la medición con escoliómetro, se pesquisó un 8,17% (98) de los alumnos con un ATR $\geq 6^\circ$, los que fueron derivados para toma de radiografía. De los 98 alumnos detectados, 22 no pudieron tomarse dicho examen por diversos motivos.

Además, se pesquisó a 4 alumnas, que no quisieron someterse a medición con escoliómetro, porque decían tener escoliosis severa (1 con cirugía correctiva y 3 que estaban esperando la cirugía), situación que no pudo corroborarse ya que no trajeron sus radiografías. Por esta razón, no fueron consideradas para el conteo final de prevalencia (figura 1).

Una vez obtenido los resultados de radiografía y luego de haber medido el ángulo de Cobb, se encontraron 43 alumnos confirmados con escoliosis, a los cuales se añadieron 3 alumnas que tenían diagnóstico previo (confirmado midiendo el ángulo de Cobb al traer sus radiografías), dando un total de 46 casos, equivalente a una prevalencia final del 3,83% (IC 95%: 2,74 - 4,92) (figura 1).

12 individuos manifestaron tener escoliosis previa, pero no se tuvo acceso a su radiografía para medir el ángulo de Cobb y confirmar la presencia de esta alteración espinal. Bajo el supuesto de que estos individuos hubieran confirmado el diagnóstico de escoliosis, la prevalencia hubiese sido de 4,83% (IC 95%: 4,55-5,11).

Se encontró escoliosis leve en el 2,91% (35) de la población examinada (22 mujeres y 13 hombres); escoliosis moderada en 0,75% (9) del total de estudiantes (8 mujeres y 1 hombre); y dos estudiantes tenían escoliosis severa (equivalente al 0,17% de la muestra (figura 2a)). El patrón de escoliosis más común fue una única curva toracolumbar izquierda (la distribución de los patrones restantes se puede ver en la figura 2b).

Por otro lado, se encontraron escolares con una curvatura espinal con un ángulo de Cobb de 10° , pero sin rotación vertebral asociada en dos estudiantes con ART $\geq 6^\circ$; y se encontraron 9 estudiantes con curvas de menos de 10° con ART $\geq 6^\circ$, donde 4 de ellos, tenían una discrepancia en la longitud de las piernas exponiendo una escoliosis funcional y los 5 restantes tenían un signo de (DRCS) con Risser 0 a la edad de 10-11 años.

De acuerdo con el momento de detección del diagnóstico de escoliosis, se identificaron dos grupos: Grupo 1, correspondiente al diagnóstico precoz cuando el brote de crecimiento estaba en curso (entre 10 a 11 años en mujeres y 13 a 14 años en hombres); y Grupo 2, correspondiente al diagnóstico tardío, cuando los estudiantes habían superado el estirón del crecimiento (al tener más de 12 años en mujeres y más de 14 años en hombres). El grupo 1, comprendió el 17,39% del total de la muestra (8 de 46) de los estudiantes, y el grupo 2, comprendió el 82,61% (38 de 46).

Según la fórmula de Lonstein y Carlson, el 21,74% (10 de 46) de los casos de escoliosis tenían un Riesgo de Progresión de la curva $\geq 50\%$, el Grupo 2 tuvo la mayor concentración de estudiantes con esta característica.

De los 46 casos confirmados, solo 30 respondieron los cuestionarios TAPS y CAVIDRA, de los cuales, 27 tenían escoliosis leve, 2 escoliosis moderada y 1 severa; se observó, que todos mostraron, en algún grado, un efecto en su CdV, sin embargo, no se encontró una correlación significativa con la severidad de la curva (coeficiente de correlación de Spearman = 0,31, $p > 0,05$), mostrando en el CAVIDRA, puntajes que fluctuaban entre 26 y 83, con una mediana de 58 puntos, y el alumno que obtuvo el puntaje más elevado (con un mayor efecto sobre la CdV) tenía escoliosis leve. Por otro lado, los resultados del TAPS mostraron que, en los 3 set de representaciones pictóricas evaluados, la tercera imagen fue la elección más frecuente en los alumnos con escoliosis leve siendo esta la que presentaba una buena percepción frente a su condición; los alumnos

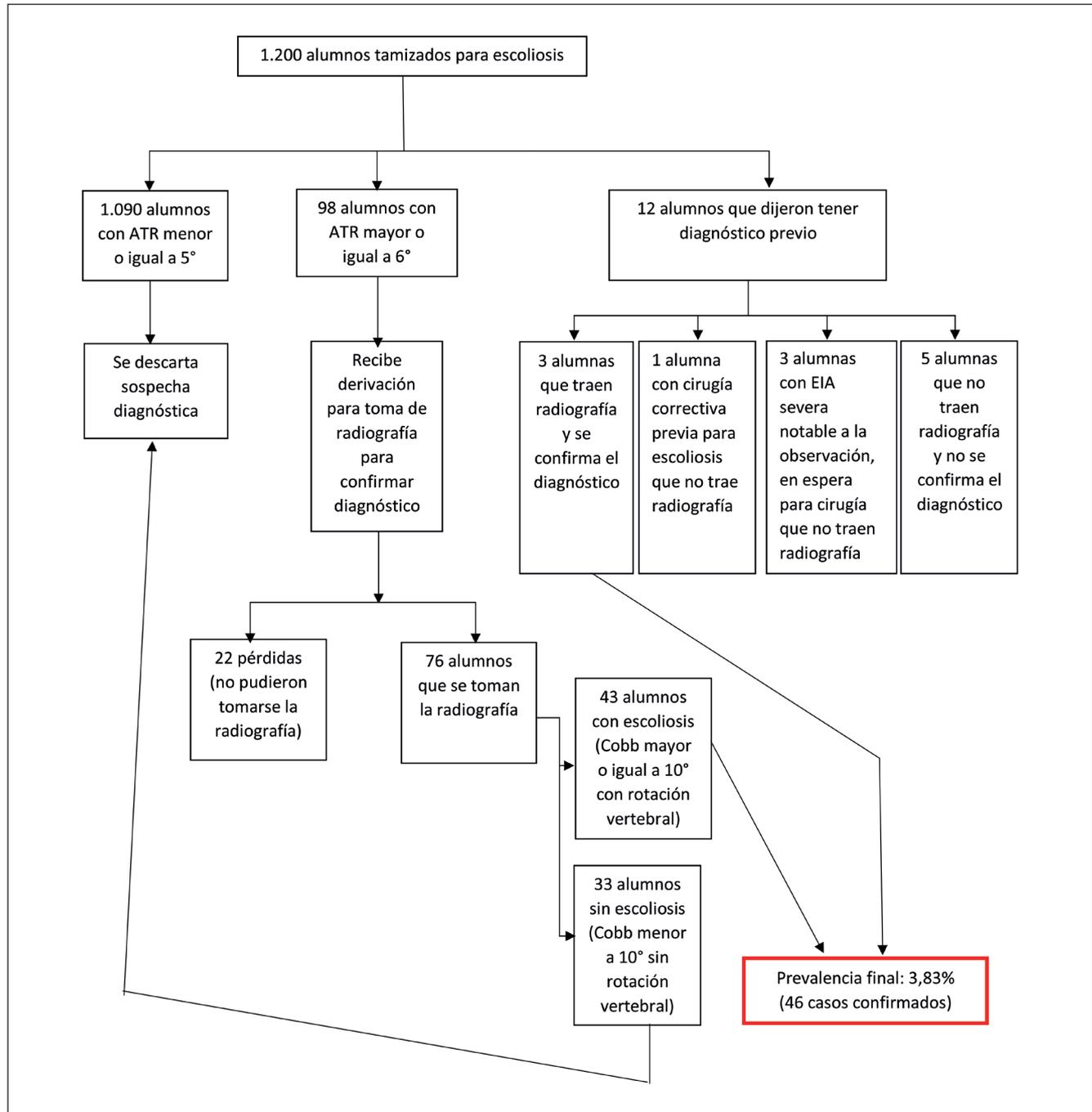


Figura 1. Diagrama de Flujo – Presentación de resultados.

Severidad de la curva	Total	Porcentaje (%)	Mujeres	Hombres
Escoliosis leve	35	2,91	22	13
Escoliosis moderada	9	0,75	8	1
Escoliosis severa	2	0,17	2	0
Total	46	3,83	30	16

Figura 2a. Distribución de la gravedad de la curva.

con escoliosis moderada ($n = 2$) eligieron la segunda imagen que expone una percepción regular de sí mismos; y, la alumna con escoliosis severa, mostró mayor variabilidad en las respuestas, las cuales iban desde una percepción Regular, Buena y Muy buena para la visión posterior de la espalda, la magnitud de la giba costal y la visión anterior respectivamente.

Discusión

El valor de prevalencia de EIA en este estudio, cercano a 4%, es similar, pero más alto, que los valores informados en la literatura^{3,4,23}. Por lo tanto, la teoría sugerida por Grivas et al. (2006)²³, que establece un valor de prevalencia mayor países alejados del Ecuador, también parece ser aplicable a Chile que se ubica en la región del sur del mundo.

Se efectuó un análisis descriptivo hipotético en el que se asumió que las 12 estudiantes resultarían positivas al diagnóstico de escoliosis, lo que mostró aumento de un 1% de la prevalencia. Sin embargo, se requieren técnicas de análisis estadístico más complejas (imputación de datos, análisis de sensibilidad, entre otras) que no fueron objetivo de este estudio.

El estudio actual encontró un número significativo de estudiantes que fueron diagnosticados por primera vez luego de pasar por el estirón puberal (82,61% de los casos de escoliosis, pertenecientes al Grupo 2), lo que significa que este diagnóstico tardío podría conducir a una menor efectividad de las oportunidades de tratamiento conservador de la escoliosis debido a la madurez esquelética alcanzada durante este período de tiempo^{3,24}, especialmente en aquellos casos donde se pesquió alumnos con escoliosis moderadas y severas.

El uso del escoliómetro como se usa en el estudio actual, sugiere que es una herramienta objetiva y eficaz en la detección de escoliosis en escolares cuando la curva es todavía lo suficientemente pequeña (asintomática) como para beneficiarse del tratamiento conservador (ya sea, ejercicios fisioterapéuticos específicos para la escoliosis [PSSE] o corsé)²⁵, ya que fue capaz de diagnosticar tempranamente a un 17,39% de los escolares que tenían entre 10 a 11 años pertenecientes al Grupo 1, donde más la mitad de estos alumnos, tenían un alto riesgo de progresión de la curva (igual o mayor al 50%), lo que es interesante, ya que el Programa Nacional de Detección de Escoliosis a cargo de la JUNAEB, solo utiliza la observación para derivar a los casos con sospecha de escoliosis, y la pesquisa se realiza en Séptimo básico²⁵, cuando los adolescentes tienen 12 años y donde las niñas están cursando por el estirón puberal³³.

Es sabido que el patrón de escoliosis más común encontrado en la literatura es de una curva torácica¹,

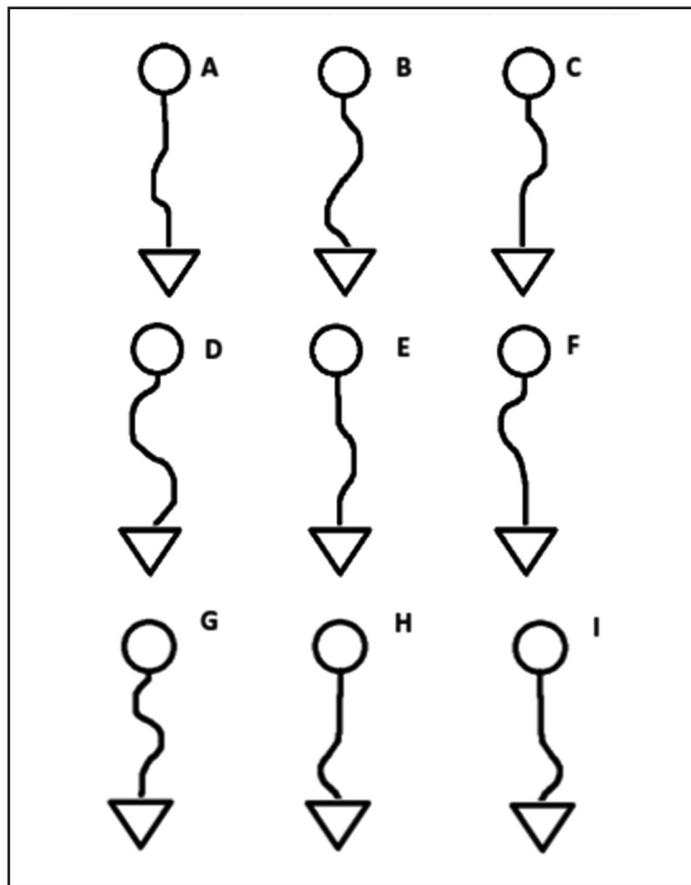


Figura 2b. Distribución de frecuencia del patrón de escoliosis. El patrón de escoliosis más común fue una única curva toracolumbar izquierda (A) compuesta por 16 estudiantes y correspondiente a un 34,78% del total; seguida de una doble curva mayor con convexidad torácica derecha y lumbar izquierda; (B) compuesta por 11 alumnos equivalente al 23,91%. La siguiente curva más común fue una única curva torácica derecha; (C) en 5 estudiantes, lo que representa un 10,87%; luego una doble curva mayor con torácica izquierda y lumbar derecha; (D) y una sola toracolumbar derecha; (E) con 4 observaciones cada una representando el 8,69%; seguido de un curva torácica izquierda simple; (F) y una curva mayor doble con patrón de curva torácica izquierda y toracolumbar derecha; (G) con 2 estudiantes para cada patrón (4,34% cada uno), y finalmente, una única curva lumbar izquierda; (H) y una única curva derecha lumbar; (I) con un alumno por cada tipo de curva correspondiente al 2,17% de cada tipo.

sin embargo, el estudio actual, mostró que el patrón toracolumbar de convexidad izquierda fue el más frecuentemente observado dentro de esta población. Es posible que esto sea el resultado de la diversidad de etnias que expresan la escoliosis de una manera diferente¹.

La CdV es un componente importante de evaluar específicamente en términos del paciente²⁶. En este estudio, pese a que los resultados encontrados no fueron significativos, se observó una correlación positiva y baja, lo que podría ser una hipótesis por evaluar en futuras investigaciones. Además, en este estudio se pudieron aplicar dos instrumentos específicos para la

escoliosis, permitiendo tener resultados enfocados en dicha patología²¹, sin embargo, un futuro estudio es necesario para validar estas herramientas en la población chilena.

Los resultados de este estudio proporcionan hallazgos en relación con la prevalencia de escoliosis como de la magnitud real del problema de salud EIA en Chile. Asimismo, los resultados también sugieren que la información proporcionada en las Guías de Escoliosis de Chile, así como las políticas de salud pública chilenas con respecto a la conciencia pública y la detección de la escoliosis, podrían ser actualizadas, donde es necesario que el Programa Nacional de Cribado de Escoliosis considere la realización del tamizaje con el uso de un escoliómetro, especialmente en la fase de aceleración de la pubertad donde el riesgo de progresión de la curva es alta²⁷ y donde la intervención temprana con PSSE y corsé es más efectiva²⁴. Sin embargo, faltan investigaciones en esta materia para contestar preguntas que aún están sin respuestas.

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

Un agradecimiento especial al Gobierno de Chile por el apoyo financiero brindado a través de su programa "FONIS" (Fondo Nacional en Investigación y Desarrollo en Salud), a la Universidad de los Andes, y a la escuela de Kinesiología, sus estudiantes de pregrado, a los médicos que nos brindaron su guía y participaron del estudio, y a nuestras queridas familias que nos brindaron el apoyo que hicieron posible esta investigación.

Financiamiento

Proyecto FONIS SA15I520398.

Referencias

- Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop*. 2013;7(1):3-9. doi: 10.1007/s11832-012-0457-4
- Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*. 2012;7(1):3. doi: 10.1186/1748-7161-7-3
- Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. Tratamiento quirúrgico de escoliosis en personas menores de 25 años [Internet]. Orientación en Salud. [acceso 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-18798.html>
- Grivas TB, Vasiladis E, Savvidou O, et al. Geographic latitude and prevalence of adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform*. 2006;123:84-9. PMID: 17108408.
- Kotwicki T, Negrini S, Grivas TB, et al. Methodology of evaluation of morphology of the spine and the trunk in idiopathic scoliosis and other spinal deformities - 6th SOSORT consensus paper. *Scoliosis*. 2009;4:26. doi: 10.1186/1748-7161-4-26
- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Jan 9;319(2):165-72. doi: 10.1001/jama.2017.19342.
- Karachalios T, Sofianos J, Roidis N, et al. Ten-year follow-up evaluation of a school screening program for scoliosis. Is the forward-bending test an accurate diagnostic criterion for the screening of scoliosis? *Spine*. 1999;24(22):2318-24. doi: 10.1097/00007632-199911150-00006.
- Lonstein JE. Scoliosis: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop*. 2006;443:248-59. doi: 10.1097/01.blo.0000198725.54891.73.
- Lonstein JE, Carlson JM. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(7):1061-71. PMID: 6480635.
- Sapountzi-Krepia D, Psychogiou M, Peterson D, et al. The experience of brace treatment in children/adolescents with scoliosis. *Scoliosis*. 2006;1:8. doi: 10.1186/1748-7161-1-8.
- Matamalas A, Bagó J, D'Agata E, et al. Body image in idiopathic scoliosis: a comparison study of psychometric properties between four patient-reported outcome instruments. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:81. doi: 10.1186/1477-7525-12-81.
- Reichel D, Schanz J. Developmental psychological aspects of scoliosis treatment. *Pediatr Rehabil*. 2003;6(3-4):221-5. doi: 10.1080/13638490310001644593.
- D'Agata E, Rigo M, Pérez-Testor C, et al. Emotional indicators in young patients with Idiopathic Scoliosis: a study through the drawing of Human Figure. *Scoliosis*. 2014. 12;9(1):24. doi: 10.1186/s13013-014-0024-5.
- Bagó J, Climent JM, Pérez-Grueso FJS, et al. Outcome instruments to assess

- scoliosis surgery. *Eur Spine J.* 2013;22 Suppl 2:S195-202. doi: 10.1007/s00586-012-2352-6.
15. Feise RJ, Donaldson S, Crowther ER, et al. Construction and validation of the scoliosis quality of life index in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2005;30(11):1310-5. doi: 10.1097/01.brs.0000163885.12834.ca.
 16. Negrini S, Donzelli S, Dulio M, et al. Is the SRS-22 able to detect Quality of Life (QoL) changes during conservative treatments? *Stud Health Technol Inform.* 2012;176:433-6. PMID: 22744547.
 17. Sanders JO, Harrast JJ, Kuklo TR, et al. The Spinal Appearance Questionnaire: results of reliability, validity, and responsiveness testing in patients with idiopathic scoliosis. *Spine.* 2007;32(24):2719-22. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a5959.
 18. Bago J, Sanchez-Raya J, Perez-Grueso FJS, et al. The Trunk Appearance Perception Scale (TAPS): a new tool to evaluate subjective impression of trunk deformity in patients with idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2010;5(1):6. doi: 10.1186/1748-7161-5-6.
 19. Urrutia J, Besa P, Bengoa F. A prevalence study of thoracic scoliosis in Chilean patients aged 10-20 years using chest radiographs as a screening tool. *J Pediatr Orthop Part B.* marzo de 2018;27(2):159-62. doi: 10.1097/BPB.0000000000000466.
 20. Climent JM, Reig A, Sánchez J, et al. Construction and validation of a specific quality of life instrument for adolescents with spine deformities. *Spine.* 1995;20(18):2006-11. doi: 10.1097/00007632-199509150-00011.
 21. Sánchez Raya J. The Trunk Appearance Perception Scale (TAPS): una nueva herramienta para la evaluación objetiva de la percepción de la deformidad del tronco en pacientes con escoliosis idiopática [Internet] [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Autònoma de Barcelona; 2011 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/84007>
 22. Rodríguez-García J, Díaz Cano-Carmona I, Carvajal-Ramos E, et al. Escuela de escoliosis como herramienta de información en escoliosis idiopática del adolescente. *Resultados iniciales. Rehabilitación.* 2017;51(3):167-73. doi: 10.1016/j.rh.2017.03.003
 23. Grivas TB, Vasiliadis E, Mouzakis V, et al. Association between adolescent idiopathic scoliosis prevalence and age at menarche in different geographic latitudes. *Scoliosis.* 2006;1:9. doi: 10.1186/1748-7161-1-9.
 24. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis Spinal Disord.* 2018;13(1):3. doi:10.1186/s13013-017-0145-8
 25. Grivas TB, Wade MH, Negrini S, et al. SOSORT consensus paper: school screening for scoliosis. Where are we today? *Scoliosis.* 2007;2(1):17. doi:10.1186/1748-7161-2-17
 26. Piñol Jané A, Sanz Carrillo C. Importancia de la evaluación de la calidad de vida en atención primaria. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:49-55.
 27. Ghanem I, Rizkallah M. The impact of residual growth on deformity progression. *Ann Transl Med.* 2020;8(2):23. doi: 10.21037/atm.2019.11.67.

Nueva Morbilidad tras Enfermedad Crítica en Niños Latinoamericanos menores de 18 años con infección severa del tracto respiratorio inferior

New morbidity following critical illness in Latin American children under 18 years old with lower respiratory tract infection

Paula Caporal^a, Pablo Vásquez-Hoyos^b, Franco Díaz^c, Nicolás Monteverde-Fernández^d, Luis Pedrozo^e, Cristóbal Carvajal^f, Alexandre Tellechea Rotta^g, Sebastián González-Dambrauskas^h, LARed Network

^aHospital Interzonal Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica". La Plata, Buenos Aires, Argentina.

^bUniversidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

^cUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile. Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^dCuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales (CINP), Medica Uruguaya. Montevideo, Uruguay.

^eHospital Regional de Salto. Salto, Uruguay.

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

^gDuke University Medical Center, Durham. North Carolina, Estados Unidos.

^hCuidados Intensivos Pediátricos Especializados, Casa de Galicia. Montevideo, Uruguay.

* Afiliación actual: Departamento de Pediatría y Unidad de Cuidados Intensivos de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Recibido: 14 de febrero de 2022; Aceptado: 03 de octubre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El desarrollo de morbilidad funcional residual al egreso de cuidados intensivos pediátricos se ha convertido en un desenlace asistencial esencial. La Escala de Estado Funcional (FSS) es una herramienta validada en pediatría que permite detectar el desarrollo de nueva morbilidad después de una enfermedad crítica. La morbilidad funcional residual es frecuente tras fallo respiratorio agudo grave en cohortes de países desarrollados.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta uno de los primeros reportes multicéntricos que describe la adquisición de nueva morbilidad en niños con infecciones respiratorias graves atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de América Latina. Identificamos que el desarrollo de morbilidad residual en estos niños es infrecuente y detectamos sus principales factores de riesgo, algunos modificables. La ventilación mecánica invasiva, el índice de mortalidad pediátrica al ingreso, las comorbilidades previas, la sepsis, el desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo o infecciones asociadas a la atención en salud y ciertos agentes infecciosos se asociaron con la adquisición de una nueva morbilidad.

Resumen

La adquisición de una nueva morbilidad (NM) se ha convertido en una medida de resultado clínico fundamental después de la enfermedad crítica pediátrica. Los datos en niños latinoamericanos son aún escasos. **Objetivo:** analizar el desarrollo de nuevas morbilidades adquiridas tras hospitalización por Infección del Tracto Respiratorio Inferior (ITRI) en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). **Pacientes y Método:** Se incluyeron pacientes de 35 UCIP de 8 países, edades 0 a 18 años con diagnóstico de ITRI, dados de alta vivos, registrados entre abril 2018 y septiembre 2019, y que hayan requerido algún tipo de soporte ventilatorio (sistema de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación invasiva), incluidos en el registro de LARed Network, que incluye la Escala de Estado Funcional (FSS en inglés) validada en población pediátrica, que evalúa el estado funcional en seis dominios: estado mental, sensorial, comunicación, motor, alimentación y estado respiratorio. NM consideró ITRI posterior a su hospitalización y se definió como un incremento ≥ 3 puntos en la FSS. **Resultados:** De 3280 niños con ITRI, 85 (2,6%) desarrollaron NM, asociada a diagnósticos de sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infección por neumococo o por adenovirus, infecciones asociadas a la atención en salud y ventilación mecánica invasiva. La infección por adenovirus, el SDRA y las IAH se asociaron de forma independiente con NM. **Conclusiones:** Observamos que el desarrollo de NM al egreso de UCIP es infrecuente, pero está asociada a factores de riesgo modificables. Estos datos definen ciertos grupos de riesgo para realizar futuras intervenciones e iniciativas en la mejora de la calidad de atención.

Palabras clave:

Estado Funcional;
Morbilidad;
Resultados de Cuidados Críticos;
Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico

Abstract

Acquisition of new morbidity (NM) has become a key clinical outcome measure after pediatric critical illness. Data on Latin American children are still scarce. **Objective:** to analyze the development of new morbidities acquired after hospitalization due to lower respiratory tract infection (LRTI) in pediatric intensive care units (PICU). **Patients and Method:** we included patients from 35 PICUs from 8 countries, aged 0 to 18 years with a diagnosis of LRTI, discharged alive, registered between April 2018 and September 2019, and who required some type of ventilatory support (high-flow system, noninvasive ventilation or invasive ventilation), included in the LARed Network registry, which includes the Functional Status Scale (FSS) validated in the pediatric population, which assesses functional status in six domains: mental status, sensory, communication, motor skills, feeding, and respiratory status. NM considered LRTI after hospitalization and was defined as an increase of ≥ 3 points in the FSS. **Results:** Of 3280 children with LRTI, 85 (2.6%) developed NM, associated with diagnoses of sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS), pneumococcal or adenovirus infection, healthcare-associated infections (HAIs), and invasive mechanical ventilation. Adenovirus infection, ARDS, and HAIs were independently associated with NM. **Conclusions:** We observed that the development of NM at PICU discharge is infrequent but is associated with modifiable risk factors. These data define certain risk groups for future interventions and initiatives to improve the quality of care.

Keywords:

Functional Status;
Morbidity;
Critical Care Outcomes;
Intensive Care Units;
Pediatric

Introducción

La disminución de la mortalidad observada en los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en las últimas décadas ha llevado a un cambio en el enfoque del niño crítico, pasando de la mejora en la supervivencia exclusiva a evitar la morbilidad relacionada con enfermedades críticas¹. Muchas herramientas validadas están disponibles para evaluar la aparición de nueva morbilidad funcional en niños ingresados en UCIP, siendo la Escala de Estado Funcional (FSS) una de las más utilizadas^{2,3}.

El FSS se trata de un herramienta validada para la

población pediátrica en distintas regiones del mundo, pendiente aún su validación en todo América Latina, que evalúa el estado funcional en seis dominios: estado mental, sensorial, comunicación, funcionamiento motor, alimentación y estado respiratorio. Cada dominio se califica de normal (puntuación de 1) a grave (puntuación de 5); por lo tanto, la puntuación varía de 6 a 30² (tabla suplementaria 1).

Se ha demostrado la correlación entre el FSS y las escalas funcionales Categoría de Rendimiento Cerebral Pediátrico (PCPC, por su sigla en inglés) y Categoría de rendimiento general Pediátrico (POPC, por su sigla en inglés). Un cambio del FSS basal contra el FSS al

egreso entre 2 y 3 puntos se correlaciona con un cambio de discapacidad leve a moderada en el puntaje de POPC/PCPC⁴.

Existe evidencia creciente de que las enfermedades graves pueden provocar morbilidad adquirida en los niños, con una carga sanitaria resultante que se extiende mucho más allá del alta hospitalaria⁵. Sin embargo, estos datos provienen de estudios realizados en países desarrollados, mientras que los datos de entornos con recursos limitados, como América Latina, siguen faltando. Este estudio buscó describir la incidencia y los factores de riesgo para el desarrollo de morbilidad funcional en niños ingresados por infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) en las UCIP que participan en una red colaborativa multinacional latinoamericana.

Pacientes y Método

Diseño

Analizamos el registro de la LARed Network, que incluye datos demográficos y epidemiológicos de niños ingresados por insuficiencia respiratoria aguda en 40 UCIP de ocho países de América Latina. Los datos se registraron utilizando una plataforma segura de captura de datos electrónicos basada en la *web*.

Dentro de la definición de caso para el registro se trata de pacientes de 0 a 18 años de edad (17 años 11 meses y 29 días), con un diagnóstico respiratorio primario, que requirieron ingreso a una UCIP para soporte respiratorio avanzado (es decir, oxígeno de alto flujo a través de cánula nasal, ventilación mecánica no invasiva a presión positiva continua en dos niveles en las vías respiratorias, ventilación mecánica) o monitorización. Una descripción detallada ha sido publicada previamente⁶.

Pacientes

Para este estudio, se incluyeron niños entre 0 y 18 años con diagnóstico de ITRI, dados de alta vivos, registrados entre abril de 2018 y septiembre de 2019, y que hayan requerido algún tipo de soporte ventilatorio (sistema de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación invasiva). Para mitigar sesgos, se incluyeron pacientes de centros que realizaron FSS en más del 90 % de los pacientes egresados durante el período de estudio.

La puntuación inicial de la FSS se calculó utilizando el estado de salud del niño inmediatamente antes de la enfermedad que condujo a la hospitalización y al alta de la UCIP, ambas obtenidas mediante los registros de historia clínica y el examen físico. El resultado primario fue el desarrollo de nueva morbilidad, definida como un aumento en la puntuación de la FSS al alta ≥ 3 puntos desde la FSS inicial^{4,7}.

Análisis estadístico

Comparamos los casos con y sin morbilidad nueva mediante un análisis bivariado con una prueba de Pearson o Fisher Chi² o una prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Luego construimos un modelo de regresión logística de efectos mixtos con efecto aleatorio por centro para los factores independientes asociados con el resultado primario en el análisis bivariado. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata 13.1, un valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aprobación ética

Cada institución aprobó la base de datos de la LARed Network y este estudio fue revisado y aprobado por la junta de revisión institucional del Hospital de San José (IRB00011307, CEISH 0023-2022), Bogotá, Colombia.

Resultados

Tres mil trescientos dieciséis pacientes de 35 UCIP en 8 países fueron reclutados en el periodo estudiado, 36 (1,1%) de los cuales fueron excluidos por fallecimiento. Finalmente, 3280 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, el 80% de los niños tenían menos de 24 meses de vida. Ochenta y cinco niños (2,6%) cumplieron con la definición de nueva morbilidad (un aumento en la puntuación de FSS ≥ 3 puntos del basal) durante su estadía en la UCIP (tablas 1 y 2). Los pacientes que desarrollaron nueva morbilidad tuvieron un aumento significativo en la puntuación FSS desde una mediana basal de 6 (IQR 6-6; 81,2% en 6) a una mediana de 9 (IQR 9-12; 57,7 % en 9) al alta de la UCIP.

Los pacientes con nueva morbilidad tenían puntajes PIM3 más altos y eran más propensos a tener neumonía, SDRA, sepsis o infección por adenovirus que los pacientes sin nueva morbilidad. Se utilizó ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva en 2310 (70,4%) y 892 (27,2%) pacientes, respectivamente. Se encontró nueva morbilidad en 13 de 2310 (0,6%) pacientes tratados con ventilación no invasiva y en 69 de 892 (7,7%) pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva ($p < 0,01$)(figura 1). Los pacientes con nueva morbilidad también tuvieron una duración más prolongada de la ventilación mecánica invasiva, una estadía más prolongada en la UCIP y más infecciones adquiridas en el hospital.

Después del análisis multivariado, la infección por adenovirus (OR 5,8; IC 95%: 2,2-14,9), el desarrollo de SDRA (OR 2,0; IC 95%: 1,1-3,5) e infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) (OR 2,7; IC 95%: 1,3-5,5) se asociaron de forma independiente con el

Tabla 1. Características basales y análisis bivariado de pacientes con diagnóstico de Infección del Tracto Respiratorio Inferior ingresados en UCIP

		Total pacientes	Sin nueva morbilidad	Con nueva morbilidad	p
Total, n (%)		3.280 (100%)	3.195 (97,4%)	85 (2,6%)	
Edad (meses), mediana (IQR)		8 (3-21)	8 (3-22)	6 (2-19)	0,45
0-24 meses		2.516 (76,8%)	2449 (76,7%)	67 (78,8%)	0,651
25-215 meses		761 (23,2%)	743 (23,3%)	18 (21,2%)	
Sexo masculino, n (%)		1.941 (59,2%)	1.884 (59%)	57 (67%)	0,32
Puntaje FSS (puntos) mediana	Basal	6 (6-6)	6 (6-6)	6 (6-6)	0,733
	Al alta de UCIP	7 (6-7)	7 (6-7)	9 (9-12)	< 0,001
PIM3%	Mediana (IQR)	0,4 (0,2-1,2)	0,4 (0,2-1,2)	0,60 (0,4-3,8)	< 0,001
	Datos no obtenidos, n (%)	197 (6%)	196 (6,1%)	1 (1,2%)	n/a
Comorbilidades, n (%)	Ninguna	1737 (53%)	1695 (53%)	42 (49%)	0,507
	Respiratorias	1140 (34,8%)	1113 (35%)	27 (32%)	0,557
	Prematuridad	414 (12,6%)	400 (13%)	14 (17%)	0,279
	Neurológicas	173 (5,3%)	163 (5%)	10 (12%)	0,007
	Cardiovascular	137 (4,2%)	131 (4%)	6 (7%)	0,178
	Genéticas	112 (3,4%)	107 (3%)	5 (6%)	0,204
	Malnutrición	79 (2,4%)	75 (2%)	4 (5%)	0,162

Los valores se encuentran expresados en número total (n) y porcentajes (%), o medianas y rango intercuartilo (IQR). PIM3%, Índice de mortalidad pediátrico-3 (porcentaje); UCIP, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. n/a: no aplica. FSS: Estado de Escala Funcional.

desarrollo de nueva morbilidad. Con respecto a la comorbilidad neurológica, esta no demostró asociación de forma independiente luego del ajuste por el resto de las variables del modelo (OR 1,7; IC95%: 0,8-3,7). Por el contrario, el tratamiento con ventilación no invasiva se asoció con menor probabilidad de desarrollar nueva morbilidad (OR 0,2; IC 95%: 0,0-0,6).

Discusión

En esta gran cohorte latinoamericana, encontramos que el 2,6% de los niños en estado crítico tratados por ITRI desarrollaron una nueva morbilidad tras la admisión en la UCIP. Esta frecuencia es tres veces mayor entre los niños tratados con ventilación mecánica invasiva. El desarrollo de una nueva morbilidad se asoció directamente con SDRA, sepsis, infección por adenovirus e IAAS; también se asoció con una mayor duración de la ventilación mecánica invasiva y la duración de la estadía en la UCIP.

Nuestro estudio es uno de los primeros estudios multicéntricos en describir el desarrollo de una nueva morbilidad funcional asociada a enfermedades respiratorias críticas en niños latinoamericanos. Recientes re-

portes regionales de centros únicos han utilizado el FSS al egreso de UCIP. El grupo de Álvarez et al.⁸ en Argentina mostró en un único centro que la adquisición de nueva morbilidad al egreso de la UCIP se desarrolló

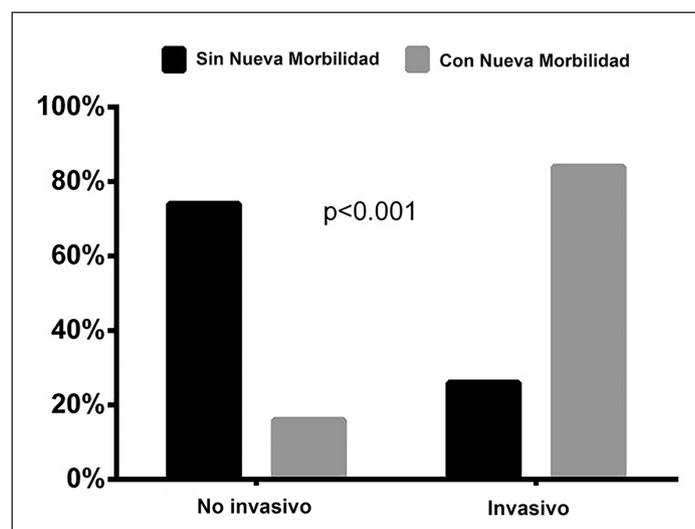


Figura 1. Proporción de pacientes sin morbilidad y nueva morbilidad con ventilación no invasiva (n = 2.310) o ventilación mecánica invasiva (n = 892).

Tabla 2. Características clínicas, evolución y tratamiento de los pacientes ingresados por Infección Respiratoria del Tracto Inferior. Análisis bivariado.

		Total pacientes	Sin nueva morbilidad	Con nueva morbilidad	p
Diagnóstico al ingreso, n (%)	Asma/Bronquiolitis	2351 (71,7%)	1731 (54%)	41 (48,2%)	< 0,001
	Neumonía	771 (23,5%)	735 (23%)	36 (42,4%)	< 0,001
	Otras	158 (4,8%)	150 (4,7%)	8 (9,4%)	0,127
SDRA, n (%)		361 (11%)	238 (7%)	32 (38%)	< 0,001
Sepsis n (%)		330 (10,1%)	299 (9,4%)	31 (36,5%)	< 0,001
Soporte ventilatorio inicial, n (%)	Cualquier Sistema de alto flujo	200 (6,1%)	187 (5,9%)	13 (15,3%)	0,058
	Ventilación no invasiva	2454 (74,8%)	2428 (76,0%)	26 (30,6%)	0,002
	Ventilación mecánica invasiva	626 (19,1%)	580 (18,2%)	46 (54,1%)	0,004
Soporte ventilatorio máximo alcanzado, n (%)	Cualquiera	78 (2,4%)	75 (2%)	3 (4%)	0,455
	VNI	2310 (70,4%)	2297 (72%)	13 (15%)	< 0,001
	AVM	892 (27,2%)	823 (26%)	69 (81%)	< 0,001
Aislamiento viral, n (%)	RSV	1409 (43%)	1379 (43%)	30 (35%)	0,148
	Influenza	115 (3,5%)	109 (3%)	6 (7%)	0,122
	Adenovirus	83 (2,5%)	76 (2%)	7 (8%)	0,001
	HRV/EV	83 (2,5%)	79 (2,5%)	4 (4,7%)	0,167
	HMPV	74 (2,3%)	71 (2%)	2 (2%)	0,714
	Parainfluenza	62 (1,9%)	61 (2%)	1 (1%)	1,000
Aislamiento bacteriano, n (%)	Pneumococcus	40 (1,2%)	36 (1,1%)	4 (4,7%)	0,003
	Pertussis	13 (0,4%)	12 (0,4%)	1 (1,%)	0,290
	Mycoplasma	20 (0,6%)	19 (0,6%)	1 (1,2%)	0,409
	Otras bacterias	175 (5,3%)	163 (5,1%)	12 (14,1%)	< 0,001
Infección intrahospitalaria, n (%)	Cualquiera	85 (2,6%)	70 (2,2%)	15 (17,6%)	< 0,001
	IAC	31 (0,9%)	25 (0,8%)	6 (7,1%)	< 0,001
	ITU-SV	19 (0,6%)	13 (0,4%)	6 (7,1%)	< 0,001
	NAR	26 (0,8%)	20 (0,6%)	6 (7,1%)	0,003
Duración AVM horas (IQR)		99 (41-189)	98 (41-186)	154 (46-286)	0,019
UCIP tiempo estadía, días (IQR)		4,7 (3,1-7,8)	4,6 (3-7,5)	9,5 (5,6-20,4)	< 0,001

Los valores se encuentran expresados en número total (n) y porcentajes (%), o medianas y rango intercuartilo (IQR). SDRA, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo; HMPV, metapneumovirus humano, HRV/EV, rinovirus/enterovirus humano; IAC, Infección asociada a catéter venoso central; ITU-SV, Infección urinaria asociada a sonda vesical; NAR, Neumonía asociada a la ventilación mecánica; VNI, Ventilación mecánica no invasiva; AVM, ventilación mecánica invasiva; UCIP, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

en un 3,6%. Eulmesekian et al.⁹ al encontraron que el 0,7% de los pacientes que tuvieron un evento adverso en el transcurso de su internación en UCIP, presentaron la adquisición de una nueva morbilidad medida por FSS. Una diferencia con nuestra cohorte es el hecho que en estos estudios se analizaron poblaciones infantiles más heterogéneas que la nuestra. En Brasil, Souza Bastos et al.¹⁰ han realizado la traducción y adaptación

transcultural del FSS al portugués y Dannenberg et al.¹¹ analizaron 128 niños al egreso de UCIP, constatando una caída del puntaje FSS en 79 casos (62%). Sin embargo, el 33% aún mantenían un FSS alterado al año del egreso. Ellos demostraron que el deterioro del FSS al egreso a la UCIP se asocia de forma independiente con la persistencia de este deterioro (caída de FSS) al año de seguimiento (RR 7,5 (2,4-23,0)).

Comparado con países desarrollados focalizados en enfermedad respiratoria, nosotros encontramos una tasa más baja de desarrollo de morbilidad residual. En los Estados Unidos, utilizando la escala FSS, Yagiela et al.⁵ observaron la adquisición de una nueva morbilidad en el 8,6% de los niños ingresados en UCIP por insuficiencia respiratoria. Esto podría explicarse por diferencias poblacionales: la mayor gravedad en términos de mortalidad como el valor de PIM3 al ingreso a UCIP, que son llamativamente menores en nuestra cohorte. También la cohorte reportada por Yagiela et al. presentaba una mediana edad mayor. Nuestra cohorte estuvo compuesta por niños menores de 18 años, el 80% de ellos eran menores de 2 años, con una mediana de 8 meses de vida. Las infecciones de origen respiratorio y su etiología presentan distintos comportamientos por grupos etarios, siendo en menores de 2 años más frecuente las infecciones de origen viral, sobre todo por VSR¹²⁻¹⁴. Esta última no ha demostrado en nuestro análisis relacionarse de forma independiente con la adquisición de una nueva morbilidad.

Senna et al.¹⁵ han demostrado la correlación existente entre el PIM 3 y la probabilidad de adquirir una nueva morbilidad medida a través de FSS, siendo mayor frente a la mayor gravedad del paciente al ingreso a UCIP. En nuestra muestra, los niños presentaron un valor de PIM 3 al ingreso menor que los reportados por Yagiela.

Es llamativo que, más allá de no constituir la adquisición de una nueva morbilidad *per se*, el 55% de los pacientes ingresados en nuestro estudio cambiaron en al menos un punto su FSS basal. Esto implica que más de la mitad de los niños no egresaron de la UCIP del mismo modo en la que entraron. Sería interesante profundizar en futuras investigaciones cualitativas el impacto que esta situación genera en la calidad de vida del niño y su entorno.

El hecho de que ahora se espere que la mayoría de los niños tratados en la UCIP sobrevivan hasta el alta hospitalaria ha llevado a un cambio de paradigma para definir el éxito y el fracaso en nuestra especialidad. La supervivencia por sí sola ya no sirve como resultado principal; se debe considerar las consecuencias a mediano y largo plazo que los cuidados críticos tienen sobre los niños y sus familias¹⁶. La evaluación del estado funcional de los niños en la UCIP y el alta hospitalaria puede informar mejor un plan para abordar sus necesidades en el entorno post hospitalario y proporciona la justificación para el seguimiento continuo de estos sujetos vulnerables. La identificación de estos niños afectados en el momento del alta hospitalaria puede permitir intervenciones diseñadas para ayudarlos a alcanzar su máximo potencial humano¹⁷.

Destacando la necesidad de seguimiento y definiendo a los niños con morbilidad adquirida en UCIP

como grupo de alto riesgo, Pollack et al.¹⁸ informaron que, si bien la mayoría de estos pacientes se recuperaron durante los primeros seis meses después del alta, un tercio de ellos murió en el seguimiento a largo plazo. Además, el FSS al alta de la UCIP está asociada con las probabilidades de reingreso⁵ y las admisiones múltiples en la UCIP están asociadas con una peor supervivencia. Desde una perspectiva más amplia, estos niños se ajustan a los criterios de la entidad denominada Síndrome Post-Cuidados Intensivos-Pediátrico (SPCI-P)¹⁹, una entidad descrita en los últimos años que denota la alteración observada en el bienestar de los niños y sus familias después del alta de la UCIP. Si bien la justificación para establecer una evaluación longitudinal de los niños que se recuperan de una enfermedad crítica más allá del alta de la UCIP puede parecer bastante obvia, construir una clínica o consultorio de seguimiento interdisciplinario sólido para los pacientes de la UCIP puede estar plagado de barreras.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, como es típico de los estudios que involucran análisis retrospectivos de datos observacionales, no podemos establecer la causalidad, solo asociaciones, entre las variables clínicas y el resultado primario. En segundo lugar, nuestras observaciones en la adquisición de una nueva morbilidad se limitan al período de estancia en la UCIP. Este período es crucial para determinar una nueva morbilidad por enfermedad crítica, pero el curso clínico puede tener diferentes trayectorias después del alta de la UCIP (es decir, mejoría, empeoramiento o estabilidad). Por lo tanto, nuestros resultados pueden sobreestimar o subestimar la morbilidad al alta o en el seguimiento a mediano y largo plazo. En tercer lugar, a la fecha la puntuación del FFS no ha sido traducida ni validada al idioma español, lo que podría afectar su confiabilidad y desempeño general. Sin embargo, creemos que esta preocupación se ve mitigada por su simplicidad, la facilidad de aplicación y la falta de elementos culturalmente específicos. Finalmente, como en cualquier estudio que involucra el análisis de base de datos, existe la posibilidad de que se ingresen datos inexactos. El registro LARed emplea medidas de control de calidad para reducir la probabilidad de que falten datos o estos sean erróneos. Nuestro análisis también tiene importantes fortalezas, como un tamaño de muestra sólido, una cartera diversa de centros que aportan datos al registro y una red colaborativa dedicada, con experiencia previa en la recopilación de datos con fines de investigación.

En conclusión, identificamos un grupo importante de niños críticamente enfermos con ITRI que desarrollaron nueva morbilidad durante la estancia en la UCIP. La nueva morbilidad adquirida se asoció con la gravedad de la enfermedad, la sepsis, el diagnóstico de SDRA y el tratamiento con ventilación mecánica inva-

siva, definiendo así un grupo de alto riesgo que debería ser el foco de futuras investigaciones. Además, la nueva morbilidad se asoció con la duración de la estancia en la UCIP y el desarrollo de infecciones nosocomiales. Estos datos pueden guiar el diseño de estudios prospectivos de resultados funcionales en niños e iniciativas de mejora de la calidad para abordar los factores de riesgo modificables vinculados a la morbilidad entre los sobrevivientes de la UCIP. La implementación de protocolos tendientes a disminuir los días de ventilación mecánica, la correcta administración de paquetes de medidas para reducir las IAAS y la profundización de programas de salud pública para combatir enfermedades inmunoprevenibles que conducen a infecciones respiratorias graves y sepsis, como por ejemplo la infección por neumococo, podrían no solo tener un impacto directo en la mortalidad infantil tanto extra como intrahospitalaria sino que podría tener un impacto en la calidad de vida de aquellos niños que sobrevivan a la enfermedad. Las discapacidades funcionales luego del curso de una enfermedad grave no afectan únicamente al niño sino a toda su familia y a la comunidad donde ese niño vive, por lo que el estudio de los factores que contribuyen tanto a su prevención como desarrollo resulta mandatorio en una nueva era de los cuidados intensivos.

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.

Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network).

Colaboradores

(AR) Hospital Durand, Buenos Aires: Analia Fernández, Diego Vinciguerra, Jorgelina Loyoco; (AR) Hospital Juan Pablo II, Corrientes: Fernando Español, Silvina

Muzzio, Roberto Jabornisky; (AR) Hospital Regional Olga Stucky de Rizzi, Reconquista, Santa Fe: Evelin Cidral, Alejandro Mansur, Roberto Jabornisky, Carlos Rodriguez; (BO) Caja Nacional de Salud, La Paz: Antonio Bravo; (BO) Hospital Materno Infantil Boliviano Japonés, Trinidad: Miguel Céspedes Lesczinsky, Zurama Velasco; (BO) Hospital Regional San Juan de Dios, Tarija: Nils Casson Rodriguez, Estela Perales; (BR) Hospital Infantil Sabará, San Pablo: Nelson Horigoshi, Regina Grigolli Cesar, Thais Souza; (CL) Hospital El Carmen Dr. Luis Valentín Ferrada, Maipú: Pablo Cruces, Tamara Cordova; (CL) Hospital Complejo Asistencial Dr. Sotero del Rio, Santiago: Adriana Wegner, Pamela Céspedes; (CL) Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruíz, Los Ángeles, Bio Bio: Diego Aranguiz Quintanilla, Juan Sepúlveda Sepúlveda, Ivette Padilla Maldonado; (CL) Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago: Alejandro Donoso, María José Núñez Sanchez; (CL) Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta: Pietro Pietroboni Fuster; (CO) Clínica Infantil de Colsubsidio, Bogotá: Rosalba Pardo, Alexandra Jimenez; (CO) Hospital General de Medellín, Medellín: Camilo Jaramillo, Yúrika Paola López Alarcón; (CO) Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Bogotá: Pablo Vasquez Hoyos; (CO) Hospital Susana Lopez de Valencia, Popayán: Eliana Zemanate; (CO) Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín: Francisco Javier Montoya Ochoa, Andrea Betancur Franco; (CR) Hospital Nacional de Niños, San Jose: Ericka Ureña Chavarría, Jose Rosales Fernandez, Silvia Sanabria Fonseca; (EC) Hospital Ingles, Quito: Maria Parada; (UY) Asociacion Española: Alicia Fernández, Rodrigo Franchi; (UY) CAMDEL (Cooperativa Asistencial Médica de Lavalleja): Luis Castro, Patricia Clavijo, Argelia Cantera; (UY) Casa de Galicia, Montevideo: Alberto Serra, Fátima Varela, Bernardo Alonso; (UY) Circulo Católico de Obreros del Uruguay, Montevideo: Ema Benech, Mónica Carro; (UY) COMECA (Cooperativa Médica de Canelones), Canelones: Bernardo Alonso, María Jose Caggiano, Carolina Talasimov; (UY) Hospital Evangélico del Uruguay, Montevideo: Eugenia Amaya, Verónica Etchevarren, Cecilia Mislej; (UY) Hospital Central de las FFAA, Montevideo: Cristina Courtie, Javier Martínez, Krystel Cantirán; (UY) COMEPA (Corporación Médica de Paysandú), Paysandú: Luis Martínez, Silvia Dubra; (UY) Dirección Nacional de Sanidad Policial -Hospital Policial, Montevideo: Mercedes Ribal, Andrea Iroa, Raúl Navatta, Magalí España; (UY) Hospital Regional Salto, Salto: Luis Pedrozo, Alejandro Franco; (UY) Hospital Regional de Tacuarembó, Tacuarembó: Jorge Pastorini, Soledad Menta, Laura Madrugá; (UY) Médica Uruguaya (MUCAM), Montevideo: Nicolas Monteverde-Fernandez; (UY) Sanatorio SEMM-Mautone, Montevideo: Karina Etulain, Maria Parada, Nora Mouta, Maria José Corbo.

Referencias

- Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2010;11(5):549-55.
- Pollack MM, Holubkov R, Glass P, et al. Functional Status Scale: new pediatric outcome measure. *Pediatrics.* 2009;124(1):e18-28.
- Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Simultaneous Prediction of New Morbidity, Mortality, and Survival Without New Morbidity From Pediatric Intensive Care: A New Paradigm for Outcomes Assessment. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1699-709.
- Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Relationship between the functional status scale and the pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scales. *JAMA Pediatr.* 2014;168(7):671-6.
- Yagiela LM, Barbaro RP, Quasney MW, et al. Outcomes and Patterns of Healthcare Utilization After Hospitalization for Pediatric Critical Illness Due to Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(2):120-7.
- González-Dambrauskas S, Díaz F, Carvajal C, et al. La colaboración para mejorar los cuidados médicos de nuestros niños. El desarrollo de una Red Pediátrica Latinoamericana: LARed. *Arch Pediatría Urug.* 2018;89(3):194-202.
- Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Pediatric intensive care outcomes: development of new morbidities during pediatric critical care. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2014;15(9):821-7.
- Álvarez JP, Vázquez EN, Eulmesekian PG. Incidence of morbidity and associated factors in a Pediatric Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(6):394-400.
- Eulmesekian PG, Alvarez JP, Ceriani Cernadas JM, et al. The occurrence of adverse events is associated with increased morbidity and mortality in children admitted to a single pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2020;179(3):473-82.
- Bastos VC de S, Carneiro AAL, Barbosa M dos SR, et al. Brazilian version of the Pediatric Functional Status Scale: translation and cross-cultural adaptation. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(3):301-7.
- Dannenber VC, Rovedder PME, Carvalho PRA. Long-term functional outcomes of children after critical illnesses: A cohort study. *Med Intensiva.* 2022;22
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10098):946-58.
- Bardach AE, Rey-Ares L, Calderon Cahua M, et al. Burden of Culture-Confirmed Pediatric Pneumococcal Pneumonia in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues.* 2017;14:41-52.
- Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2012;16(1):e5-15.
- Senna S, Ong C, Wong JJM, et al. Prediction of Acquired Morbidity Using Illness Severity Indices in Pediatric Intensive Care Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(11):e972-e980
- Long DA, Fink EL. Transitions from short to long-term outcomes in pediatric critical care: considerations for clinical practice. *Transl Pediatr.* 2021;10(10):2858-74.
- Procter C, Morrow B, Pienaar G, et al. Outcomes following admission to paediatric intensive care: A systematic review. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(3):328-58.
- Pollack MM, Banks R, Holubkov R, and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Long-Term Outcome of PICU Patients Discharged With New, Functional Status Morbidity. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(1):27-39.
- Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, et al. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children-The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(4):298-300.

Síndrome de Rett, una mirada actual

Rett Syndrome: an updated view

Trinidad Arancibia^a, Rosa Pardo^b, Paulo Barrientos^c

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bSección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cPrograma de Título de Especialistas en Genética Clínica, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 20 de julio de 2022; Aceptado: 23 de noviembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Síndrome de Rett es un trastorno complejo del neurodesarrollo, de compromiso multisistémico con base genética. Afecta tanto al paciente como su entorno, no sólo en lo biológico sino que también en la esfera psicosocial.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta una visión integral y actualizada del Síndrome de Rett, planteando la importancia del problema y la escasa evidencia existente respecto a la enfermedad en Chile.

Resumen

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo poco frecuente descrito en 1966. Se caracteriza por un estancamiento y posterior regresión del desarrollo psicomotor, asociado a la aparición de movimientos estereotipados de manos, después de un período de desarrollo aparentemente normal. Se han identificado variantes patogénicas del gen *MECP2* en la mayoría de los casos. Esta revisión narrativa se enfoca en analizar información actualizada respecto al SR, tanto en sus aspectos médicos como sociales de forma global, con un énfasis en la situación chilena. Se procedió a una búsqueda de información actualizada en SR en múltiples bases de datos, seleccionando 68 artículos publicados entre 1995 y 2022, 56 sobre aspectos médicos, 11 sobre aspectos sociales y 1 en ambos. Adicionalmente, se incluyó información de páginas gubernamentales en los aspectos sociales. Dentro de los aspectos médicos se abordan clínica, diagnóstico y clasificación, genética, fisiopatología y manejo. Respecto a lo social, se enfoca en el estrés psicoemocional que puede causar en la familia en base a estudios internacionales y por último, en las distintas herramientas con las que cuentan las pacientes chilenas. El SR es una patología compleja que afecta múltiples sistemas, requiriendo un manejo multidisciplinario y teniendo un importante impacto psicológico y socioeconómico en la familia. En Chile, las leyes 20.422 y 21.292, el Servicio Nacional de Discapacidad y la creación de la fundación “Caminamos por Ellas y Ellos” son avances positivos en el apoyo a estas pacientes y sus familias.

Palabras clave:

Síndrome de Rett;
MECP2;
Discapacidad
Intelectual;
Trastornos del
Neurodesarrollo

Abstract

Rett syndrome (RS) is a rare neurodevelopmental disorder first described in 1966. It is characterized by the arrest and regression of intellectual, motor, and communicative developmental milestones, followed by the appearance of hand stereotypies after an apparently normal development period. Pathogenic variants in the *MECP2* gene have been identified as a cause in most cases. The following review focuses on analyzing updated information regarding the medical and social aspects of RS globally, with a special emphasis of the situation in Chile. A multiple database search for updated information on RS was performed, selecting 68 articles published between 1995 and 2022, 56 on medical aspects, 11 on social aspects, and 1 on both. Additionally, information regarding certain social aspects was collected from government websites. Regarding medical aspects, the review focuses on RS' clinical features, diagnosis and classification, genetics, pathophysiology, and management. In relation to social aspects, the review presents the psychic and emotional stress that RS can cause on affected families based on international studies and, lastly, the opportunities and tools available to Chilean patients. RS is a complex disorder affecting multiple organ systems. Its management requires a multidisciplinary approach, having an important psychological and socioeconomic impact on the family. In Chile, Laws N° 20,422 and 21,292, the National Disability Service, and the creation of the “*Caminamos por Ellas y Ellos*” (We Walk for Them) foundation are positive milestones met in the journey of supporting these families.

Keywords:

Rett syndrome;
MECP2;
Intellectual Disability;
Neurodevelopmental Disorders

Introducción

El síndrome de Rett (SR) es una enfermedad del neurodesarrollo descrita en 1966 por Andreas Rett y reconocida en 1983, cuando Bengt Hagberg publicó sus observaciones en 35 niñas suizas con clínica similar^{1,2}. Dicho año se creó la *International Rett Syndrome Foundation* (IRSF) que financia investigaciones en SR y brinda apoyo a familias afectadas mediante educación y formación de redes². Este síndrome se caracteriza por regresión del desarrollo psicomotor, microcefalia adquirida y aparición de movimientos estereotipados de manos, frecuentemente después de un periodo de desarrollo aparentemente normal³. En los años 90 se logró catalogar como una patología genética, relacionada principalmente a mutaciones en el gen *MECP2*^{2,4}. La prevalencia mundial es de 1/10.000 a 1/15.000 recién nacidos vivos⁵.

Las enfermedades raras (ERs) son aquellas con una prevalencia menor a 1/2.000⁶, muchas de ellas causan discapacidad o tienen manifestaciones graves, y pocas cuentan con tratamientos curativos. En conjunto, las ERs conllevan a una alta carga para los sistemas de salud y se asocian a exclusión laboral y social de muchas personas⁷.

La presente revisión narrativa se enfoca en entregar información actualizada respecto al SR en cuanto a la historia natural de la enfermedad, sospecha, diagnóstico y clasificación y opciones de tratamiento. Dentro de lo social presenta distintos estudios sobre el impacto

psicoemocional en las familias. Adicionalmente se hará énfasis respecto a la situación del SR en Chile.

Metodología

Se realizó una búsqueda sobre SR en las bases de datos PubMed, Google Scholar, y SCIELO, y en las páginas informativas de ORPHANET, Ley Chile, SENADIS y CEDINTA. Se buscó dirigidamente en Google la existencia de una fundación en Chile y se revisaron las fuentes originales de información en artículos de revisión encontrados. Se seleccionaron artículos en inglés y español, empleando como términos de búsqueda “Rett syndrome” “Síndrome de Rett” “Rett syndrome clinical features” “Rett syndrome and social aspects” “Rett syndrome quality of life” “Rett syndrome Chile” y luego se buscó específicamente por área, como “Rett syndrome motor disorders” “Rett syndrome epilepsy” “Rett syndrome and communication” “Rett syndrome hand stereotypies” “Rett syndrome sleep” “Rett syndrome management” “Enfermedades Raras”.

Se ocupó como criterio de búsqueda artículos publicados entre 2011 y 2021. Sin embargo, dado una gran cantidad de revisiones basadas en artículos originales de mayor antigüedad, se recurrió a dichas fuentes. Así, el resultado final fueron 68 artículos de entre los años 1995 hasta 2022, de ellos, 56 corresponden a los aspectos médicos, 11 a los sociales y 1 incluido en ambos. Además, dentro de los aspectos sociales se in-

cluyeron 2 leyes, 5 referencias de información gubernamental y una noticia universitaria.

Aspectos Médicos

Clínica

En el año 2002 el Dr. Bengt Hagberg describió la historia natural del SR en 4 estadios clínicos: estancamiento, regresión rápida, pseudoestacionario y deterioro motor tardío⁸. No todas las afectadas llegan a la última etapa, y algunas pasarán de la segunda a la cuarta etapa². Esto es relevante dado que las manifestaciones presentes al momento de la evaluación, dependerán del estadio de la enfermedad en la cual se encuentren, algo importante a tener en cuenta a la hora de plantear el diagnóstico. La caracterización clínica de cada etapa se encuentra en la figura 1^{2,8,9}. A continuación, se resumen las manifestaciones clínicas más importantes por sistemas.

Síntomas motores

Todas las pacientes con SR típico presentan movimientos estereotipados de manos en la línea media (lavado, frotado, aplausos, tirar pelo) los cuales pueden variar según el tipo de SR. Además, se pierde el uso propositivo de las manos, síntoma esencial para el diagnóstico¹⁰. Otros trastornos motores descritos son bruxismo^{11,12}, distonía, temblor, mioclonías, coreoate-

tosis y alteraciones de la marcha, descritas como marcha atáxica o con aumento de la base de sustentación, pudiendo llegar hasta una pérdida completa de ella¹².

Síntomas del comportamiento

En las personas con SR predominan las conductas internalizantes como ansiedad (en especial social) y depresión, y menos frecuentemente conductas externalizantes como impulsividad, hiperactividad, agresiones y episodios de gritos o llanto incontrolable, las cuales se encuentran principalmente en pacientes con un fenotipo más leve a moderado de SR y en edades más precoces, lo que ha planteado la posibilidad de que sean parte de la historia natural de la enfermedad y no una diferencia fenotípica¹³.

Epilepsia

Entre el 60%-80% de las pacientes con SR tienen epilepsia^{14,15,16} existiendo crisis de diferentes tipos, siendo las más comunes las crisis parciales complejas y las generalizadas¹⁷. Se cree que la epilepsia en SR está sobre diagnosticada, pues algunos de los síntomas motores pueden confundirse con crisis epilépticas, por lo que es importante estudiarlas con video-electroencefalograma^{14,18}.

Crecimiento y nutrición

El retraso en el crecimiento es común, siendo lo más destacado el perímetro cefálico, llevando a mi-



Figura 1. Historia Natural del Síndrome de Rett. *Síntomas pseudo-tóxicos: llanto agudo, fiebre y apatía que pueden sugerir meningoencefalitis. Pueden llevar hasta hospitalizaciones sin encontrarse explicación bioquímica o microbiológica al cuadro. Tras la recuperación del episodio la personalidad de la niña ha cambiado completamente. **En fenotipos leves puede haber lenguaje hablado y recuperar intencionalidad de movimientos manuales. ***No todas las niñas llegan a esta etapa y algunas pueden saltarse de estadio 2 a 4. Figura adaptada de Hagberg et al. (2002), Smeets et al. (2011) y Kyle et al. (2018).

crocefalia adquirida en la mayoría de los casos. Posteriormente presentan compromiso pondoestatural, que suele ser más acentuado en las mutaciones Thr158Met, Arg168X, Arg255X, Arg270X y las grandes deleciones de *MECP2*¹⁹. Se ha descrito que hasta el 80% de las personas con SR tienen desnutrición, siendo esto posiblemente atribuible a un gasto energético aumentado o dificultades en la masticación y deglución, reflujo gastroesofágico (RGE) y vómitos²⁰.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Se estima que el 80% de las pacientes tienen escoliosis²¹, 50% dislocación de caderas²² y 28%-32% fracturas^{23,24}. Se ha descrito disminución de la mineralización ósea y mayor riesgo de fracturas, sin causa establecida para ello^{23,24}.

Alteraciones autonómicas

Las alteraciones autonómicas se presentan en la mayoría de las personas con SR clásico y podrían orientar al diagnóstico si se tiene la sospecha, siendo la más frecuente el patrón de respiración irregular e hiperventilación, seguido por alteraciones de la actividad eléctrica cardíaca, característicamente prolongación del intervalo QT²⁵ y frialdad distal².

Algunos autores han sugerido mayor prevalencia de casos de muerte súbita en pacientes con SR respecto a la población general, planteando las alteraciones autonómicas como posible causa²⁵.

Sueño

Las personas con SR pueden tener patrones irregulares de sueño/vigilia, cantidad excesiva de siestas, bruxismo, risas, gritos y llantos nocturnos, somniloquia, terrores nocturnos y/o convulsiones. La prevalencia de alteraciones del sueño se ha estimado entre 40 y 80%²⁶.

Alteraciones gastrointestinales

Más del 90% de las pacientes presentarían alteraciones gastrointestinales, dentro de las cuales lo que más destaca son la constipación en un 80% y el RGE en un 40%. Menos frecuentemente se han descrito vómitos, gastroparesia y alteraciones biliares. Sumado a esto, aproximadamente un 80% tiene problemas con la alimentación por vía oral, tales como dificultad al masticar o tragar, tiempos prolongados de alimentación y/o aspiración²⁷.

Alteraciones endocrinas

Existen pocos estudios sobre este sistema. Se ha descrito que las niñas con SR presentan más frecuentemente pubertad precoz (25%), menarquia retrasada (19%) y adrenarquia precoz (28%)²⁸. La asociación entre una mutación específica y desarrollo puberal varía

según los estudios²⁸. La función tiroidea puede estar alterada, manifestándose como hipertiroidismo. Stagi et al., el 2015 concluyen que las pacientes con mutaciones en *CDKL5* muestran mayores niveles de T4 libre que aquellas con mutaciones en *MECP2*. Además, dentro de las mutaciones de *MECP2* las deleciones son las que menos mostraron niveles elevados de T4 libre²⁹.

Diagnóstico y clasificación

El SR es de diagnóstico clínico y no es obligatorio contar con el examen genético confirmatorio. Sin embargo, el estudio genético es de gran utilidad para su caracterización. El SR se subdivide en típico y atípico según los parámetros clínicos que cumplan. En el 2002 se llegó a un consenso sobre criterios clínicos para diagnóstico de SR, y estos fueron nuevamente revisados en el año 2010¹⁰ (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Rett revisados en 2010

Rett típico o clásico
1. Período de regresión seguido por recuperación o estabilización
2. Todos los criterios mayores y ninguno de exclusión
3. Los criterios menores no son requeridos, pero están usualmente presentes
Rett atípico o variante
1. Período de regresión seguido por recuperación o estabilización
2. Al menos 2 de los criterios mayores
3. Al menos 5 de los 11 criterios menores
Criterios mayores
1. Pérdida parcial o completa de habilidades manuales adquiridas
2. Pérdida parcial o completa de lenguaje adquirido
3. Alteraciones de la marcha (dispráxica o ausencia de la habilidad)
4. Movimientos estereotipados de las manos
Criterios de exclusión
1. Daño cerebral secundario a trauma, enfermedad neurometabólica y/o infección severa que cause problemas neurológicos
2. Desarrollo psicomotor severamente anormal en los primeros 6 meses de vida
Criterios menores para Rett atípico
1. Alteraciones respiratorias en vigilia
2. Bruxismo en vigilia
3. Patrón de sueño alterado
4. Tono muscular anormal
5. Alteraciones vasomotoras periféricas
6. Escoliosis/Cifosis
7. Retraso en el crecimiento
8. Manos y pies fríos y pequeños
9. Episodios de gritos/risa inapropiados
10. Respuesta al dolor disminuida
11. Intensa comunicación con ojos y conductas de señalización con la vista (eye-pointing)

Adaptada de Smeets et al.², basado en Neul, J.L et al.¹⁰.

Genética

El SR es causado principalmente por variantes en el gen *MECP2*, ubicado en el cromosoma X (Xq28), que explica alrededor del 95% de los SR típicos y un 75% de los SR atípicos³⁰. El 99% de estas mutaciones son *de novo*, y usualmente se localizan en el alelo paterno³¹. Este gen codifica para la Proteína 2 de Unión a Metil-CpG (*MECP2*, expresada en el cerebro), que tiene un rol en la regulación de la expresión génica³². Las mutaciones en *MECP2* tienen un patrón de herencia dominante ligada a X, por lo que el SR afecta principalmente a mujeres. El cuadro clínico en estos casos es variable, debido en parte a la inactivación aleatoria del cromosoma X en mujeres^{33,34}.

Existen pocos casos descritos en hombres con SR y mutaciones de *MECP2*, condición que puede asociarse a cariotipo 47 XXY^{35,36}, mosaicos somáticos³⁷ o bien un cuadro más severo conocido como Encefalopatía de Rett^{4,38}. En raras ocasiones, varones 46,XY con SR presentan mutaciones específicas de *MECP2* que se han asociado a fenotipos leves en mujeres⁴.

Las alteraciones en *MECP2* se deben en su gran mayoría a mutaciones puntuales, por lo que el estudio de elección es la secuenciación del gen. Esto puede realizarse en forma aislada o dentro de un panel genético. Un pequeño porcentaje se debe a deleciones o duplicaciones en la secuencia por lo que el estudio para estos casos debiese realizarse con amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés)³⁹. Se han descrito más de 800 mutaciones en *MECP2* en pacientes con SR³⁰ siendo la mayoría puntuales^{40,41}. El 60%-70% de los casos corresponde a 8 variantes puntuales por sustitución (p.Arg106Trp, p.Arg133Cys, p.Thr158Met, p.Arg168*, p.Arg255*, p.Arg270*, p.Arg294* y p.Arg306Cys)^{40,41}.

Existen variantes atípicas de SR causadas por otros genes, como la variante con epilepsia precoz asociado al gen *CDKL5* ubicado en el cromosoma Xp22⁴² y la variante congénita asociada a *FOXG1*, ubicado en el cromosoma 14q12^{43,44}. *CDKL5* codifica para la Proteína Kinasa dependiente de Ciclina 5, la cual es necesaria para la maduración neuronal y es expresada preferentemente en el núcleo y citoplasma de neuronas del hipocampo y corteza cerebral, particularmente en el periodo posnatal⁴⁵. La proteína *FOXG1*, codificada por el gen homónimo, actúa como un factor de transcripción, expresándose exclusivamente en cerebro^{46,47}.

Un pequeño porcentaje de los casos de SR clínico no tienen una etiología genética clara, pues las pruebas genéticas arrojan resultados negativos para los tres genes descritos. Estudios recientes con técnicas de secuenciación masiva (ej. secuenciación de nueva generación), han permitido postular al menos otros 80 genes que pudiesen estar asociados³⁰, muchos de los cuales tienen roles en la regulación de la expresión gé-

nica, conformación de la cromatina, acción de neurotransmisores y, procesamiento y traducción del ARN. Vidal et al en su revisión del 2019 describen los genes *STXBP1*, *TCF4*, *SCN2A*, *WDR45* y *MEF2C* como aquellos en los que más comúnmente se han encontrado variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con fenotipo de SR³⁰.

En Chile sólo existe un estudio publicado por Aron et al. el 2019, donde se analizaron variantes en *MECP2* en 14 pacientes chilenas con diagnóstico clínico de SR (70% con SR clásico). Encontraron variantes patogénicas de *MECP2* en el 57% de ellas, concluyendo que puede haber otros genes u otros diagnósticos involucrados en aquellas pacientes sin variantes en *MECP2*. Destacan la relevancia del estudio molecular en ellas para poder caracterizarlas mejor, definir etiología del diagnóstico, y contribuir al conocimiento sobre genética de SR a nivel mundial, abriendo la posibilidad a estudios de terapias dirigidas⁴⁸.

Fisiopatología

El *MECP2* es un gen altamente pleiotrópico que regula la expresión génica y, por lo tanto, su producto proteico interactúa con múltiples proteínas y moléculas reguladoras⁴⁹. Por mucho tiempo se creyó que era un factor de transcripción que sólo tenía una función silenciadora, pero evidencia reciente sugiere que puede ser activador o silenciador dependiendo del contexto molecular⁵⁰. La proteína se expresa y actúa de forma diferencial según el estadio de desarrollo, región cerebral^{51,52,53,54} y estado de metilación del ADN⁵⁵, lo cual explicaría la progresión de la enfermedad según edad y síntomas asociados. La evidencia actual ha demostrado que el SR se asocia a un trastorno dendrítico y sináptico, y a déficit en la plasticidad^{56,57}. Los mecanismos a través de los cuales las mutaciones en *MECP2* y otros genes llevan a SR escapan a los objetivos de esta revisión, y fueron sistematizados en detalle en otros trabajos^{49,58}.

Manejo

El SR es una condición que requiere de un abordaje multidisciplinario. Con un adecuado manejo, se estima una supervivencia de 70% a los 50 años^{59,60}. En el año 2020 se publicó el primer consenso sobre los lineamientos de manejo de SR a lo largo del ciclo vital en atención primaria⁶¹. Entre sus principales aspectos, establece que básicamente las pacientes debiesen contar con un estudio molecular y realizar consejo genético a la familia. Durante la atención debiese realizarse un tamizaje por sistemas, a través de entrevista y exámenes, según las manifestaciones esperadas en la etapa de la enfermedad en que se encuentre la paciente y realizar derivaciones oportunas.

Respecto al tratamiento farmacológico, el consenso

recomienda el uso empírico de inhibidores de bomba de protones y aporte de vitamina D en 600 a 1.000 UI diarias. Es usual la necesidad de laxantes como polietilenglicol, hidróxido de magnesio, glicerina o bisacodilo sin explicitar preferencia. Frente a la sospecha de depresión y/o ansiedad se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina dado el menor riesgo de inducir prolongación del QT. Si hay alteraciones de sueño considerar melatonina o trazodona. Para mayor detalle se puede recurrir a la guía referenciada⁶¹. Podría considerarse realizar un electrocardiograma anual y derivar al cardiólogo en caso de anormalidad. Singh et al. 2018, propone evitar fármacos que prolonguen el QT y plantea la posibilidad de uso de beta-bloqueadores de forma profiláctica en casos de QT > 550 ms, aunque también podría considerarse un dispositivo implantable^{25,61}. Para el manejo de la epilepsia se recomienda usar agentes no benzodiazepínicos dado el riesgo de depresión respiratoria que suponen estos fármacos²⁵.

Estudios en terapia génica con *MECP2* para SR se encuentran aún en fase pre-clínica, siendo el principal obstáculo el riesgo de hiperexpresión del gen⁶².

Aspectos sociales

El SR es una condición con alta carga psicosocial para el paciente y su familia, teniendo un impacto importante en la calidad de vida⁶³. Pari et al. estudiaron 79 padres de niñas con SR encontrando niveles clínicos de estrés en el 39% de los padres y 44% de las madres, con relación directa a la severidad del SR⁶⁴. Gerber et al., realizaron un estudio para determinar la tasa de divorcios que ocurrían en parejas brasileñas con hijas con SR y Síndrome de Down, detectando que ésta era mayor en familiares de hijas con SR⁶⁵. Cianfaglione et al. publicaron sobre el bienestar psicosocial en madres y hermano/as de niñas con SR, concluyendo que las madres presentaban elevados niveles de ansiedad en comparación a un grupo control, sin diferencias respecto a niveles de depresión. En los hermano/as sólo se observó una diferencia significativa en dificultades de conductas prosociales, y presentaron menor hiperactividad que el grupo control. La severidad de los síntomas conductuales en las niñas era un predictor de la ansiedad y estrés en las madres⁶⁶.

Por otra parte, Cianfaglione et al., estudiaron longitudinalmente a una cohorte de madres de niñas y mujeres con SR durante 16 meses, concluyendo que los niveles de ansiedad y depresión se mantenían estables en el tiempo, sugiriendo el carácter crónico de la sobrecarga en estas cuidadoras⁶⁷. En términos de calidad de vida, Corchón et al., concluyeron que el SR afecta de igual manera áreas físicas y psicológicas, siendo más

afectadas la salud mental y sentimiento de bienestar, en segundo lugar afectaban el área social⁶⁸. No obstante, Sarajlija et al., tras estudiar a 49 madres cuidadoras de niñas con SR, describieron que 30,6% sufrían depresión severa, y que en general se obtuvieron puntajes bajos en las áreas salud mental, vitalidad y funcionalidad emocional⁶⁹.

Por su parte, Rozensztrauch et al., 2021, tras estudiar la presentación clínica en relación con la calidad de vida y la funcionalidad familiar en 23 familias, encontraron que la malnutrición y el bajo peso afectaba significativamente la funcionalidad familiar en términos de las relaciones, y que las niñas tenían una baja calidad de vida según percepción parental. Por otro lado, aquellas niñas que recibían 5 horas de rehabilitación semanal tenían mejor calidad de vida en términos de la funcionalidad escolar²⁰. Galán, 2020, menciona que las familias de niñas con SR tienen altos niveles de inadaptación, pues se vuelve difícil balancear cuidados, citas médicas, tratamientos, vida familiar y laboral. Además, destaca la importancia de promover formas de afrontar la situación, ya sea mediante organizaciones, redes de apoyo y/o políticas públicas. Se destaca como aspecto positivo que las familias con niñas con SR presentan niveles altos de resiliencia⁷⁰.

En Chile aún no existen estudios que analicen esta temática. Además, al ser una ER existe menos conocimiento por parte de los equipos médicos sobre esta condición, llevando a las familias a recorrer un largo camino y a visitar numerosos especialistas antes de llegar a un diagnóstico y poder iniciar terapias a tiempo, prevenir complicaciones y recibir consejería genética⁶³. En Polonia se realizó un estudio sobre conocimiento de ERs en estudiantes de Medicina, donde más del 70% creía que sólo genetistas y pediatras debiesen ser educados y entrenados en ERs, y más del 95% reconocía que su conocimiento en ERs era “insuficiente” o “muy pobre”⁷¹. No fueron encontrados estudios sobre esta materia en estudiantes chilenos.

En términos económicos, muchas de las ERs requieren de exámenes y tratamientos costosos, a los que no todas las familias pueden acceder, incrementando los altos niveles de estrés parental⁶.

Como toda persona en Chile, las niñas con SR tienen acceso al Sistema de Salud Chileno. En el 2010 se promulgó la Ley 20.422 que establece normas sobre igualdad de oportunidades e inclusión social a personas con discapacidad, que en su artículo 21 menciona que “las personas con discapacidad tienen derecho, a lo largo de todo su ciclo vital y mientras sea necesario, a la rehabilitación y a acceder a los apoyos, terapias y profesionales que la hagan posible”⁷². Por mandato de esta ley, se creó el Servicio Nacional de la Discapacidad (SENADIS), un servicio público con la finalidad de promover el derecho a la igualdad de oportunidades

de las personas con discapacidad⁷³. Desde allí han nacido programas de prevención y promoción de salud y fortalecimiento de las redes de rehabilitación con base comunitaria⁷⁴ y acceso a beneficios como rebajas arancelarias en ayudas técnicas, atenciones de Kinesiología, Terapia Ocupacional, y Fonodaudiología en modalidad libre elección sin tope anual, cuando la persona esté inscrita en el Registro Nacional de Discapacidad, al cual se puede acceder desde los 6 meses de edad⁷⁵. A pesar de que no hay estudios sobre los resultados de la implementación de estas iniciativas en niñas con SR, el 2021 Manríquez et al publicaron un estudio sobre las experiencias y percepciones de la rehabilitación comunitaria en la Región Metropolitana de Chile. Se entrevistó a personas con discapacidad, a sus familias, y a profesionales trabajando en los centros de rehabilitación comunitaria. Los resultados mostraron que a pesar de que existe una alta satisfacción usuaria con las atenciones, se enfoca más en lo biomédico de las patologías, dejando de entregar una rehabilitación integral. Desde la perspectiva profesional, dada la alta demanda de prestaciones y poco personal capacitado, no se pueden otorgar la cantidad de atenciones suficientes que los usuarios requieren⁷⁶. En este estudio no se especificó las patologías de los sujetos entrevistados. Sin embargo, su criterio de exclusión fue no tener comunicación oral por lo que es posible inferir que pacientes con SR no participaron del estudio. Si bien no existen guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de SR en Chile, el 2019 se agregó a las prestaciones del Fondo Nacional de Salud (FONASA) el estudio molecular mediante la técnica MLPA para el gen *MECP2*⁷⁷, quedando fuera estudios de secuenciación en éste y otros genes, que es el que detectaría el principal mecanismo de alteración causante del SR.

En el año 2017, como iniciativa de un grupo de familias afectadas, se creó la fundación “Caminamos por Ellas y Ellos”, como una forma de hacer comunidad, brindarse apoyo, visibilizar y compartir experiencias respecto al SR y las ERs⁷⁸. Sumado a esto, en diciembre de 2020 se promulgó la Ley 21.292 que declara el último día de febrero como “Día Nacional de la Educación y Concientización de las Enfermedades Raras Poco Frecuentes o Huérfanas” (ERPFH)⁷⁹, hecho que marca un hito en el país para dar a conocer las ERs y

las dificultades de pacientes y familias afectadas. Avanzando en la misma línea, en abril de 2021, se presentó al Ministerio de Salud una propuesta para un Plan Nacional de ERPFH generado a partir de un proceso de participación ciudadana. Por último, dentro del plan sanitario de Chile para la década 2021-2030, las ERs son consideradas un objetivo prioritario⁸⁰.

Conclusiones

El SR es una ER del neurodesarrollo de afección multisistémica y evoluciona durante la vida. Tiene un importante impacto psicosocial para el paciente y su familia. En Chile, el estudio molecular para deleciones y duplicaciones en *MECP2* es cubierto por FONASA, no obstante, este no logra cubrir gran parte de las variantes causantes de SR, por lo que conocer la clínica es sumamente importante. Respecto a manejo, si bien se cuenta con el consenso publicado el 2020, no existe aún una guía práctica clínica ajustada a la realidad nacional. Aunque están el SENADIS y el Registro Nacional de Discapacidad, no existen estudios sobre la efectividad en la implementación de estas medidas para SR. Se necesitan más datos nacionales para lograr estimar el impacto y relevancia del SR en Chile. La concientización sobre esta enfermedad y otras ERs está generando que se avance respecto a investigación, desarrollo de políticas públicas y formación de asociaciones nacionales e internacionales, con el fin de otorgar apoyo, financiamiento e información a los pacientes y familias que lidian con SR y otras ERs.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Jessica Cubillos, Cofundadora y secretaria de la Fundación Caminemos por Ellas y Ellos por la disposición y tiempo, y a las pacientes y familias de la fundación por compartir sus experiencias y la ayuda y orientación recibida para la elaboración de este documento.

Referencias

- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol*. 1983;14(4):471-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410140412>
- Smeets EEJ, Pelc K, Dan B. Rett syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;2(3-5):113-27. <http://dx.doi.org/10.1159/000337637>
- Weaving LS, Ellaway CJ, Géczy J, et al. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet*. 2005;42(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.027730>
- Neul JL, Benke TA, Marsh ED, et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in Methyl-CpG binding protein 2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2019;180(1):55-67. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32707>
- Reserved IU-A. Orphanet: Rett syndrome. [Orpha.net. https://www.orpha.net](https://www.orpha.net)

- orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=778
6. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, et al. Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):289. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1261-8>
 7. Repetto Lisboa G. Raras pero no invisibles: ¿Por qué son importantes las enfermedades poco frecuentes y qué podemos hacer al respecto? *Rev chil enferm respir.* 2017;33(1):9-11. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482017000100001>
 8. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(2):61-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.10020>
 9. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018;8(2):170216. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.170216>
 10. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;68(6):944-50. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22124>
 11. Stallworth JL, Dy ME, Buchanan CB, et al. Hand stereotypies: Lessons from the Rett Syndrome Natural History Study. *Neurology.* 2019;92(22):e2594-603. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000007560>
 12. Brunetti S, Lumsden DE. Rett Syndrome as a movement and motor disorder - A narrative review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:29-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.06.020>
 13. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: Data from the natural history study. *Brain Dev.* 2019;41(2):123-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2018.08.008>
 14. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010;74(11):909-12. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d6b852>
 15. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, et al. Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(5):310-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.02.008>
 16. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;90(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1080/080352501750064842>
 17. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, et al. Epilepsy in Rett syndrome: clinical and genetic features. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):296-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.051>
 18. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106(1):79-83. [http://dx.doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00084-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00084-9)
 19. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, et al. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology.* 2012;79(16):1653-61. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e9a70>
 20. Rozensztrauch A, Sebzda A, migiel R. Clinical presentation of Rett syndrome in relation to quality of life and family functioning. *J Int Med Res.* 2021;49(4):3000605211007714. <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211007714>
 21. Percy AK, Lee H-S, Neul JL, et al. Profiling scoliosis in Rett syndrome. *Pediatr Res.* 2010;67(4):435-9. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d0187f>
 22. Tay G, Graham H, Graham HK, et al. Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome - screening is required. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(1):93-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03359.x>
 23. Jefferson AL, Woodhead HJ, Fyfe S, et al. Bone mineral content and density in Rett syndrome and their contributing factors. *Pediatr Res.* 2011;69(4):293-8. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31820b937d>
 24. Motil KJ, Ellis KJ, Barrish JO, et al. Bone mineral content and bone mineral density are lower in older than in younger females with Rett syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64(4):435-9. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e318180ebcd>
 25. Singh J, Lanzarini E, Santosh P. Autonomic dysfunction and sudden death in patients with Rett syndrome: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci.* 2020;45(3):150-81. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.190033>
 26. Leven Y, Wiegand F, Wilken B. Sleep quality in children and adults with Rett syndrome. *Neuropediatrics.* 2020;51(3):198-205. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1701693>
 27. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):292-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824b6159>
 28. Killian JT, Lane JB, Cutter GR, et al. Pubertal development in Rett syndrome deviates from typical females. *Pediatr Neurol.* 2014;51(6):769-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.013>
 29. Stagi S, Cavalli L, Congiu L, et al. Thyroid function in Rett syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(2):118-25. <http://dx.doi.org/10.1159/000370066>
 30. Vidal S, Xiol C, Pascual-Alonso A, et al. Genetic Landscape of Rett Syndrome Spectrum: Improvements and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3925. doi: 10.3390/ijms20163925. PMID: 31409060; PMCID: PMC6719047.
 31. Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, et al. MECP2 mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1093-101. doi: 10.1086/320109. PMID: 11309679; PMCID: PMC1226090.
 32. Lee W, Kim J, Yun JM, et al. MeCP2 regulates gene expression through recognition of H3K27me3. *Nat Commun.* 2020;11(1):3140. doi: 10.1038/s41467-020-16907-0. PMID: 32561780; PMCID: PMC7305159.
 33. Brand BA, Blesson AE, Smith-Hicks CL. The Impact of X-Chromosome Inactivation on Phenotypic Expression of X-Linked Neurodevelopmental Disorders. *Brain Sci.* 2021;11(7):904. doi: 10.3390/brainsci11070904. PMID: 34356138; PMCID: PMC8305405.
 34. Xinhua Bao, Shengling Jiang, Fuying Song, et al. X chromosome inactivation in Rett Syndrome and its correlations with MECP2 mutations and phenotype. *J Child Neurol.* 2008;23(1):22-5. doi: 10.1177/0883073807307077. PMID: 18184939.
 35. Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, et al. Rett syndrome in a boy with a 47, XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene. *Neuropediatrics.* 2001;32(3):162-4. doi: 10.1055/s-2001-16620. PMID: 11521215.
 36. Vorsanova SG, Yurov YB, Ulas VY, et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev.* 2001;23:S196-201. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00347-3. PMID: 11738872.
 37. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, et al. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet.* 2000;356(9232):830-2. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02661-1. PMID: 11022934.
 38. Schüle B, Armstrong DD, Vogel H, et al. Severe congenital encephalopathy caused by MECP2 null mutations in males: central hypoxia and reduced neuronal dendritic structure. *Clin Genet.* 2008;74(2):116-26. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01005.x. Epub 2008. PMID: 18477000.
 39. Xiol C, Heredia M, Pascual-Alonso A, et al. Technological Improvements in the Genetic Diagnosis of Rett Syndrome Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.*

- 2021;22(19):10375. doi: 10.3390/ijms221910375. PMID: 34638716; PMCID: PMC8508637.
40. Bourdon V, Philippe C, Labrune O, et al. A detailed analysis of the MECP2 gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients. *Hum Genet.* 2001;108(1):43-50. doi: 10.1007/s004390000422. PMID: 11214906.
 41. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23(2):185-8. doi: 10.1038/13810. PMID: 10508514.
 42. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet [Internet].* 2004;75(6):1079-93. <http://dx.doi.org/10.1086/426462>
 43. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Girard B, et al. Revisiting the phenotype associated with FOXP1 mutations: two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics.* 2010;11(2):241-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-009-0220-2>
 44. Le Guen T, Bahi-Buisson N, Nectoux J, et al. A FOXP1 mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome. *Neurogenetics.* 2011;12(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-010-0255-4>
 45. Chen Q, Zhu Y-C, Yu J, et al. CDKL5, a protein associated with rett syndrome, regulates neuronal morphogenesis via Rac1 signaling. *J Neurosci.* 2010;30(38):12777-86. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1102-10.2010>
 46. Xuan S, Baptista CA, Balas G, et al. Winged helix transcription factor BF-1 is essential for the development of the cerebral hemispheres. *Neuron.* 1995;14(6):1141-52. [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90262-7](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(95)90262-7)
 47. Manuel MN, Martynoga B, Molinek MD, et al. The transcription factor Foxg1 regulates telencephalic progenitor proliferation cell autonomously, in part by controlling Pax6 expression levels. *Neural Dev.* 2011;6(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8104-6-9>
 48. Aron WC, Rauch LG, Benavides GF, et al. Síndrome de Rett: análisis molecular del gen MECP2 en pacientes chilenas. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(2):152. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i2.724>
 49. Banerjee A, Miller MT, Li K, et al. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain.* 2019;142(2):239-48. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awy323>
 50. Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science.* 2008;320(5880):1224-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1153252>
 51. Ward CS, Arvide EM, Huang T-W, et al. MeCP2 is critical within HoxB1-derived tissues of mice for normal lifespan. *J Neurosci.* 2011;31(28):10359-70. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0057-11.2011>
 52. Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, et al. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue- and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. *Hum Mol Genet.* 2002;11(2):115-24. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/11.2.115>
 53. Huang T-W, Kochukov MY, Ward CS, et al. Progressive changes in a distributed neural circuit underlie breathing abnormalities in mice lacking MeCP2. *J Neurosci.* 2016;36(20):5572-86. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2330-15.2016>
 54. Samaco RC, Mandel-Brehm C, Chao H-T, et al. Loss of MeCP2 in aminergic neurons causes cell-autonomous defects in neurotransmitter synthesis and specific behavioral abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(51):21966-71. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0912257106>
 55. Stroud H, Su SC, Hrvatin S, et al. Early-Life Gene Expression in Neurons Modulates Lasting Epigenetic States. *Cell.* 2017;171(5):1151-64.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.047. Epub 2017. PMID: 29056337; PMCID: PMC5693680.
 56. Tropea D, Giacometti E, Wilson NR, et al. Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6):2029-34. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0812394106>
 57. Kishi N, Macklis JD. MECP2 is progressively expressed in post-migratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol Cell Neurosci.* 2004;27(3):306-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2004.07.006>
 58. Feldman D, Banerjee A, Sur M. Developmental dynamics of Rett Syndrome. *Neural Plast.* 2016;2016:6154080. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6154080>
 59. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, et al. The changing face of survival in Rett Syndrome and MECP2-related disorders. *Pediatr Neurol.* 2015;53(5):402-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.003>
 60. Anderson A, Wong K, Jacoby P, et al. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):87. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-87>
 61. Fu C, Armstrong D, Marsh E, et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000717. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000717>
 62. Bassuk AG. Gene therapy for Rett syndrome. *Genes Brain Behav.* 2022;21(1):e12754. <http://dx.doi.org/10.1111/gbb.12754>
 63. Cortes F. Las enfermedades raras. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2015;26(4):425-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.020>
 64. Pari E, Cozzi F, Rodocanachi Roidi ML, et al. Parenting girls with Rett syndrome: An investigation on self-perceived levels of stress. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020;33(6):1348-56. <http://dx.doi.org/10.1111/jar.12755>
 65. Lederman VRG, Alves B dos S, Negrão J, et al. Divorce in families of children with Down Syndrome or Rett Syndrome. *Cien Saude Colet.* 2015;20(5):1363-9. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015205.13932014>
 66. Cianfaglione R, Hastings RP, Felce D, et al. Psychological well-being of mothers and siblings in families of girls and women with Rett syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(9):2939-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-015-2457-y>
 67. Cianfaglione R, Hastings RP, Felce D, et al. Change over a 16-month period in the psychological well-being of mothers of girls and women with Rett syndrome. *Dev Neurorehabil.* 2017;20(5):261-5. <http://dx.doi.org/10.3109/17518423.2016.1142483>
 68. Corchón S, Carrillo-López I, Cauli O. Quality of life related to clinical features in patients with Rett syndrome and their parents: a systematic review. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):1801-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-018-0316-1>
 69. Sarajlija A, Djurić M, Tepavčević DK. Health-related quality of life and depression in Rett syndrome caregivers. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(9):842-7. <http://dx.doi.org/10.2298/vsp1309842s>
 70. Galán N. Análisis del impacto y organización familiar en el Síndrome de Rett: ansiedad, depresión, inadaptación y resiliencia. [Madrid, España]: Universidad Complutense de Madrid 2020.
 71. Domaradzki J, Walkowiak D. Medical students' knowledge and opinions about rare diseases: A case study from Poland. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8(4):252-9. <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2019.01099>
 72. LEY 20422: Establece normas sobre igualdad de oportunidades e inclusión social de personas con discapacidad [Internet]. feb 10, 2010. Disponible en: <https://bcn.cl/2ofkw>
 73. Servicio Nacional de la Discapacidad

- [Internet]. Gob.cl. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.senadis.gob.cl/pag/2/1144/introduccion>
74. Servicio Nacional de la Discapacidad [Internet]. Gob.cl. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.senadis.gob.cl/pag/142/1203/>
75. Servicio Nacional de la Discapacidad [Internet]. Gob.cl. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.senadis.gob.cl/pag/601/1899/beneficios_del_rnd
76. Manriquez M, Huepe G, Rebolledo J, et al. Experiencias y percepciones sobre rehabilitación comunitaria en la región metropolitana de Chile: estudio cualitativo. *Rev Argent Salud Pública.* 2021;13:1-10.
77. Nuevos exámenes genéticos incorporados a FONASA [Internet]. Centro de diagnóstico | CEDINTA. 2019 [citado el 5 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://cedinta.cl/nuevos-examenes-geneticos-incorporados-a-fonasa/>
78. Alvarado N. Estudiantes UACH se vinculan con fundación relacionada al Síndrome de Rett. 2021; [citado el 7 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://www.pmonntt.uach.cl/estudiantes-uach-se-vinculan-con-fundacion-relacionada-al-sindrome-de-rett/>
79. LEY 21292: Declara el último día de febrero de cada año como el “Día Nacional de la educación y concientización de las enfermedades raras, poco frecuentes o huérfanas” [Internet]. dic 17, 2020. Disponible en: <https://bcn.cl/2mt39>
80. Orientaciones para la Planificación y Programación en Red [Internet]. Minsal.cl. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/orientaciones-para-la-planificacion-y-programacion-en-red/>

Aspectos éticos en el asentimiento de los adolescentes para participar en investigaciones

Ethical aspects in the assent of adolescents to participate in research

Daniella Constanza Cancino Jiménez^a, Jorge Iván Cancino Jiménez^b

^aEnfermera. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^bKinesiólogo. Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 30 de agosto de 2022; Aceptado: 7 de diciembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La capacidad de los adolescentes para otorgar asentimiento para participar en investigaciones, es un desafío ético y legal. No existe acuerdo a nivel mundial respecto a cómo determinar esta capacidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Aporta a la comunidad científica, una visión general de la importancia del resguardo y protección a adolescentes al asentar para participar de investigaciones, siendo primordial considerar los procesos de maduración como esenciales en su participación en la toma de decisiones.

Resumen

Objetivo: describir los aspectos éticos a considerar en el asentimiento de los adolescentes para participar en investigaciones. **Material y Método:** Revisión narrativa de la literatura en las bases de datos científicas PUBMED y BVS, entre los años 2010-2021, la búsqueda fue realizada en inglés, utilizando descriptores MeSH y DeCS. De 77 artículos iniciales, fueron seleccionados un total de 12 artículos para su análisis. **Resultados:** Comúnmente se utilizó la edad, en lugar de evaluar directamente la capacidad para comprender los problemas y tomar una decisión informada sobre participar en la investigación. Esta capacidad se encuentra influenciada por la edad, el contexto y el desarrollo. La toma de decisiones de los adolescentes fue sustancialmente diferente en presencia de pares. Es necesario un equilibrio entre el reconocimiento de la autonomía emergente en adolescentes, sus ritmos diferenciales de desarrollo y su respuesta aún no completamente madura al riesgo personal. **Conclusiones:** Es necesario generar respuestas y estrategias que resguarden tanto la seguridad como el respeto hacia los adolescentes, centradas las características propias tanto del grupo etario como individuales, logrando unificar mecanismos válidos en la de determinación de la capacidad de asentar, integrando criterios desde las ciencias respecto a cognición, maduración y desarrollo, psicología y ética.

Palabras clave:

Investigación
Biomédica;
Ética;
Consentimiento
Informado;
Salud de los
Adolescentes;
Consentimiento
Informado de los
Menores

Abstract

Objective: to describe the ethical aspects to be considered in the consent of adolescents to participate in research. **Material and Method:** A narrative review was conducted in the scientific databases PUBMED and BVS, between 2010-2021, the search was conducted in English, and MeSH and DeCS descriptors were used, obtaining a total sample of 12 articles selected for analysis. **Results:** Age was commonly used instead of directly assessing the ability to understand the issues and make an informed decision about participating in research. This ability is influenced by age, context, and development. Adolescent decision-making is substantially different in the presence of peers. A balance is needed between recognizing the emerging autonomy in adolescents, their differential developmental rhythms, and their not yet fully mature response to personal risk. **Conclusions:** It is necessary to generate responses and strategies that safeguard both safety and respect for adolescents, focusing on the characteristics of both the age group and the individual, unifying valid mechanisms for determining the capacity to consent, integrating criteria from the sciences regarding cognition, maturation and development, psychology and ethics.

Keywords:

Biomedical Research;
Ethics;
Informed Consent;
Adolescent Health;
Informed Consent of
Minors

Introducción

La capacidad de los adolescentes para otorgar asentimiento en la participación en investigaciones es un tema que se cuestiona y estudia. Si bien, esta etapa se encuentra envuelta en cambios, descubrimientos y desarrollo, esto, no los inhabilita para decidir ser sujetos de investigación.

Según la OMS, adolescencia es el período entre 12 y 19 años; el que a veces es confundido con el término de pubertad, pues ambos conceptos están estrechamente unidos¹.

Hasta el momento, no existe acuerdo a nivel mundial, en forma y criterios para determinar la capacidad de los adolescentes para asentir y consentir, motivo por el que continúa rigiéndose cada país por sus legislaciones^{2,3}.

El artículo 12 de la Convención sobre los Derechos del Niño, ratificada por Chile en el año 1990, indica aspectos relevantes en el tema. Entre estos, garantizar el derecho de expresar su opinión libremente en todos los asuntos que lo afectan, teniendo en cuenta sus opiniones, en función de edad y madurez. Así como, el brindar la oportunidad de ser escuchados en cualquier procedimiento judicial o administrativo que lo afecte directamente⁴.

La investigación incorporando adolescentes representa un desafío ético y legal, siendo primordial considerar procesos de maduración para su participación en la toma de decisiones⁵. Actualmente, las leyes reflejan creencias sobre la influencia del desarrollo infantil en los procesos de toma de decisiones, por lo que presentan límites de edad, para considerarlos incompetentes o competentes⁶. Por lo que es esencial, que el asentimiento de los adolescentes sea un proceso completo e integrado con el consentimiento de los padres, y la par-

ticipación de investigadores, permitiendo el resguardo de aspectos éticos.

El objetivo de la presente revisión narrativa es describir los aspectos éticos a considerar en el asentimiento de los adolescentes para participar en investigaciones, indagando acerca de la descripción en la literatura de la capacidad de asentir y tomar decisiones del adolescente, consideraciones especiales y directrices o regulaciones legales.

Material y Método

Se realizó una búsqueda y revisión en las bases de datos científicas PubMed y Biblioteca Virtual de Salud (BVS), con límites de años 2010-2021, determinado con la finalidad de aumentar la recuperación de artículos en el tema. Fueron utilizados los descriptores MeSH y DeCS: Biomedical Research; Ethics, Research; Informed Consent by Minors; Informed Consent; Adolescent Health; Teenagers; Adolescent; Decision Making; Clinical Decision-Making.

La sintaxis de búsqueda fue realizada por temática, combinando descriptores a través de operadores booleanos “or” y “and”. La búsqueda fue realizada en inglés, utilizando los siguientes criterios de inclusión: 1) Sujetos de estudio: Adolescentes; 2) Idioma: inglés y español; 3) Tipos de estudio: Todo tipo de estudios o publicaciones en revistas científicas; 4) Resultados: Aspectos éticos considerados en el asentimiento de adolescentes, Capacidad de los adolescentes para dar asentimiento en la participación en investigaciones, Regulaciones legales del asentimiento de adolescentes.

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos fueron recuperados 77 publicaciones, eliminando 7 por duplicados. En el screening por título y abstract

fueron descartados: 30 por título, 17 por abstract. Posteriormente en lectura a texto completo, debido a que no cumplieron los criterios de elegibilidad 11 artículos se eliminaron, obteniendo para la presente revisión un total de 12 artículos (figura 1).

Resultados

Capacidad de los adolescentes para asentir y tomar decisiones

Las decisiones sobre cuándo un individuo tiene la capacidad adecuada para dar su consentimiento para participar de una investigación comúnmente, son tomadas utilizando la edad en lugar de evaluar directamente la capacidad para comprender problemas, riesgos, consecuencias, y luego poder tomar una decisión informada sobre si participar o no en una investigación⁷.

Desde esta perspectiva, pautas internacionales

enfatan en la importancia de involucrar a niños y adolescentes en la toma de decisiones sobre su participación en investigaciones y tratamientos médicos^{6,8}. En otros términos, la capacidad para tomar estas decisiones se encuentra influenciada por la edad, el contexto y el desarrollo^{6,9,10}. Estos tres factores han sido determinados, en vista de la evidencia aportada por la investigación en neurociencia, sobre el desarrollo de estructuras cerebrales, combinada o complementada con conocimientos en psicología y ética⁶.

Por lo tanto, para ser considerado competente en la toma de decisiones, deben cumplirse cuatro estándares de capacidad: expresar una elección (comunicar una preferencia de participación), comprensión (de la información proporcionada sobre la investigación), razonamiento (acerca de riesgos, beneficios y consecuencias) y apreciación (comprender las opciones y relevancia personal)⁶. De este modo, los adolescentes generalmente son capaces de tomar decisiones sobre la investigación en ausencia de influencias como la pre-

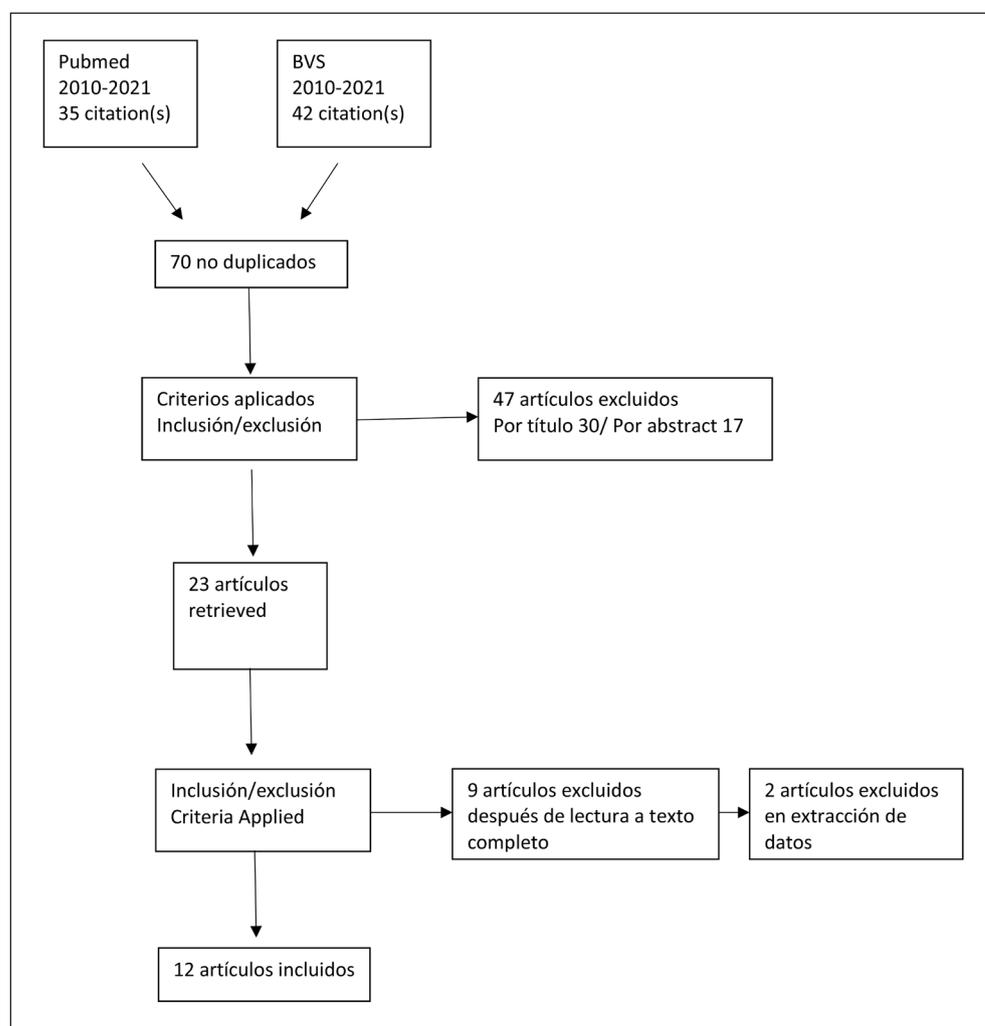


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos. Se detalla búsqueda en motores Pubmed y BVS, obteniendo 70 artículos no duplicados, por criterios de inclusión/exclusión eliminan 47 artículos, de 23 artículos revisados 12 cumplen con los criterios de inclusión y son utilizados en la revisión

sión de los pares. Incluso, los datos sobre adolescentes de 12 a 14 años muestran que son tan capaces como los adultos en la comprensión de múltiples puntos de vista y considerando información contradictoria⁹.

Para ser suficientemente competente, es necesario tener la capacidad mental para tomar decisiones, pero también debe ser responsable de la decisión en la situación específica. Por lo tanto, la capacidad de toma de decisiones es necesaria, pero no suficiente para ser competente⁶. La decisión de si un adolescente es maduro cognitiva, social o emocionalmente es un desafío que no puede depender únicamente de la edad⁹.

En este sentido, la Asociación Americana de Pediatría indica que, el asentimiento debe incluir en su proceso como mínimo: a) ayudar al paciente a lograr una conciencia apropiada para el desarrollo de la naturaleza de su condición; b) decirle al paciente lo que puede esperar con las pruebas y los tratamientos; c) hacer una evaluación clínica de la comprensión del paciente de la situación y los factores que influyen en su respuesta; d) solicitar una expresión de la voluntad del paciente de aceptar la atención propuesta⁸.

Ausencia de coerción

La toma de decisiones en adolescentes es sustancialmente diferente en presencia de pares que de manera individual⁶. Los adolescentes de la misma edad se inclinan con frecuencia a asumir riesgos y son sumamente sensibles a la influencia de sus compañeros⁷. Debido a la relación y convergencia de cambios significativos en algunas estructuras cerebrales que se encuentran asociadas con el procesamiento de recompensas y riesgos, la autorregulación y el efecto de los compañeros en la toma de decisiones, relacionado con la búsqueda de aceptación por parte de los pares. Estos cambios neurológicos (corteza prefrontal que es el sistema de control de impulsos; y estriado ventral que regula el sistema de recompensa), afectan la toma de decisiones en general. Esto significa que la madurez intelectual de los adolescentes no implica automáticamente la presencia de madurez emocional y social⁶.

Por lo tanto, un requisito clave para un consentimiento válido es que sea voluntario; los niños deben haber elegido libremente participar al asentir. Sin embargo, existen varias formas en las que el consentimiento puede no ser voluntario, incluyendo en los entornos de escasos recursos, por ejemplo, que la prestación de los servicios de salud de los proyectos de investigación, a menudo puede actuar como un incentivo¹¹ o como única opción de acceder a este servicio. Igualmente, los niños y adolescentes normalmente tienen un papel subordinado normativo en los entornos familiares y experimentan diferencias de poder significativas con los adultos, al igual que, y en la mayoría de los entornos institucionales, especialmente los médicos, donde

es probable que perciban una menor autonomía en la toma de decisiones^{10,12}. De este modo, es posible que sean coaccionados, al tener miedo ante la autoridad (médicos e investigadores), creyendo que no se les permite rechazar la participación¹¹.

La compensación económica, como una motivación, parece impulsar con poca frecuencia la decisión de los participantes con una condición médica o psiquiátrica preexistente de participar en la investigación o aceptar procedimientos de investigación específicos. Por lo tanto, los pagos modestos no deberían generar preocupaciones sobre incentivos indebidos en estos adolescentes¹³.

Ahora bien, un estudio cualitativo, realizado en Canadá respecto a la toma de decisiones en la participación en ensayos clínicos en adolescentes y adultos jóvenes con cáncer, identificó que uno de los temas centrales es el método de contratación, donde los participantes indicaron que no querrían que se les contactara para un ensayo clínico si acababan de ser diagnosticados o estaban abrumados por el curso de su tratamiento, en otras palabras, en adolescentes, puede que el manejo de su angustia en el contexto de la toma de decisiones sea aún más desafiante, por lo que, es relevante que los profesionales respondan a las necesidades psicológicas de los adolescentes sujetos de investigación¹⁴.

Reconocimiento de la autonomía de los adolescentes por parte de los investigadores y padres o tutores

En cuanto al reconocimiento de la autonomía, es necesario un equilibrio entre el reconocimiento de la autonomía emergente de los adolescentes, sus ritmos diferenciales de desarrollo y su respuesta aún no completamente madura al riesgo personal. Más concretamente, en investigaciones que involucren a adolescentes, el diseño de la investigación, debe garantizar que tenga en cuenta estas características⁷. Por esto, los pasos para tomar decisiones de participar o no en una investigación involucran un algoritmo complejo, que toma en cuenta una variedad de factores y las interacciones entre ellos¹⁰. El asentimiento es una parte importante del paradigma actual de participación libre y voluntaria en la investigación, y juega un papel importante en el proceso de desarrollo de la autonomía¹⁵.

En cuanto a los profesionales investigadores, estos deben demostrar respeto por la autonomía emergente de los adolescentes, por lo tanto, deben poseer experticia para explicar la información de una manera descriptiva y apropiada para la edad, ya que, esto mejora el proceso de consentimiento. Aunque la capacidad del niño o adolescente para dar su asentimiento o consentimiento cambia junto con el desarrollo y la maduración cognitiva, la revelación de la afección médica y las intervenciones anticipadas de una manera apropiada puede ayudar a mejorar la cooperación⁸. Los resulta-

dos de un estudio acerca de la toma de decisiones sobre participación en investigación, indicaron que cuando los niños y adolescentes percibían que los investigadores apoyaban su autonomía al ubicar al niño como central en la decisión, percibieron que el proceso de toma de decisiones era más justo¹⁶. No obstante, desafortunadamente, existe la percepción de que los adolescentes que participan en una investigación tienen más probabilidades de ser coaccionados y es posible que no comprendan completamente los problemas relacionados con el riesgo que pueden estar tomando⁷.

Un dilema percibido con el asentimiento es que los padres y los médicos pueden resistirse a incorporar el asentimiento en su práctica cuando hay mucho en juego si el niño no está de acuerdo⁸. Además, es importante tener en cuenta que, si bien, tienen derecho a negarse cuando se solicita el asentimiento, la decisión final no recae completamente en ellos, por lo general, también se requiere el permiso de los padres. En otras palabras, incluso si un niño desea participar, la negativa de los padres anularía los deseos de este¹². Lo que significa, que es necesario que, durante todo el proceso, el profesional investigador entienda que brindar información y obtener permiso, consentimiento o asentimiento son 2 funciones diferentes, que se encuentran vinculadas⁸.

El reconocimiento de la autonomía emergente de los adolescentes es esencial para dar cumplimiento al principio de autonomía. En algunas ocasiones, se considera que están en camino a la edad adulta, lo que podría implicar que son incapaces de comprender o formar opiniones, y tomar decisiones. Esta visión, da como resultado que a menudo no se les informa adecuadamente ni apoya de manera óptima para que asuman un papel en la toma de decisiones. Por lo tanto, para que tengan una competencia óptima, es importante que los adultos involucrados sean conscientes de que los niños tienen sus propias características⁶.

Principios, directrices y regulaciones legales en distintos países

Desde 1978 con la publicación del Informe Belmont se cuenta con un marco para analizar los problemas éticos que surgen durante la investigación, este informe identificó tres principios básicos: Respeto a las Personas, Beneficencia y Justicia. En este sentido, el principio de respeto a las personas, exige que las opciones de las personas autónomas no sean anuladas o irrespetadas y que las personas que no sean suficientemente autónomas, deben ser protegidas por el consentimiento de un tercero autorizado, que pueda apreciar sus circunstancias y que cuidará de sus necesidades e intereses¹⁷.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) indica que toda investigación o experimentación realizada en seres humanos

debe hacerse de acuerdo a tres principios éticos básicos: respeto a las personas, búsqueda del bien y justicia. El respeto a la autonomía, busca la protección de las personas con autonomía disminuida, exigiendo que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra daño o abuso. Así, plantea una pauta, respecto a consentimiento informado, indicando que cuando una persona es incapaz de tomar una decisión informada, para participar en una investigación, el investigador debe obtener el consentimiento de su apoderado, su tutor legal u otro representante debidamente autorizado¹⁸. De la misma forma, otra de sus pautas, respecto a investigación en la que participan niños, indica que antes de emprender una investigación, debe asegurarse que: uno de los padres o tutor legal ha otorgado su consentimiento en calidad de apoderado; el consentimiento de cada niño se ha obtenido en la medida de su capacidad; y que la negativa del niño a participar en actividades de investigación debe siempre respetarse a menos que, según el protocolo de la investigación, el niño reciba terapia para la cual no hay una alternativa aceptable desde el punto de vista médico. Los niños que aún no han alcanzado la edad de consentimiento legalmente establecida pueden entender las implicancias del consentimiento informado, pero dicho asentimiento es insuficiente para permitir la participación en una investigación, salvo que lo complementen el consentimiento de un adulto responsable¹⁸.

Como ha sido indicado anteriormente, las regulaciones legales difieren en los países a través del mundo, a continuación, se presentan algunos casos.

Por ejemplo, en Nigeria, la constitución define una persona de menos de 18 años como menor, considerando que tienen una capacidad legal limitada y, en muchas situaciones, requieren que actúe en su nombre un sustituto legalmente autorizado para tomar decisiones (padre, tutor o familiar). Sin embargo, la ley de derechos del niño establece que un niño que haya cumplido los 16 años tiene derecho a dar su consentimiento para una investigación científica sin el consentimiento de los padres⁷. Mientras que, la regulación legal Sudafricana, exige el consentimiento activo de un padre o tutor legal para todas las investigaciones realizadas con participantes de la investigación menores de 18 años¹⁹.

Por otra parte, en Estados Unidos (EE. UU), el consentimiento informado y el asentimiento obtenido de los niños involucrados en la investigación son obligatorios, a pesar de que el asentimiento es obligatorio, las pautas federales sobre cómo obtenerlo y a qué edad, no son explícitas, lo que provoca variabilidad⁸. El Código de Regulaciones Federales (45-CFR-46), rige la investigación ética en los EE. UU; y considera a los niños como personas que no han alcanzado la edad legal para consentir tratamientos o procedimientos involucrados

en la investigación, bajo la ley aplicable de la jurisdicción en la que se realizará la investigación. Es así como en general, la mayoría de edad a la que los adolescentes suelen obtener muchos de los derechos legales de la edad adulta es a los 18 años, teniendo algunos estados leyes de consentimiento de menores⁹.

En el caso de Chile, a pesar de contar con leyes regulatorias, estas manifiestan de manera general y amplia criterios que deben ser cumplidos, donde la ley 20.120 indica que toda investigación científica en seres humanos deberá contar con su consentimiento previo, expreso, libre e informado, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley²⁰. Mientras que la ley 19.221 establece que es mayor de edad la persona que ha cumplido dieciocho años²¹.

Discusión

Actualmente existen diversas posturas frente a la capacidad de asentir de los/las adolescentes, y a la vez, ausencia de un mecanismo único determinado para evaluar o estimar la capacidad de asentir que poseen, motivo por el que es un tema que se cuestiona y estudia. Pese a que, comúnmente se utiliza la edad para determinar si una persona puede tomar una decisión informada sobre si participar como sujeto de investigación^{7,9,19,21}. Sin embargo, esta capacidad no depende sólo de la edad; puesto que, es altamente influenciada por el contexto tanto cultural como social, y el desarrollo alcanzado^{6,9,10}. Por lo tanto, los aspectos antes expuestos, dejan manifiesto de que la determinación de la capacidad de asentir de los adolescentes es un proceso complejo y multidimensional que integra factores físicos, neurológicos, cognitivos y sociales.

En cuanto a los aspectos éticos en el asentimiento de los adolescentes, en muchas ocasiones se presentan conflictos que deben ser solucionados a partir de la premisa de respetar los principios éticos de la investigación aplicables a todos los sujetos de estudio.

En consecuencia, es necesario por una parte, resguardar cuidadosamente que estos principios no sean transgredidos, como, por ejemplo, mantener la ausencia de coerción, ya que, los adolescentes son sensibles a la presión del grupo de pares, habitualmente tienen un papel subordinado tanto familiar como en las organizaciones de las que son partícipes como las escuelas, además que dependiendo del contexto individual en algunos casos podrían mostrar una mayor tendencia a asumir riesgos^{5,6,9-11}. Por otra parte, el reconocimiento de la autonomía de los adolescentes, es central en la búsqueda del respeto como personas, por lo que es imprescindible en toda investigación donde participen adolescentes, debe ser realizada a partir del reconocimiento de las características propias de la etapa del

ciclo vital y el contexto en el que el adolescente se encuentra inmerso.

Otro punto relevante a discutir, es la variabilidad desde el ámbito legal, debido a que, al no existir un consenso internacional, finalmente la determinación y validez del asentimiento de los/las adolescentes dependen de las regulaciones legales de cada país o estado, delimitando de esta forma su participación en investigaciones.

Es importante reconocer que, la práctica de los adolescentes de dar asentimiento para participar de investigaciones muestra beneficios, que van más allá del hecho de reconocer sus capacidades individuales y reforzar su autonomía. En concreto, permite el desarrollo de habilidades para el cuidado de la propia salud, donde es posible destacar, que al alentarlos a explorar las opciones disponibles y asumir un rol relevante, puede promover el empoderamiento y mejorar el cumplimiento de planes de tratamiento^{6,8}. Otra mirada, que no debe ser olvidada, es que la adolescencia es un periodo de la vida en el que pueden ser adoptados comportamientos positivos para la salud, basándose en la noción filosófica y de desarrollo de que todos necesitamos oportunidad de tomar decisiones para crearnos a nosotros mismos como agentes morales y crear un sentido coherente de identidad⁸.

Algunos autores han realizado propuestas con base a la necesidad de respetar la autonomía, recomendando un procedimiento de doble consentimiento (niño y padre) para los menores de 12-18 años. Planteando que podría lograr una consideración equitativa entre la posición jurídica del niño y la de los padres, haciendo justicia tanto a los aspectos del desarrollo, como a las características específicas de la diada padre-hijo⁶.

Hein et al. (2015) se refirió a que una evaluación de competencias se puede realizar de manera confiable utilizando una herramienta estructurada como MacCAT-CR. Las puntuaciones totales y secundarias de MacCAT-CR mostraron una buena reproducibilidad y la precisión general de las puntuaciones de MacCAT-CR para clasificar correctamente a los niños como competentes frente al estándar de referencia también fue alta. Además, se demostró que, utilizando una herramienta de este tipo, se pueden distinguir tres grupos de edad: uno en el que los niños son probablemente incompetentes, otro en el que los niños son probablemente competentes y un grupo en el que la probabilidad de (in)competencia es menor. Dichos hallazgos pueden ayudar a hacer justicia a las capacidades que poseen los niños y los desafíos que pueden enfrentar al decidir sobre las opciones de tratamiento e investigación²².

La presente revisión tiene como fortaleza que entrega una visión general de la importancia y necesidad de resguardo y protección a los/las adolescentes

al asentir para participar de investigaciones. Entre sus limitaciones se encuentra la ausencia de artículos científicos Latinoamericanos y más aún en Chile, lo que podría representar un sesgo en la representatividad de la región y sus contextos.

Conclusiones

La presente revisión narrativa da cumplimiento al objetivo planteado de describir los aspectos éticos a considerar en el asentimiento de los adolescentes para participar en investigaciones, indagando sobre la descripción en la literatura de la capacidad de asentir y tomar decisiones del adolescente, las consideraciones especiales en el asentimiento y directrices y regulaciones legales en distintos países.

Es necesario generar respuestas y estrategias que resguarden tanto la seguridad, como el respeto hacia los adolescentes, centradas en sus características, tanto a nivel del grupo etario, como individuales. La unificación de mecanismos y criterios válidos para la determinación de la capacidad de asentir, requiere de la integración de los conocimientos aportados desde la

neurociencia, psicología y ética, respecto a cognición, maduración y desarrollo. Además de requerir que dichos mecanismos de determinación de la capacidad de asentir sean procedimientos claros, libre de ambigüedades, y ejecutados por profesionales altamente preparados para esto. Finalmente es importante poder sumar a lo antes planteado, la condición imprescindible de plasmar en las regulaciones legales de cada país o estado estándares mínimos requeridos para el trabajo investigativo con este grupo etario.

A pesar de contar con evidencia respecto a la capacidad de los adolescentes de dar asentimiento para participar en investigaciones, es necesario aumentar el conocimiento al respecto, profundizando en aspectos éticos en la participación de estos en investigaciones y las posibles repercusiones o consecuencias para los adolescentes que participan de ellas, además de demostrar la efectividad que tienen propuestas como el doble consentimiento o el consentimiento familiar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Organización Panamericana de la Salud. Las Condiciones de Salud en las Américas [Internet]. Washington DC; 1994;(1):81. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52720>.
- Tait AR, Geisser ME. Development of a consensus operational definition of child assent for research. *BMC Med Ethics*. 2017;18(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12910-017-0199-4>.
- Cheah PY, Parker M. Consent and assent in paediatric research in low-income settings. *BMC Med Ethics*. 2014;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6939-15-22>.
- Asamblea General de las Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del Niño. 1998;6.
- Hammer MJ. Consent and assent in pediatric research: Whose right is it anyway? *Oncol Nurs Forum*. 2016;43(3):281-3. doi:10.1188/16.ONF.281-283.
- Grootens-Wiegers P, Hein IM, van den Broek JM, et al. Medical decision-making in children and adolescents: Developmental and neuroscientific aspects. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0869-x>.
- Folayan MO, Haire B, Harrison A, et al. Ethical Issues in Adolescents' Sexual and Reproductive Health Research in Nigeria. *Dev World Bioeth*. 2015;15(3):191-8. doi: 10.1111/dewb.12061.
- Katz AL, Webb SA. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics*. 2016;138(2):e1-16. doi:10.1542/peds.2016-14859.
- Bauman LJ, Mellins CA, Klitzman R. Whether to Waive Parental Permission in HIV Prevention Research Among Adolescents: Ethical and Legal Considerations. *J Law, Med Ethics*. 2020;48(1):188-201. doi:10.1177/1073110520917010
- Scherer DG, Brody JL, Annett RD, et al. Empirically Derived Knowledge on Adolescent Assent to Pediatric Biomedical Research. *AJOB Prim Res*. 2013;4(3):15-26. doi: 10.1080/21507716.2013.806967.
- Cheah PY, Parker M. Research consent from young people in resource-poor settings. *Arch Dis Child*. 2015;100(5):438-40. doi: 10.1136/archdischild-2014-307121.
- Annett RD, Brody JL, Scherer DG, et al. A randomized study of a method for optimizing adolescent assent to biomedical research. *AJOB Empir Bioeth [Internet]*. 2016;8(3):189-97. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/23294515.2016.1251507>.
- Wiener L, Viola A, Wilfond BS, et al. Contrasting views of risk perception and influence of financial compensation between adolescent research participants and their parents. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2015;10(1):49-58. doi: 10.1177/1556264614563249.
- Bell JAH, Forcina V, Mitchell L, et al. Perceptions of and decision making about clinical trials in adolescent and young adults with Cancer: A qualitative analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4515-2>.
- Waligora M, Dranseika V, Piasecki J. Child's assent in research: Age threshold or personalisation? *BMC Med Ethics*. 2014;15(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6939-15-44>.
- Miller VA, Feudtner C, Jawad AF. Children's Decision-Making Involvement about Research Participation: Associations with Perceived Fairness and Self-Efficacy. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2017;12(2):87-96. doi:10.1177/1556264617696921.
- Emanuel E, Grady C, Crouch R, et al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Oxford Univrsity Press, editor 2008;(63):1-848.
- CIOMS. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos [Internet]. Index Infecológico. 2002. Available from: <http://www>.

- gramonbago.com.uy/imgnoticias/16791.pdf#page=11.
19. Zuch M, Mason-Jones AJ, Mathews C, et al. Changes to the law on consent in South Africa: Implications for school-based adolescent sexual and reproductive health research. *BMC Int Health Hum Rights*. 2012;12(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1472-698X-12-3>.
 20. Ministerio de salud; Subsecretaría de Salud Pública. Ley 20120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. 2006;1-4.
 21. Ministerio de Justicia. Ley 19221 establece mayoría de edad a los 18 años y modifica cuerpos legales que indica. 1993;1-3.
 22. Hein IM, De Vries MC, Troost PW, et al. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research Ethics in Public Health, medical law, and health policy. *BMC Med Ethics*. 2015;16(1):1-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12910-015-0067-z>

Los inicios de la enseñanza de pediatría en Chile y la fundación de hospitales de niños

The beginnings of pediatrics education in Chile and the foundation of children's hospitals

Luisa Schonhaut Berman^a, Pablo Chávez Zúñiga^b, Nelson A. Vargas Catalán^c

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

^bDoctor en Historia. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

Recibido: 9 de diciembre de 2022; Aceptado: 12 de diciembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Durante el siglo XX, las políticas de salud pública en Chile originaron una rápida transición epidemiológica y demográfica, lo que impactó en las condiciones de vida y la salud de los infantes. Entre los hitos destacados se encuentra la fundación de la Sociedad Chilena de Pediatría en el año 1922.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

A través de revisión de documentos de la Junta de Beneficencia y publicaciones especializadas se aporta nueva evidencia sobre las características de la mortalidad infantil y las consecuencias que tuvo la creación de la cátedra de enfermedades de la niñez y el hospital de niños en los siglos XIX y principios del XX.

Resumen

El objetivo del presente manuscrito es revisar antecedentes históricos previos a la creación de la Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE) en el año 1922, con el propósito de reflexionar sobre su impacto en la profesionalización de la pediatría nacional, especialmente en la salud y sobrevivencia de los niños. Se revisaron documentos de la Junta de Beneficencia, libros y estudios especializados de la época. Hasta principios del siglo XX, el país ostentaba una de las tasas de mortalidad infantil más elevadas del mundo, y contaba con precarias instalaciones para enfrentarlas. En aquellos años, el único establecimiento cerrado para la atención de infantes era la Casa de Huérfanos, que estaba al cuidado de religiosas con apoyo de médicos; es ahí donde se desarrollaron los primeros cursos teórico-prácticos de la especialidad. Presionados por la alta mortalidad infantil y las mortíferas epidemias, la Junta de Beneficencia vio la urgencia de mejorar las condiciones higiénicas y crear instalaciones para el cuidado de los niños. El manuscrito aborda el surgimiento de espacios encargados del resguardo de la salud de los menores de cinco años, desde la creación de la cátedra de pediatría y del primer hospital de niños, el Hospital Roberto del Río, lo que marcó el inicio de las políticas de salud pública infantiles.

Palabras clave:

Pediatría;
Historia de la
Medicina;
Hospitales de Niños;
Mortalidad Infantil;
Formación Pediatría

Abstract

The objective of this manuscript is to review the historical background before the creation of the Chilean Society of Pediatrics (SOCHIPE) in 1922 and reflect on its impact on the professionalization of national pediatrics, especially on children's health and survival. For this purpose, we review documents from the Charity Board, books, and specialized studies. Until the beginning of the 20th century, the country had one of the highest infant mortality rates in the world and precarious facilities to deal with it. In those years, the only closed establishment for infant care was the House of Orphans, which was cared for by nuns with doctors' support; they developed the first theoretical-practical courses of the specialty. Pressured by high infant mortality and deadly epidemics, the Charity board cared about the urgency of improving hygienic conditions and creating childcare facilities. The manuscript addresses the emergence of spaces responsible for safeguarding the health of children under five years of age since the creation of the chair of pediatrics and the first children's hospital, the Roberto del Río Hospital, which set the beginning of the policies for children's public health.

Keywords:

Pediatrics;
Medical History;
Pediatric Hospitals;
Child Mortality;
Pediatrics Education

Introducción

La configuración de la Pediatría tiene sus raíces en Europa, principalmente en Francia y Alemania, donde se fundaron las primeras cátedras de la especialidad, paralela a la inauguración de hospitales dedicados al cuidado de los niños, que dejaban de ser entendidos como pequeños adultos. Ahí es donde se formaron los grandes maestros de la pediatría nacional, trayendo nuevas ideas y modelos de atención al país, con importante impacto en la salud de los niños.

Hasta 1940, Chile contaba con precarias instalaciones para hacer frente a la mortalidad infantil, situada entre las más altas del mundo^{1,2}. Se estimaba que 7 de cada 10 fallecimientos en Santiago correspondía a niños, lo que empeoró con la migración de la provincia hacia la capital³. El año 1900 Santiago tenía 2200 camas hospitalarias; la atención de pacientes pediátricos de 6 a 12 años se realizaba en las salas de adultos, mientras que la única sala para atención de párvulos (niños menores de 7 años) se encontraba en el Hospital San Juan de Dios⁴. La Casa de Huérfanos, fundada el año 1761, era el único establecimiento cerrado para la atención de infantes al cuidado de religiosas con apoyo de médicos⁵. Ahí comenzó el desarrollo de la pediatría nacional, a través de prácticas médicas e investigación.

Si bien las primeras cátedras de pediatría datan del año 1835, no fue hasta casi un siglo después en que empezó a destacar la formación de la especialidad en Chile. Gracias a una serie de políticas públicas el país alcanzó las actuales tasas de mortalidad infantil, que nos llenan de orgullo (tabla 1). Uno de los hitos destacables en el siglo XX fue la creación de la Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE) en el año 1922, pues sentó las bases del desarrollo y profesionalización de la especialidad. El objetivo del presente manuscrito es analizar

los antecedentes históricos previos a la creación de la SOCHIPE, a través de la revisión de documentos de la Junta de Beneficencia y publicaciones históricas.

Los comienzos de la Cátedra de Pediatría

La gran cantidad de enfermedades en los infantes y las elevadas e imprecisas tasas de mortalidad infantil y de la infancia, hicieron necesaria una especialidad médica encargada de tratar este problema de salud pública. Una de las primeras dificultades que se debía resolver para la instalación de la cátedra de pediatría era el escaso número de especialistas y profesores del ramo. Así, en 1835, a solo dos años de la inauguración de la Escuela de Medicina de la Universidad de Chile, empezó a funcionar la cátedra de "Principios y Práctica de la Cirugía, la Cirugía Clínica y la Obstetricia y Enfermedades de niños". Se dictaba en el tercer año de la carrera de medicina a cargo del Dr. Lorenzo Sazié en la Casa de Huérfanos⁶. Sazié nació en el sur de Francia y se tituló en la Universidad de París.

En 1874 se creó la cátedra de Enfermedades de Niños a cargo del Dr. Francisco Javier Tocornal, encargado también de la visita médica en la Casa de Huérfanos. Su enfoque era teórico y generó poco interés entre los estudiantes, por lo que fue cerrada al poco tiempo⁷.

En el año 1888, el Dr. Roberto del Río Soto-Aguilar decidió retomar el desafío como práctica electiva^{8,9}. Para la ejecución de este ramo, la Junta de Beneficencia autorizó el uso de la sala de Santa Rosa en el Hospital San Juan de Dios, lo que originó oposición en algunos miembros de la administración, que manifestaban la "inconveniencia de destinar una de las salas de aquel hospital a la curación i asistencia de los niños, cuando diariamente se ve en la penosa necesidad de negar asilo a los adultos por falta de camas"¹⁰.

A pesar de la resistencia inicial o la dificultad para hallar espacios en los que ejercer la cátedra, Roberto del Río dictó la asignatura por más de veinte años, lo que le permitió dotar de estabilidad al programa de estudio y organizar los conocimientos pediátricos relevantes del curso. Su mayor aporte consistió en la participación activa en el proceso de formación de los primeros especialistas en el país. Décadas más tarde, sus discípulos, Aníbal Ariztía, Manuel Zorrilla, Luis Calvo Mackenna, entre otros, realizarían inmensas contribuciones a la Cátedra y a la pediatría.

La apertura de esta nueva especialidad médica llevó a que se diagnosticaran los puntos débiles en el cuidado de la salud infantil. En este marco, la superficialidad de los saberes representaba una grave falencia, ya que resultaba evidente que “*los médicos no saben curar las enfermedades de los niños*”¹¹. Así, muchos de los métodos aplicados a los infantes enfermos correspondían a remedios aconsejados por alguien en la comunidad, un conocido o personas que sin contar con reconocimiento académico se dedicaban a medicar, destacando entre ellos los “*curanderos*”.

Para entender las deficiencias en la curación de las enfermedades infantiles, el Dr. Vargas, en 1882, señalaba que “*la administración de algunos de los remedios que nuestra jente llama caseros (infusión de plantas de varias especies, aplicación de plantas de distinta naturaleza) que por lo jeneral no son dañosos, pero que por lo menos hacen perder un tiempo precioso*”¹². Años más tarde, en 1924, el Dr. Baeza Goñi describía las terribles consecuencias de los consejos de meicas, comadres y “*boticarios*” (no de profesión)¹³.

La fundación de hospitales dedicados a los infantes

La demanda por la fundación de un hospital de niños fue constante desde la década de 1880. En ese período, la Facultad de Medicina indicaba la necesidad de que “*en todos los hospitales existieran salas i dispensarías destinadas a la asistencia de párvulos*”¹⁴. En ese momento, las dispensarías eran fundamentales en las grandes ciudades, más aún en el caso de los párvulos que se encontraban inmersos en entornos nocivos para la salud; no obstante, tenían infraestructura limitada y no contaban con mayores recursos económicos, sobre todo para la adquisición de medicinas. Dichas complicaciones eran aún más graves cuando se proyectaba la inversión para construir un recinto hospitalario.

En esa disyuntiva, tanto la Junta de Beneficencia como el gobierno, posiblemente por la carencia de fondos, debían decidir entre fortalecer las dispensarías o promover la creación de salas al interior de los hospitales. Esta planificación se vio alterada por los brotes anuales de pestes y las cifras de mortalidad infantil, las que evidenciaron la premura por inaugurar un establecimiento dedicado a la clínica de este grupo. Habiéndose reconocido la importancia de estos recintos, el Consejo Superior de Higiene Pública, creado en 1892, presentó al gobierno la urgencia de la fundación de un hospital para niños menores de cinco años¹⁵.

Con ese diagnóstico, una de las dificultades para la edificación era el financiamiento, lo que contempló distintas alternativas. Según la Junta de Beneficencia, el hospital debía ser construido desde sus cimientos en te-

Tabla 1. Hitos seleccionados en la historia de la pediatría chilena entre 1761 y 1930

Año	Hito	Mortalidad Infantil aproximada ^{29,33}
1761	Fundación Casa de Huérfanos, posteriormente conocida como Casa Nacional del Niño	S/A
1833	Inauguración de la Escuela de Medicina de la Universidad de Chile	S/A
1835	Primera cátedra de “Principios y Práctica de la Cirugía, la Cirugía Clínica y la Obstetricia y Enfermedades de niños”	S/A
1892	Creación del Consejo Superior de Higiene Pública	312‰ NV
1902	Fundación del Patronato Nacional de la Infancia y el primer Hospital de niños, el Hospital Roberto de Río	342‰ NV
1912	Primer Congreso Nacional de Protección a la Infancia	304‰ NV
1921	Hospital Manuel Arriarán comienza a atender niños internados	258‰ NV
1922	Fundación de la Sociedad Chilena de Pediatría	214‰ NV
1930	Publicación del primer número de Revista Chilena de Pediatría	234‰ NV

S/A: Sin antecedentes; ‰ NV: por 1.000 Nacidos vivos.

rrenos fiscales a orillas del río Mapocho. En cambio, el gobierno, consignaba la instalación de una sala para niños anexa a los hospitales de la capital, principalmente por los costos de las obras del nuevo establecimiento¹⁶.

El Congreso era el órgano encargado de autorizar los gastos fiscales y, en este caso, las problemáticas relacionadas con la salud pública. En esos debates los miembros de la Cámara de Diputados concordaban en que la mortalidad de los niños menores de un año era enorme. Sin embargo, las diferencias aparecían cuando se planificaban estrategias para hacer frente a la situación: por un lado, estaban aquellos dispuestos a la aprobación de cualquier petición de recursos porque era fundamental reducir la mortandad. En el sector opuesto, se hallaban quienes pensaban que los establecimientos hospitalarios de la beneficencia contaban con un gran presupuesto. Por ejemplo, el diputado radical, doctor Ramón Corbalán Melgarejo, indicaba que los hospitales en Santiago eran suficientes, pero *“de lo que debemos preocuparnos más, antes de curar enfermos, es de propagar la higiene, de prevenir el mal. Todo se vuelve aquí gastos en hospitales i enfermos, cuando esto es secundario”*¹⁷. Según esta perspectiva, los infantes fallecían por ausencia de higiene y por la nula precaución ante las enfermedades, previas al arribo a los recintos. El foco debía ponerse en regular la mala calidad de los alimentos, mejorar la infraestructura de salubridad pública o la construcción de un sistema de alcantarillado y en la higiene de las viviendas (*“conventillos”*), entre otros factores.

A inicios del siglo XX, Manuel Arriarán comunicaba a la Junta de Beneficencia que la gran mortalidad de infantes había recrudecido por el mortífero brote de sarampión, coqueluche y difteria, *“a tal punto que en los días 6, 7 y 8 las defunciones de párvulos alcanzaron a 200”*¹⁸. En ese contexto, se instaló la urgencia sobre las decisiones que debían adoptarse para frenar y combatir esta situación. Ante la emergencia, se recomendó *“abrir salas, aunque sea en el manicomio nacional”*¹⁹, sumado al reparto domiciliario de medicinas, alimentos y abrigos. La Casa de Huérfanos no daba abasto debido a la alta demanda de ingresos.

Así fue como se dio inicio a las instituciones encargadas del resguardo de la salud de los más pequeños, creándose el Patronato Nacional de la Infancia y el primer hospital de niños, el Hospital Roberto de Ríos, en el año 1902²⁰⁻²². El establecimiento provisorio recibió un número considerable de niños enfermos, que llegaban con sus madres, también enfermas. Manuel Arriarán, informaba que *“la mortalidad en los 10 primeros días de funcionamiento asciende a 623 párvulos, o sea 62 por día”*²³. Se estimaba que un gran porcentaje de los infantes fallecía porque sus patologías no eran atendidas de modo oportuno o su traslado se producía en las etapas finales de las enfermedades²⁴.

En ese marco, Manuel Arriarán, expuso a la Junta de Beneficencia, la necesidad de una campaña emprendida por los párrocos, la policía y la prensa, donde reforzaba en la comunidad y, especialmente, entre las madres que *“en cuanto conozcan que sus hijos están enfermos deben llevarlos al Hospital de San José o a la dispensaría más cercana y tienen que cumplir las prescripciones del médico”*²⁵. Además, comenzaron a distribuirse cartillas de puericultura a través de la Cruz Roja para la educación de las madres²⁶. Se trataba de promover una transformación educacional, recomendando que, apenas se notaran los indicios de alguna afección, los encargados del cuidado del menor buscaran asistencia médica, sin esperar avances de la enfermedad o perder tiempo mientras averiguaban cuál era el malestar.

La creación de los hospitales de niños trajo consigo la aplicación de saberes teóricos; el ejercicio cotidiano de la medicina implicaba la aproximación de los tratamientos descritos en la literatura y adquisición de manejo técnico. Un establecimiento de estas características era importante por los servicios de enseñanza clínica que prestaba e incidía en la formación de un cuerpo de médicos, enfermeras y personal asociado²⁷. A su vez, la experiencia profesional aumentó los diagnósticos certeros de las enfermedades. Con esa base, los primeros pediatras sustentaron los estudios, los conocimientos y la terapéutica de las afecciones infantiles, quehacer académico que se expresó en la legitimación de este campo en la sociedad y en el reemplazo de métodos tradicionales de exploración sobre los pacientes por otros más modernos, siguiendo los progresos de la época.

Años más tarde, el Hospital Manuel Arriarán, que fue inaugurado como policlínico ambulatorio, empezó a atender pacientes internados; en 1919 población adulta y en 1921 población infantil. La obra se ejecutó de manera gradual, ya que las diferentes secciones se fueron construyendo de acuerdo con la disposición presupuestaria. Entre los primeros espacios que entraron en funcionamiento estuvieron los pabellones, las salas destinadas al personal y una nueva lechería.

Sin duda, la creación de los hospitales de niños significó un gran avance para la pediatría. No obstante, los pediatras advertían los riesgos de hospitalización, por cuanto significaba una separación del entorno familiar y de la madre. Por este motivo, debía ser considerada como una decisión accidental, transitoria y excepcional: *“el hospital es un medio inapropiado para el lactante, aun cuando se tomen las medidas de higiene más exigentes, su hospitalización debe hacerse por el tiempo mínimo necesario para corregir los trastornos urgentes”*²⁸.

Paralelamente al desarrollo de los hospitales, se planteaba que el reforzamiento de las atenciones do-

miciliarias podría reducir las hospitalizaciones solo a los casos indispensables. Para lograrlo se potenciaron los policlínicos, que permitían el seguimiento ambulatorio de los niños, evitando las estadías prolongadas mientras se producía una mejoría completa. Con esta iniciativa, el policlínico no solo prestaba una eficaz colaboración al hospital, sino que reducía la presión sobre el sistema y permitía la organización de los recursos de la Beneficencia Pública.

Sociedad Chilena de Pediatría, Revista Chilena de Pediatría y la profesionalización de la especialidad: reflexiones finales

El Primer Congreso Nacional de Protección a la Infancia se desarrolló en 1912, con amplia difusión de temas relacionados con formación profesional puericultura y mortalidad infantil²⁹. En agosto de 1922, la fundación de la Sociedad Chilena de Pediatría demostró la premura de formar una instancia de intercambio de conocimientos y coordinación entre los especialistas. En sus estatutos de constitución estableció como objetivo “*perfeccionar y fomentar el estudio de la clínica e higiene pública de la infancia y en general de todo problema que tenga relación con el niño*”³⁰. Bajo el alero de esta organización, en 1924 se imprimieron los Archivos Chilenos de Pediatría, con la reimpresión del mismo número especial que se había publicado en la Revista Médica de Chile algunos años antes. No obstante, por falta de presupuesto, la revista dejó de imprimirse, hasta el año 1930, en que reapareció como Revista Chilena de Pediatría, hoy Andes Pediatría³¹.

Transcurridos 100 años, podemos decir con orgullo que Chile ha vivido rápida y marcada transición epidemiológica y demográfica y, paralelamente, han ocurrido una serie de transformaciones sociales, en la estructura familiar y los estilos de vida. Han variado las edades y causas de enfermedad y muerte de la población. A su vez, patologías y situaciones, antes ocultas o no visualizadas, son percibidas, analizadas y discutidas. La mortalidad infantil descendió a valores históricamente bajos, de 6,5‰, siendo los principales factores de muerte los trastornos originados durante el período perinatal y, malformaciones congénitas y cromosómicas³². Entre los cambios médico-sociales, los fenómenos migratorios, la pobreza, la marginalidad, los efectos de la pandemia y el confinamiento y las nuevas epidemias implican desafíos para la pediatría³³. El foco de la especialidad ha transitado de la sobrevida a la calidad de vida y bienestar de nuestros niños³⁴ y a proyectar ambos a la ancianidad y la vida entera.

Mirar hacia atrás es un aprendizaje que amplía la comprensión de la realidad actual y alienta a tomar medidas e iniciativas frente a los nuevos retos que enfrentaremos en los próximos 100 años. Quizás ninguno de nuestros antecesores imaginó el gran impacto positivo que tendría la lucha que dieron por una mejor sobrevida y calidad de vida de los niños, niñas y adolescentes de hoy.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Allende S. La realidad médico-social chilena: (síntesis): Minist. de Salubridad, Previsión y Asistencia Social, 1939 ([Santiago]: Lathrop). [consultado 20.11.22]. Disponible en <http://www.memoriachilena.cl/archivos2/pdfs/MC0000543.pdf>;
- Zorrilla M. La Casa Nacional del Niño, algunos de sus problemas. Talleres Gráficos de la Casa Nacional, Santiago de Chile 1942.
- Chávez-Zúñiga P, Soto-Lara JJ. Mortalidad infantil en Santiago: representaciones y discursos, Chile, 1860-1914. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2018;25(4):1281-300. DOI: 10.1590/S0104-59702018000500023
- Vargas N. Historia de la pediatría chilena: crónica de una alegría. Editorial Universitaria. Santiago de Chile 2002.
- Chávez Zúñiga P, Soto Lara JJ. Historia de la mortalidad infantil en la Casa de Huérfanos de Santiago (1898-1923). *An Estud Am*. 2019; 76(2):645-77. DOI: 10.3989/aeamer.2019.2.09
- Notas históricas. Discurso del Dr. Lorenzo Sazié en la apertura del curso de obstetricia (1835). *Rev Med Chile*.1984;112:297-300.
- Chávez-Zúñiga P, Brangier Peñailillo V. Esa diaria gotera de la muerte: Mortalidad infantil y los albores de la medicina pediátrica en la provincia de Santiago, Chile, 1870-1913. *Salud colect*. 2020;16:e2727. DOI: 10.18294/sc.2020.2727
- Cerda J, García C. El cuidado de niños huérfanos y abandonados en Santiago a partir del siglo XVIII. *An Chil Hist Med*. 2006;16:203-10.
- Mazzini G. Algo sobre Nipiología. *Rev Chil Pediatr*. 1934;5(5):237-44.
- Junta de Beneficencia de Santiago, libro séptimo, sesión en 25 de julio de 1888, ff. 284.
- Zorrilla Pablo. “Reseña de las causas de la mortalidad de los niños en Santiago, i medios de evitarlas”. *Anales Univ Chile*. 1861: tomo 18: 456. En línea: <https://anales.uchile.cl/index.php/ANUC/article/view/5549>
- Vargas C. Movimiento de la población en Chile. Mortalidad de párvulos. Santiago: Memoria de prueba para optar al grado de Licenciado en la Facultad de Medicina i Farmacia, Universidad de Chile, 1882.
- Baeza Goñi A. Mortalidad Infantil: La falta de cultura de la madre chilena como causa predominante”. *Revista de Beneficencia Pública* 1924. [consultado 02.12.22]. Disponible en <http://www.memoriachilena.gov.cl/602/w3-article-75772.html>
- Junta de Beneficencia de Santiago, libro séptimo, sesión en 29 de septiembre de 1886, ff. 13.
- Junta de Beneficencia de Santiago, libro undécimo, sesión en 28 de noviembre de 1898, ff. 197.
- Junta de Beneficencia de Santiago, libro

- undécimo, sesión en 26 de diciembre de 1898, fj. 211.
17. Cámara de Diputados, Sesión 49.^a extraordinaria en 28 de enero de 1909, 1.455.
 18. Junta de Beneficencia de Santiago, libro undécimo, sesión en 8 de octubre de 1900, fj. 449.
 19. Junta de Beneficencia de Santiago, libro undécimo, sesión extraordinaria en 13 de octubre de 1900, fj. 454.
 20. Morales E: Políticas Sociales y Niñez. En Pilotti F: Infancia en riesgo Social y Políticas Sociales en Chile. Instituto Interamericano del Niño. Montevideo 1994.
 21. Laval E. La epidemia de sarampión de 1899-1900 en Chile y la creación del primer hospital de niños de Santiago. *Rev Chil Infectol.* 2002;19(2):121-3. DOI 10.4067/S0716-10182002000200012
 22. Rojas Flores J. Historia de la infancia en el Chile republicano, 1810-2010. World color, Chile 2010.
 23. Junta de Beneficencia de Santiago, libro undécimo, sesión en 12 de noviembre de 1900, fj. 466.
 24. Baeza Goñi A, Schonhaut L. Hospitalización del lactante: estadística del servicio de lactantes del Hospital Arriarán: ensayo de clasificación. Comentario del artículo publicado en *Revista chilena de Pediatría* 1938. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(3):290-4. DOI: 10.4067/S0370-41062012000300011
 25. Junta de Beneficencia de Santiago, libro undécimo, sesión en 29 de noviembre de 1900, fj. 473.
 26. Schonhaut L. Cartilla de Puericultura de la Sociedad Chilena de Pediatría. Comentario del artículo publicado en la *Revista Chilena de Pediatría* 1930. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79(1):85-9. DOI: 10.4067/S0370-41062008000100012.
 27. Junta de Beneficencia de Santiago, libro décimo tercero, sesión en 2 de noviembre de 1909, fj. 530.
 28. Arturo Baeza Goñi, Archivos del Hospital de Niños "Manuel Arriarán", año 1934. Santiago, Imprenta El Esfuerzo, 1935.
 29. Actas del Primer Congreso Nacional de Protección a la Infancia 1912. Imprenta Barcelona, Santiago de Chile 1913.
 30. Sociedad Chilena de Pediatría, Estatutos y Reglamentos. Santiago, Imprenta el Esfuerzo, 1952.
 31. Schonhaut L, Millán T, Zepeda A. *Revista Chilena de Pediatría: 90 años de historia.* *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(1):139-45. DOI: 10.32641/rchped.v91i1.1684.
 32. MINSAL. Indicadores Básicos de Salud, IBS. Chile 2018. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Estadísticas e Información de Salud, DEIS; 2021.
 33. Schonhaut L, Zepeda A, Rojas P. Cien años de salud en un contexto demográfico, epidemiológico y de políticas públicas: la transición de la morbilidad infantil y sus desafíos. *Andes pediatr.* 2022;93(6): ahead of print. DOI: 10.32641/andespediatr.v93i6.4539.
 34. Wasserman RC, Fiks AG. The Future(s) of Pediatric Primary Care. *Acad Pediatr.* 2021;21(3):414-24. doi: 10.1016/j.acap.2020.10.015.
- [accedido 02.12.22] Disponible en <http://www.bibliotecanacionaldigital.gob.cl/visor/BND:57793>

ANDES PEDIATRICA

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Reglamento de Publicaciones

Agosto 2022

I. Objetivos y Alcance

Andes Pediatría/ Revista Chilena de Pediatría, nació como órgano oficial de la Sociedad Chilena de Pediatría (www.sochipe.cl). Andes Pediatría/Revista Chilena de Pediatría se encuentra indexada en Medline, Scopus, Latindex, Scielo, Embase, Medes, Periodica, entre otras.

Andes Pediatría 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 AndesPediatría/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 Pediatría/ 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 Pediatría (<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 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 (en español e inglés)	Nº máximo de palabras	Introducción	Pacientes y método	Resultados	Discusión (incluye Conclusión)
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	Si	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	Si	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	Si	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 10-20. 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/>		

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®

REPARA, ALIVIA Y PROTEGE LA PIEL SECA E IRRITADA*



NUEVO
FORMATO

APLICACIÓN 360°



*Causada por resequedad.

EUCERIN.CL