

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 84, N° 4 Julio - Agosto 2013

ISSN: 0370-4106 / www.scielo.cl

- **365 EDITORIAL**
- EUNACOM: un esfuerzo señero de las Facultades de Medicina Chilenas.
- **367 ACTUALIDAD**
- Oxigenación con membrana extracorpórea neonatal-pediátrica.
- **379 TRABAJOS ORIGINALES**
- Suplementación de hierro temprana en niños con peso al nacer menor de 1.301 g.
 - Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa.
 - Accidente vascular encefálico.
 - Defectos de la pared abdominal: onfalocoele vs gastrosquisis.
 - Correlación entre la fiebre y la frecuencia respiratoria en menores de 5 años.
- **417 CASOS CLÍNICOS**
- Avances en la cirugía de tumores del páncreas exocrino en niños.
 - Síndrome de Moebius, asociado a exposición prenatal a misoprostol.
 - Enterocolitis necrotizante fulminante en un bebe colodión.
- **434 IMÁGENES CLÍNICAS**
- Caso clínico radiológico.
- **438 ARTÍCULO DE REVISIÓN**
- Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria.
- **451 CONO SUR**
- **453 CRÓNICAS**
- Lectura clínica de una sentencia judicial: carta al Editor.
 - Respuesta a Carta "Lectura clínica de una sentencia judicial".
 - Alimentación infantil y publicidad.
 - Guías de práctica clínica en pediatría.





EUCERIN® OMEGA SOLUCIÓN PARA SUS PACIENTES CON PIEL ATÓPICA

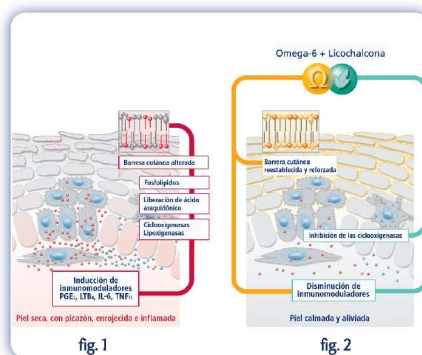
Eucerin® 12% Omega: Alivio para la piel seca, enrojecida y con prurito

Ácidos grasos Omega-6

- ▶ Cantidad reducida en la piel seca y enrojecida, lo que produce una alteración de la barrera cutánea (fig. 1).
- ▶ **Eucerin 12% Omega** aporta ácidos grasos **Omega-6**, obtenidos del aceite de onagra y semilla de uva reforzando la barrera hidrolipídica de la piel y favoreciendo la cohesión entre sus células (fig. 2).

Licochalcona

- ▶ Extracto natural de la raíz china Glycyrrhiza Inflata
- ▶ Inhibe los mediadores pro-inflamatorios como PGE₂, LTB₄, IL-6, TNF α (in vitro).
- ▶ **Eucerin Omega con Licochalcona calma el enrojecimiento y prurito**, protegiendo la piel atópica de forma perdurable.



Crema Emoliente 12% Omega con Licochalcona

Para aplicar en zonas específicas como cara, rodillas y codos

Presentación: 75ml



Loción Emoliente 12% Omega con Licochalcona

Ideal para áreas extensas del cuerpo

Presentación: 250ml

Indicaciones

- ▶ Para piel seca, enrojecida y con picazón habitual
- ▶ Para cuidados terapéuticos y co-adyuvantes del eczema atópico
- ▶ Indicado para bebés
- ▶ Libre de perfumes y colorantes
- ▶ Eficacia y compatibilidad con la piel clínicamente comprobadas



CIENCIA VISIBLE EN TU PIEL

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 84, N° 4 Julio - Agosto 2013

ISSN: 0370-4106 / www.scielo.cl



Publicación oficial de la
Sociedad Chilena de Pediatría

Publicada desde 1930

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

Se publica en forma bimestral y se puede encontrar a texto completo en www.scielo.cl
Se encuentra registrada en Index Medicus Latino-Americano (IMLA), Embase Excerpta médica Database, Periódica, Scientific Electronic Library on Line (www.scielo.cl), Scopus (www.scopus.com), Free medical journal (www.freemedicaljournals.com)
ISSN 0370 - 4106 (versión escrita), ISSN 0717 - 6228 (versión electrónica).

Representante legal: Dr. Francisco Moraga Mardones
Eduardo Castillo Velasco 1838, Ñuñoa, Casilla 593-11
Tels. (56-2) 22371598 - 22379757, Fax: 2380046, Santiago, Chile
www.sochipe.cl / E-mail: revista@sochipe.cl

Secretaria Ejecutiva:
Vania Huerta Freire

<input type="checkbox"/>	Valor Anual de suscripción nacional	:	\$	79.000
	Número único año 2013	:	\$	13.500
	Número único año 2012	:	\$	12.800
	Número único otros años	:	\$	9.700
<input type="checkbox"/>	Becados y profesionales de la salud	:	\$	46.500
<input type="checkbox"/>	International subscription rates			
	Air mail Americas	:	US\$	213
	Air mail other regions	:	US\$	263

Venta de publicidad:
Sociedad Chilena de Pediatría

Producción: **EDITORIAL iku**
María Cristina Illanes
2212 6384 - (09) 225 1534
E-mail: mcristina@editorialiku.cl

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Director-Editor

Francisco Cano Sch.
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile Hospital Luis Calvo Mackenna

Sub Director Coeditor

Paul Harris D.
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Editor Emérito

Carlos Toro A.
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Comité Editorial

Luisa Schonhaut B.
Profesor de Pediatría, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo

Aldo Bancalari M.

Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción

Francisca Ugarte P.

Profesora Titular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes

Cristián García B.

Profesor Titular, Departamento de Radiología y Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile

Loreto Podestá L.

Profesora Auxiliar de Pediatría, Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile

Eduardo Hebel F.

Profesor Asociado, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera 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

Editores de Sección

Artículos Originales

Paul Harris D. *Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Casos Clínicos

Luisa Schonhaut B. *Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo.*

Imágenes

Cristián García *Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Asesores Editoriales de Sección

Artículos Originales

Arturo Borzutzky *Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Raúl Bustos *H. Guillermo Grant Benavente*

Pablo Cruces *H. Padre Hurtado. Universidad del Desarrollo.*

Daniel Springmuller *Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Marta Azócar *H. Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile.*

Casos Clínicos

Daniela Kramer H. *H. Luis Calvo Mackenna. Clínica Alemana.*

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

Guillermo Lay-Son R. *Clínica Alemana. Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. H. Padre Hurtado.*

Carmen Gloria Rostion *Universidad de Chile. H. Roberto del Río*

Imágenes

Florencia de Barbieri M. *Pontificia Universidad Católica.*

Aníbal Espinoza G. *Universidad de Chile. H. San Borja-Arriarán.*

Isabel Fuentealba F. *Hospital Luis Calvo Mackenna, Clínica Alemana.*

Ximena Ortega *Clínica Las Condes, Universidad de Chile.*

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

Lizbet Pérez *H. José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile.*

Asesor Editorial de Metodología

Gastón Duffau T. *Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.*

Asesor Editorial de Idioma Inglés

Viviana Jure de la Cerda *1135 Bedford Court Marion, IA 52302, USA.*

Sociedad Chilena de Pediatría

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

Directorio 2013-2014

Presidente

Hernán Sepúlveda Rodríguez

Vicepresidente

Luis González Hernández

Secretario General

Mario Vildoso Fernández

Tesorera

Rossana Faúndez Herrera

Secretaría de Actas y Reglamentos

Teresa Alarcón Orellana

Representante Secretaría de Educación Continua

Luis Felipe González Hernández

Secretaría de Filiales

Orquídea Arredondo Barraza
Jaime Tapia Zapatero

Secretaría de Ramas y Comités

Sofía Aros Aranguiz
Juan José Escobar Raineri

Secretaría de Socios

Carolina Garfias Von
Fürstenberg

Secretaría de Relaciones Institucionales

Jaime Tapia Zapatero

Secretaría de Medios y RR.PP

Humberto Soriano Brücher
Francisco Moraga Mardones

Past President

Francisco Moraga Mardones

Secretaría de Educación Continua

Oscar Herrera González

Presidente Comité de Investigación

Sergio Weisstaub Nuta

Directora Editora, Revista Estetoscopio y Sitio Web

Jimena Maluenda Parraguez

Presidentes de Filiales

Zona Norte:

Arica:
Marcela Solange Amaro L.

Iquique:
Luis López C.

Antofagasta:
Marcelo Pastenes M.

El Loa:
Iván Silva L.

Atacama:
Ricardo Espinoza O.

La Serena:
José Luis Zúñiga A.

Valparaíso:
Jorge Duarte M.

Aconcagua:
Benjamin Zuleta Q.

Zona Sur:

O'Higgins-Colchagua:
Carlos Willatt N.

Maule:
Ignacio Díaz B.

Ñuble:
María Aurora Cabello S.

Concepción:
Paula Escobar C.

Bío-Bío:
Fernando Araya U.

Araucanía:
Paulina Venegas N.

Los Lagos:
Marcela González P.

Aysén:
Carmen Lucero L.

Punta Arenas:
Gustavo Pizarro T.

Presidentes de Ramas

Adolescencia
María Verónica Gaete P.

Anatomía Patológica
Samuel Benveniste D.

Atención Primaria
Inés Guerrero M.

Cardiología Infantil
Fernando Herrera L.

Endocrinología y Diabetes
Vivian Gallardo T.

Gastroenterología
Germán Errázuriz F.

Genética

Guillermo Lay Son R.

Ginecología

María Rosa Olgúí D.

Hematología-Oncología
Ximena Espinoza S.

Infectología

Juanita Zamorano R.

Nefrología

Lily Quiroz Z.

Neonatología

Jorge Torres T.

Neurología

Fernando Novoa S.

Nutrición

Tito Pizarro Q.

Oftalmología

Francisco Conte S.

Pediatría Ambulatoria
René Soto W.

Pediatría Hospitalaria
Gonzalo Menchaca O.

Cuidados Intensivos
Carlos Acuña A.

Salud Mental

Nereyda Concha C.

Presidentes de Comités

Becados
Inti Estella Barbajelata G.

Ética
Inés Araneda A.

Lactancia Materna
María Inés Brugal S.

Medicina del Deporte
Francisco Verdugo M.

Medio Ambiente
Enrique Paris M.

Medios y Salud Infantojuvenil
Valeria Rojas O.

NANEAS
Macarena Lizama C.

Parasitología
Isabel Noemi H.

SIDA
Elba Wu H.

Emergencias Pediátricas
Ida Concha M.

Pediatría Social
Luis Felipe González F.

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 84, N° 4 Julio - Agosto 2013

Volume 84, N° 4, July - August 2013

EDITORIAL

EUNACOM: un esfuerzo señero de las Facultades de Medicina Chilenas.

EUNACOM: a remarkable effort of the Chilean Medicine Faculties.

Luis Ibáñez A. 365

ACTUALIDAD / CLINICAL OVERVIEW

Oxigenación con membrana extracorpórea neonatal-pediátrica.

Neonatal and Pediatric extracorporeal membrane oxygenation.

Javier Kattan S., Álvaro González M., Andrés Castillo M. 367

ARTÍCULOS ORIGINALES / RESEARCH REPORT

Estudio prospectivo y randomizado de suplementación de hierro temprana versus tardía en niños con peso al nacer menor de 1.301 g.

Prospective randomized study of early versus late enteral iron supplementation in children who weighed < 1,301 grams at birth.

Diego Sacaquirín W., Hugo Salvo F., Ricardo Salinas G. 379

Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa.

Evaluation and characterization of hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase.

Paula Palma R., Isabel Folatre B., Mónica Kyonen L., Gustavo Cea S., Mania Yilorm B., Pilar Martínez D. 387

Accidente vascular encefálico. Presentación clínica y factores de riesgo.

Clinical presentation and risk factors of cerebrovascular accident.

Marta Hernández Ch., Catalina Samsó Z., Raúl Escobar H., Tomás Mesa L...... 396

Defectos de la pared abdominal. Estudio comparativo entre onfalocele y gastrosquisis.

Abdominal wall defects. A Comparative investigation between omphalocele and gastroschisis.

Julio Nazer H., Lucía Cifuentes O., Alfredo Aguila R. 403

Correlación entre la fiebre y la frecuencia respiratoria en menores de 5 años.

Correlation between fever and respiratory rate in children under 5 years of age.

Carolina Gómez L. de M., Iván D. Florez, Olga Morales M., Marcela Bermúdez C., Jeison Aguilar H., Lina López V. 409

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Avances en la cirugía de tumores del páncreas exocrino en niños.

Advances in the surgical management of pancreatic exocrine tumors in children.

Juan Carlos Pattillo S., Nicolás Jarufe C. 417

<hr/>	
Síndrome de Moebius, comunicación interventricular asociado a exposición prenatal a misoprostol. Moebius syndrome, ventricular septal defect due to prenatal exposure to misoprostol. <i>Harry Pachajoa L., Carolina Isaza de L.</i>	425
Enterocolitis necrotizante fulminante en un bebé colodión. Caso clínico. Fulminant necrotizing enterocolitis in a collodion baby. A case report. <i>Yolanda Martínez-Criado, Ana Millán L., Antonio Pavón D., Juan Carlos De Agustín A.</i>	429
IMÁGENES CLÍNICAS / CLINICAL IMAGES	
Caso clínico radiológico. Radiological case report. <i>Anibal Espinoza G., Daniela Pivcevic C.</i>	434
ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE	
Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. Relationship between atopic dermatitis and food allergy. <i>Rosario Rojas A., Arnoldo Quezada L.</i>	438
CONO SUR / SOUTH CONE OF AMERICA	
Clampeo tardío de cordón umbilical: saturación de oxígeno en recién nacidos. Delayed umbilical cord clamp. Oxygen saturation in newborn. <i>Marianela Sinavszki, Nadia Sosa, Fernando Silvera, José Luis Díaz Rossello.</i>	451
CRÓNICAS / CHRONICLES	
• Lectura clínica de una sentencia judicial: algunas precisiones sobre el análisis de la profesora Couceiro.	453
• Respuesta a Carta al Editor "Lectura clínica de una sentencia judicial".	455
• Alimentación infantil y publicidad.	457
• Guías de práctica clínica en pediatría.	458

Artículos de avance en línea
 Rev Chil Pediatr 2013; 84 (5)
www.sochipe.cl/avances/avance.pdf





nestle-pediatria.cl
SE RENUEVA, ¡VISÍTENOS!

Nos hemos **renovado** para entregarle
la mejor información nutricional.

✓ FÁCIL ACCESO A CONTENIDOS

Acceda de manera más rápida y fácil a toda
la información que necesite sobre nutrición
y desarrollo en pediatría.

✓ NUEVO DISEÑO

Su nueva estructura y limpio diseño, mejora
la experiencia de navegación a la hora
de encontrar temas específicos.



Nestlé
NutritionInstitute

creocere
PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN PEDIÁTRICA
NEOLABORATORIO - SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA



INSCRÍBASE O ACTUALICE sus datos
en **nestle-pediatria.cl**



Good Food, Good Life



Menactra®

Vacuna Antimeningocócica
Polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135
Conjugada con Toxoide Diftérico

SANOFI PASTEUR 

**La nueva
protección**

para ellos
a partir de
los 9 meses²

**La Enfermedad
Meningocócica
Invasiva (EMI)**

puede tomar la vida
de un niño en menos
de 24 horas¹



SCLMNT121001

1. Thompson MJ, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006;367:397-403.
2. Sanofi Pasteur. Menactra®. Información Para Prescribir.

FICHA TÉCNICA

Menactra®

Vacuna Antimeningocócica Polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 Conjugada con Toxoide Diftérico

PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR. INDICACIONES Y USO. Menactra®, la vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico está indicada para la inmunización activa para la prevención de enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. Menactra está indicada para ser usada en personas de 9 meses a 55 años de edad. **DOSESIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.** La vacuna Menactra debe administrarse como una inyección única de 0,5 ml por vía intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o del muslo anterolateral, según la edad y la masa muscular del individuo. En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con una separación de al menos tres meses. Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una dosis única. No administre este producto por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica. **Advertencias:** Antes de administrar la vacuna, asegurese de que el paciente no sea alérgico a los componentes de la vacuna Menactra. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la integridad del recipiente, la presencia de partículas y la declaración antes de la administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. **CONTRAINDICACIONES. Hipersensibilidad:** Reacción alérgica grave (p.ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de una vacuna antimeningocócica que contiene la proteína CRM197, toxoide diftérico o polisacáridos capsulares, o a cualquier componente de la vacuna Menactra (consulte DESCRIPCIÓN). **Síndrome de Guillain-Barré:** Tener antecedentes conocidos del síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una contraindicación para la administración de la vacuna **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.** **Enfermedad aguda o febril:** UICP post-vacunación: la vacunación en caso de padecer una enfermedad aguda o febril. No obstante, una enfermedad leve con o sin fiebre, como una infección leve de las vías respiratorias superiores, generalmente no es motivo para postergar la vacunación. **Embarazo.** Consulte la sección **Embarazo. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.** Síndrome de Guillain-Barré. Se informó la presencia del SGB en una relación temporal luego de la administración de la vacuna Menactra (consulte Reportes Post-Comercialización). Una evaluación temprana de los eventos adversos posteriores a la comercialización sugirió una posibilidad de que se produzca un mayor riesgo de padecer el SGB luego de la vacunación con Menactra. Sin embargo, en un estudio reciente de control de casos controlados de cohorte retrospectivo multicéntrico, en el que participaron más de 12 millones de adultos de los cuales 1,4 millones recibieron la vacuna Menactra, no se describió ninguna evidencia de un mayor riesgo de padecer el SGB en relación con el uso de la vacuna Menactra. No obstante, las personas con un diagnóstico previo de SGB no deben recibir la vacuna Menactra (consulte **CONTRAINDICACIONES**). **Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna.** Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. Los signos y síntomas adversos que se listan para controlar las reacciones alérgicas graves antes de la vacunación deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda. Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. No se ha evaluado la vacuna Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular. Alteración de la inmunocompetencia. Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una menor respuesta inmunológica a la vacuna Menactra. Limitaciones de la eficacia de la vacuna Menactra: la vacuna que la vacuna Menactra no protege a todos los receptores contra los serogrupos de la vacuna. La vacuna Menactra no está indicada para la prevención de la meningitis causada por otros microorganismos o para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por el serogrupo B de *N. meningitidis*. **REACCIONES ADVERSAS.** Reacciones adversas del estudio clínico. Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían en gran medida, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otras vacunas. Los datos de los estudios clínicos de la vacuna Menactra en niños de 9 meses de edad. Se evaluó la seguridad de la vacuna Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron la vacuna Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otro tipo (Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live (vacuna cuádruple viruela sarampión-rubéola-poliotitis-varicela) (MMRV) o Measles, Mumps, and Rubella (vacuna triple viruela sarampión-parotiditis-sarampión) (MMR) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V) (vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM197) diftérica (D), tétanos (T), tos ferina (P) y hepatitis A (HepA) (MMRV o MMR + V, PCV7, HepA) a los 12 meses de edad (consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes**). El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de la vacuna MMRV, a los 12 meses de edad. El estudio de seguridad primario fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron la vacuna Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7 y HepA. Un grupo de control de 252 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7 y HepA. De 1.776 niños, el 78% de los participantes (vacuna Menactra, N=1.056; grupo de control N=720) se incluyeron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileño. MMRV: grupo de control, N=200). Personas de 2 a 55 años de edad. Se evaluó la seguridad de la vacuna Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron la vacuna Menactra y 5.266 participantes que recibieron la vacuna Menactra –A/C/Y/W-135. Los tres estudios de seguridad primarios fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (vacuna Menactra, N=1.713; vacuna Menactra –A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (vacuna Menactra, N=2.270; vacuna Menactra –A/C/Y/W-135, N=2.060) y de 18 a 55 años de edad (vacuna Menactra, N=2.899; vacuna Menactra –A/C/Y/W-135, N=2.656), respectivamente. Eventos adversos serios en todos los estudios de seguridad. Se informaron eventos adversos serios (EAS) durante un período de seis meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAS ocurrieron con un índice del 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de la vacuna Menactra) a los 12 meses de edad, los EAS ocurrieron con un índice del 1,6% al 3,6%, según la cantidad y el tipo de vacunas recibidas. En niños que recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAS ocurrieron con un índice del 0,7% luego de la vacunación con Menactra y con un índice del 0,7% luego de la vacuna Menactra –A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de edad, los EAS ocurrieron con un índice del 1,0% luego de la vacuna Menactra y con un índice del 1,3% luego de la vacuna Menactra –A/C/Y/W-135. Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios. Las reacciones adversas solicitadas generales y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la vacunación en niños de 9 meses a 12 meses de edad fueron irritabilidad y dolor con la palpación en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas solicitadas más frecuentes en los niños de 9 meses de edad fueron dolor con la palpación en el lugar de la inyección, irritabilidad, diarrea, somnolencia y anorexia. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de edad, las reacciones que se reportaron con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y fatiga. A excepción del enrojecimiento en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de la administración de la vacuna Menactra que de la vacuna Menactra –A/C/Y/W-135. Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes. Reacciones solicitadas generales y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con otras vacunas/pediatricas. En un estudio de seguridad primario, se incluyeron 1.378 niños de EE. UU. que recibieron la vacuna Menactra y las vacunas concomitantes de otro tipo de la vacuna Menactra o las vacunas concomitantes habitualmente (MMRV, PCV7 y HepA) a los 12 meses de edad (N=961). Otro grupo de niños recibió dos o más vacunas administradas (vacunas MMRV, PCV7 y HepA) (grupo de control, N=321) a los 12 meses de edad. Los participantes que recibieron la vacuna Menactra y las vacunas concomitantes a los 12 meses de edad antes mencionadas informaron dolor con la palpación, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de la vacuna Menactra y en los lugares de las inyecciones de vacunas concomitantes con frecuencias similares. El dolor con la palpación fue la reacción más frecuente en el lugar de la inyección de la vacuna Menactra y en los lugares de las inyecciones de vacunas concomitantes. La irritabilidad fue la reacción general más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron la vacuna Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control. (Consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes**). Reacciones solicitadas generales y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoides tétánico y diftérico adsorbidos (D). El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% frente a 53%). El índice global de eventos adversos generales fue superior cuando se administraron las vacunas Menactra + Td de manera concomitante que cuando se administró la vacuna Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (vacuna Menactra + Td, 36%; Td + placebo, 34%; vacuna Menactra sola, 22%) y fatiga (vacuna Menactra + Td, 32%; Td + placebo, 29%; vacuna Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en $\approx 0,5\%$ de todos los grupos. Reacciones solicitadas generales y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitifoidea de polisacárido y. Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a vacuna Menactra + placebo, 74%). La mayoría de las reacciones se informaron dentro de los 7 días después de la vacunación en el lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, la reacción general más frecuente fue cefalea (vacuna Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; vacuna Menactra sola, 33%) y fatiga (vacuna Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; vacuna Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ningún grupo. Reportes Post-Comercialización. Además de los reportes en los estudios clínicos, a continuación se mencionan los reportes voluntarios de eventos adversos: niveles no cuantificables de anticuerpos después de la introducción de la vacuna Menactra en el mercado. Debido a que los datos de seguridad fueron informados de manera voluntaria por parte de una población de un tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular la frecuencia de un modo fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna Menactra. Trastornos en el sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia/reacción anafiláctica, sibilancias, dificultad para respirar, hinchazón de las vías respiratorias superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión. Trastornos en el sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré, parésia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, encamplamiento de la lengua, migraña, migraña transversa. Trastornos del sistema musculoesquelético: artralgia. **REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.** Reacciones concomitantes con otras vacunas. La vacuna Menactra se administró de manera concomitante con la vacuna Typim Vi® (vacuna antitifoidea de polisacárido y) (antitifoidea) y la vacuna de toxoides tétánico y diftérico adsorbidos, para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños menores de 2 años de edad, la vacuna Menactra se administró de manera conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacuna PCV7, MMR, V, MMRV, HepA o Hib (consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS Y REACCIONES ADVERSAS**). Luego de la administración conjunta de la vacuna Menactra y la PCV7, disminuyeron las respuestas de los anticuerpos a algunos serotipos en la PCV7. Dado que los datos de los índices de respuesta de los anticuerpos mediante una evaluación con el método ELISA o OPA, es poco probable que se produzca algún impacto en la eficacia clínica de cualquiera de estas vacunas cuando se administran de manera concomitante (consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes**). No mezcle la vacuna Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando se administra la vacuna Menactra de manera concomitante con otras vacunas inyectables, las vacunas deben administrarse con jeringas diferentes y deben aplicarse en lugares separados. Los tratamientos inmunopresores, incluidos los corticosteroides, los agentes alquilantes, los medicamentos inmunosupresores, los corticosteroides (utilizados en dosis mayores a las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunológica a las vacunas. **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.** Embarazo. Los estudios sobre la reproducción animal no han demostrado un riesgo con respecto a los efectos en el embarazo y el desarrollo del embrión o el feto, en el parto y en el desarrollo posnatal. Sin embargo, debido a que no hay ningún dato sobre el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas, la vacuna Menactra debe administrarse a una mujer embarazada únicamente si es claramente necesario, como por ejemplo, durante un brote o antes

de un viaje necesario a un área endémica, y solamente luego de una evaluación de los riesgos y beneficios, en la que participen el profesional de atención médica y la paciente. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica, el embarazo no debe impedir la vacunación cuando el riesgo está claramente identificado. **Madres lactantes.** Se desconoce si la vacuna Menactra se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan por la leche materna, debe tenerse cuidado cuando se administre la vacuna Menactra a una mujer lactando. **Use pediátrico.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la vacuna Menactra en lactantes menores de 9 meses de edad. **Use geriátrico.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la vacuna Menactra en adultos mayores de 55 años de edad. **DESCRIPCIÓN.** Menactra es una vacuna estéril, para la administración por vía intramuscular, que contiene antígenos de polisacáridos capsulares del serogrupo A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis* conjugados de manera individual con la proteína del toxoide diftérico. Las cepas A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis* se cultivan en agar Mueller Hinton y en medios Wauters Scherp. Los polisacáridos se extraen de las células de *N. meningitidis* y se purifican mediante centrifugación, precipitación con detergente, precipitación con alcohol, extracción con disolventes y diafiltración. A fin de preparar los polisacáridos para su conjugación, se los despolimeriza, derivatiza y purifica mediante diafiltración. Los cultivos de *Corynebacterium diphteriae* crecen en un medio Mueller y Miller modificado y se desintoxican con formaldehído. La proteína del toxoide diftérico se purifica mediante diafiltración y fraccionamiento con sulfato de amonio. Los polisacáridos derivatizados se unen de forma covalente con el toxoide diftérico y se purifican mediante diafiltración en serie. Los cuatro componentes meningocócicos se presentan como glucocáucosos individuales específicos del serogrupo, componen la vacuna formulada final. Durante la elaboración, no se agrega ningún conservante o adjuvante. Cada dosis de 0,5 ml puede contener cantidades residuales de formaldehído de menos de 2,66 mcg (0,000532%), por cálculo. La potencia de la vacuna Menactra se determina al cuantificar la cantidad de cada antígeno polisacárido que se conjugó con la proteína del toxoide diftérico y la cantidad de polisacárido no conjugado presente. La vacuna Menactra se elabora en forma de líquido estéril, de aspecto transparente a levemente turbio. Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna se formula en solución isotónica de cloruro de sodio amortiguada con fosfato de sodio que contiene 4 mcg de polisacáridos A, C, Y y W-135 meningocócicos conjugados con aproximadamente 48 mcg de proteína portadora de toxoide diftérico. Ningún componente del frasco ampolla contiene látex. **FARMACOLÓGICA CLÍNICA.** Mecanismo de acción. La presencia de anticuerpos meningocócicos anticapsulares bactericidas se ha asociado con la protección frente a la enfermedad meningocócica invasiva. La vacuna Menactra induce la producción de anticuerpos bactericidas específicos de los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W-135. **TOXICOLÓGICA NO CLÍNICA.** Carcinogénica, mutagénica, deterioro de la fertilidad. La vacuna Menactra no ha sido evaluada para determinar su potencial carcinogénico o mutagénico, o para determinar el deterioro de la fertilidad. **ESTUDIOS CLÍNICOS.** Eficacia. El ensayo bactericida del suero (Serum Bactericidal Assay, SBA) utilizado para evaluar el suero contenía una fuente exógena de complemento que era humano (SBA-H) o de cría de conejo (SBA-BR). La respuesta a la vacuna Menactra administrada a niños de 9 meses a 10 años de edad se evaluó según la proporción de sujetos con un valor de anticuerpo SBA-H de 1:8 o mayor, para cada serogrupo. En personas de 11 a 55 años de edad, la respuesta a la vacuna Menactra se evaluó según la proporción de sujetos con un aumento de cuatro veces o mayor de anticuerpo bactericida de referencia para cada serogrupo, según el método SBA-BR. Para personas de 2 a 55 años de edad, la eficacia de la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), con la vacuna MMRV (N=302), o con la PCV7 (N=422). Para los niños que recibieron la vacuna Menactra, se obtuvieron los datos de inmunogenicidad de la vacuna en la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune –A/C/Y/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA). Inmunogenicidad. Niños de 9 a 23 meses de edad. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna

NUTRICIA

Una nutrición adecuada es fundamental para el desarrollo cognitivo. ⁽¹⁾

NUTRICIA

Vital

infantil

3



NUEVA FORMULA

- Ácidos grasos relevantes para el desarrollo cognitivo: DHA y ARA.
- Fortificada con hierro, calcio y vitamina C.

Referencias:

1. Nota descriptiva de la OMS N° 332 sobre desarrollo infantil. Agosto 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs332/es/index.html>

Nota Importante: La lactancia materna es la mejor forma de alimentación para el lactante. La introducción parcial de la alimentación con biberón puede conducir al abandono de la lactancia natural y la posibilidad de revertir esta decisión es limitada; de ahí que la alimentación en base a fórmulas lácteas debe llevarse a cabo sólo ante la dificultad real de suministrar al lactante leche materna. El uso de sucedáneos de la leche materna en forma inadecuada y/o innecesaria repercute en el estado de salud del lactante y afecta los aspectos sociales y económicos de la alimentación. Mantener la práctica de la lactancia natural como medio de mejorar la salud y la nutrición de lactantes y niños de corta edad es preocupación prioritaria de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) y del Fondo de Las Naciones Unidas para la infancia (U.N.I.C.E.F.). El Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna (OMS-1981) tiene como objetivo contribuir a proporcionar a los lactantes una nutrición segura y suficiente, protegiendo y promoviendo la lactancia natural y asegurando el uso correcto de los sucedáneos de la leche materna, cuando éstos son necesarios. INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES.



UNA EMPRESA DEL GRUPO DANONE

Beneficios del probiótico Lactobacillus Johnsonii La1

Esta cepa probiótica, al ser ingerida diariamente, aporta una serie de beneficios al organismo, que la transforman en una gran aliada de la alimentación saludable. Entre sus beneficios destaca su capacidad para contribuir a mantener el equilibrio de la microflora intestinal y fortalecer las defensas naturales del tubo digestivo de los seres humanos.

¿Cómo actúa el probiótico La1 en el organismo?

Para que una bacteria sea considerada probiótica, se espera que satisfaga los siguientes criterios:

- No debe ser patógena.
- Debe mantenerse viva y activa durante su tránsito a través del sistema digestivo.
- Debe tener buena capacidad de adherencia al epitelio intestinal.
- Debe existir naturalmente en la flora intestinal humana.

Tomando en cuenta todos los puntos antes descritos, se puede establecer que Lactobacillus Johnsonii La1 es un probiótico que, al ser consumido, desencadena una serie de efectos que contribuyen a mantener el equilibrio de la flora intestinal y representan un concepto novedoso en la alimentación sana.

La mucosa intestinal es considerada el órgano inmunológico más grande del organismo humano. Por lo mismo, hoy existe un creciente interés por conocer los mecanismos que establecen y regulan el intercambio de información entre los enterocitos y los microorganismos patógenos o no patógenos presentes en el lumen intestinal.

En un estudio realizado por investigadores del INTA se evaluó cómo el consumo de un producto con La1 puede afectar la flora intestinal humana. Para esto se le administró a un grupo de voluntarios sanos por tres semanas un producto lácteo fermentado que contenía Lactobacillus Johnsonii La1. Parte de las bacterias ingeridas llegaron al intestino delgado terminal y pasaron vivas a las deposiciones. Por lo tanto, la cepa La1 demostró buena resistencia a la acidez gástrica y a las sales biliares.

El estudio antes citado mostró también que la ingesta de La1 aumenta las poblaciones de Bifidobacterium y Lactobacillus, que son consideradas como bacterias beneficiosas, mientras disminuye los niveles de Fusobacterium, una especie potencialmente patógena. Este efecto se debe probablemente a la capacidad excepcional de La1 de sobrevivir durante su tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal.

Paralelamente con el término de la administración de La1, las poblaciones afectadas por su consumo generalmente tienden a volver a sus niveles basales.

El estudio del INTA señala que Lactobacillus Johnsonii La1 no coloniza permanentemente el tracto gastrointestinal, por lo cual es necesaria la ingesta regular, continuada, del probiótico para conseguir mantener sus efectos funcionales y asegurar así su capacidad de interacción con la microbiota intestinal.

Estas observaciones demuestran que Lactobacillus Johnsonii La1 sobrevive el paso a través del estómago, demuestra alta adherencia a las células intestinales y como resultado, bloquea a su vez la adherencia in vitro de bacterias potencialmente patógenas y estimula mecanismos importantes que forman parte de las defensas naturales del organismo.

¿Cuáles son los beneficios del Lactobacillus Johnsonii?

El consumo regular de este probiótico, puede:

- Contribuir a la calidad de la respuesta inmune local y sistemática.
- Ejercer efectos protectores sobre la mucosa gástrica.
- Actuar como barrera física frente a ciertas bacterias patógenas.
- Ayudar a la disminución de permeabilidad de la barrera intestinal.
- Generar actividades antibacterianas contra varios patógenos gastrointestinales.
- Modular la homeostasis de la microbiota intestinal, pudiendo contribuir al sistema inmune.
- Contribuir a mejorar la calidad de la microbiota residente.

Todos los beneficios de la cepa probiótica La1 la han llevado a ser **seleccionada por el Nestlé Research Centre (NRC de Lausanne, Suiza) para ser incluida en la línea CHAMYTO**. De esta forma, se pretende que con su consumo diario a través de esta bebida láctea, contribuya a fortalecer el funcionamiento del sistema inmunológico.

¿Cómo se incorpora el probiótico La1 en CHAMYTO?

Se está aceptando cada vez más que la

microflora intestinal puede desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la salud y el bienestar. Un objetivo importante de la investigación innovadora que se lleva a cabo en el Centro de Investigación de Nestlé, tiene por finalidad entender de qué manera los componentes de la microflora y las bacterias del intestino junto con aquellas presentes en los productos fermentados, pueden mantener el equilibrio en la flora intestinal y la homeostasis inmunológica, y mejorar así la protección contra las infecciones.

Los estudios realizados demuestran que la cepa Lactobacillus Johnsonii La1 es única y que ha sido seleccionada científicamente por sus propiedades probióticas; además, puede ser usada en la producción de productos lácteos fermentados.

CHAMYTO de Nestlé, es una bebida láctea que contiene Lactobacillus Johnsonii La1. Como parte de una alimentación saludable y equilibrada, CHAMYTO contribuye a mantener el equilibrio natural de la flora intestinal, por lo que es un excelente aliado para una alimentación saludable de niños y adultos. Por esta razón, se sugiere incorporar su consumo como hábito diario, por ejemplo como complemento al desayuno.



Lactobacillus Johnsonii

Lactobacillus Johnsonii, al ser ingerido diariamente, mejora el equilibrio de la flora intestinal y contribuye a fortalecer las defensas naturales de los seres humanos.



EUNACOM: un esfuerzo señero de las Facultades de Medicina Chilenas

LUIS IBÁÑEZ A.¹

1. Presidente de ASOFAMECH. Decano Facultad de Medicina, Universidad Católica



Las Facultades de Medicina de Chile han tenido una constante preocupación por la calidad de lo que enseñan. Así, fueron pioneras en el desarrollo de la acreditación universitaria y las primeras en establecer un examen que midiera los conocimientos de los egresados: el Examen Médico Nacional, que se tomó por primera vez en 2003.

El objetivo para el cual fue creado este examen era obtener una cierta homologación de las dispares calificaciones que los egresados obtenían, dependiendo de la Escuela de Medicina de la cual egresarán, de esta forma sería más justo al momento de asignar becas y concursos. El examen era voluntario y poco a poco se fue prestigiando entre los estudiantes. En su construcción participaban especialistas de las distintas facultades para generar los contenidos de las preguntas y expertos en educación que evaluaban la construcción de las mismas. Todo marchó bien, el prestigio del examen creció y lo transformó en un ejemplo para otras profesiones.

En 2009, y por Ley de la República, el examen pasó a llamarse Examen Único Nacional de Conocimientos en Medicina (EUNACOM), y se hizo obligatorio para quienes desearan trabajar en cargos estatales, de salud municipal, otorgar prestaciones a beneficiarios de FONASA o postular a programas de especialización médica. Las Facultades de Medicina nunca solicitaron que el examen se hiciera obligatorio ni buscaron

el concepto de aprobación/reprobación, que fue introducido en dicha ley. Tampoco transformar el examen en habilitante para profesionales extranjeros, lo que obligó a agregar una sección práctica que garantizara el dominio de competencias básicas de profesionales cuyo proceso de formación era muy heterogéneo.

Entre otros vacíos, la ley no consideró recursos económicos para solventar el examen, ni definió delitos para eventuales actuaciones deshonestas en la elaboración del examen.

Al convertirse el examen en un requisito para buena parte de los empleos médicos, aumentó la presión sobre el instrumento, alejándolo de los objetivos para los que fue creado. Aunque ASOFAMECH publicó los resultados por escuela como un elemento básico de transparencia, los medios le dieron fuerte énfasis a este aspecto, identificando en la opinión pública la calidad de las Escuelas con el resultado obtenido en el examen, lo que generó molestia en las facultades.

A pesar de estas dificultades, todo funcionó bien hasta la versión de 2012, en la cual se denunció la filtración de varias preguntas, producto de la conducta deshonesto de algunos profesores, que memorizaron algunos temas y preguntas y los entregaron a ciertos estudiantes. Todo este triste episodio provocó alarma pública y llevó a cuestionar todo el brillante desarrollo del examen. Paradojalmente, más que criticar la deshonestidad de quienes filtra-

Recibido el 22 de agosto de 2013, aceptado para publicación el 23 de agosto de 2013.

Correspondencia a:
Luis Ibáñez Anrique
E-mail: libanez@med.puc.cl

ron contenidos, el cuestionamiento se centró sobre el examen mismo.

La ASOFAMECH apoya firmemente la existencia de un examen médico nacional, pues es consciente de su responsabilidad social principal, la calidad de la formación médica. Con el fin de establecer las correcciones que permitieran mantener el examen conformó un grupo de trabajo integrado por los estudiantes, el Ministerio de Salud, el Colegio Médico y la misma ASOFAMECH. Este grupo ha pro-

puesto el traspaso del examen a una agencia independiente con financiamiento público y, a la luz de la investigación de los hechos, ha definido los cambios necesarios para evitar nuevas filtraciones.

Son las conclusiones de esta comisión las que esperamos compartir con el Estado, para generar esta renovada fase de EUNACOM, un orgullo para las Facultades de Medicina y uno de sus mayores aportes para garantizar la calidad de la Educación Superior Chilena.

Oxigenación con membrana extracorpórea neonatal-pediátrica

JAVIER KATTAN S., M.D.¹, ÁLVARO GONZÁLEZ M., M.D.¹, ANDRÉS CASTILLO M., M.D.²

1. Pediatra Neonatólogo, Sección de Neonatología, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Pediatra Intensivista, Unidad Paciente Crítico Pediátrico, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Neonatal and Pediatric extracorporeal membrane oxygenation

In 1973 and 1975 the Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) therapy was first successfully used in neonatal patients with cardiac and respiratory failure who were unresponsive to maximal therapy. ECMO allows the heart and/or lungs time to rest and heal, providing opportunity for recovery. ECMO is used in neonatal-pediatric areas as rescue therapy in over 1,200 patients with respiratory failure and about 750 patients with heart diseases every year, according to reports from the "Extracorporeal Life Support Organization" (ELSO). The best survival results in short and long term are achieved in patients with isolated respiratory diseases, becoming a standard therapy in high complexity referral centers. The first Chilean neonatal/pediatric ECMO program was started in the Catholic University Hospital in 2003, becoming the first program associated with ELSO in Latin America. In recent years, new neonatal-pediatric ECMO programs have been created in high complexity centers in several Latin American countries such as Argentina, Colombia, Brazil, Mexico and Chile, which are now giving form to the ELSO Latin American Chapter. We hope that these new ECMO referral centers, associated to a better network management, positively impact the survival of infants and children with respiratory or cardiac failure and be available in the future to a greater number of patients in our region. (**Key words:** Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO, cardiopulmonary failure, pulmonary hypertension, ELSO).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 367-378

RESUMEN

En los años 1973 y 1975 se utilizó por primera vez en forma exitosa la terapia de oxigenación con Membrana Extracorpórea (ECMO) para pacientes neonatales con falla cardíaca y respiratoria que no respondían a la terapia máxima. La ECMO da "tiempo" para el descanso pulmonar y/o cardíaco, y así da oportunidad a la recu-

Recibido el 17 de junio de 2013, aceptado para publicación el 17 de julio de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Javier Kattan S., M.D
E-mail: kattan@med.puc.cl

peración. ECMO es utilizada en el área neonatal-pediátrica como terapia de rescate en más de 1.200 pacientes con falla respiratoria y en cerca de 750 con patologías cardíacas al año, según reportes de la "Extracorporeal Life Support Organization" (ELSO). Los mejores resultados en sobrevida a corto y largo plazo se logran en pacientes con patologías respiratorias aisladas, constituyendo hoy una terapia estándar en centros de referencia de alta complejidad. El primer Programa ECMO neonatal-pediátrico en Chile fue iniciado en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile en el año 2003, convirtiéndose en el primer programa asociado a la ELSO en Latinoamérica. En los últimos años se han formado nuevos programas ECMO neonatales-pediátricos en centros de alta complejidad en varios países de Latinoamérica como Argentina, Colombia, Brasil, México y Chile, los cuales están fundando actualmente el Capítulo ELSO Latinoamericano. Esperamos que estos nuevos centros de referencia para ECMO, asociados a un mejor manejo en red, impacten positivamente la sobrevida de recién nacidos y niños con insuficiencia respiratoria o cardíaca y que pueda estar disponible para un mayor número de pacientes de nuestra región en un futuro cercano.

(Palabras clave: Oxigenación con membrana extracorpórea, ECMO, falla cardiopulmonar, hipertensión pulmonar, ELSO).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 367-378

Introducción

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o "*extracorporeal life support*" (ECLS) es una terapia que utiliza un "*bypass*" cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardíaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas (figura 1). Es utilizado en pacientes con falla cardiopulmonar reversible a causa de enfermedades pulmonares, cardíacas u otras. La ECMO da "*tiempo*" para el descanso pulmonar y/o cardíaco, y así da oportunidad a la recuperación. Dado que la terapia ECMO es invasiva, trae riesgos potenciales, por lo que se han diseñado criterios para seleccionar pacientes con una predicción de mortalidad entre un 50% y un 100%. El candidato a ECMO ideal es el que tiene una alta predicción de mortalidad, pero con una injuria pulmonar o cardiovascular potencialmente reversible.

El primer sobreviviente adulto a la terapia ECMO fue tratado el año 1972, por J. Donald Hill, quien utilizó un oxigenador de Bramson en un paciente politraumatizado¹. A finales de los años 70 esta terapia fue abandonada en adultos por sus malos resultados en estudios controlados. Sin embargo, años más tarde la ECMO resurgió en pacientes neonatales y pediátricos gracias al cirujano Robert Bartlet, quien el año 1975 en la Universidad de Michigan, trató al primer paciente neonatal

sobreviviente a esta terapia, una recién nacida (RN) latina abandonada quien padecía de un síndrome de dificultad respiratoria¹. El uso en RN creció hacia fines de los años 80, con sobrevidas cercanas al 80% en pacientes con una predicción de mortalidad sobre el 60-80%. Debido a la expansión de su uso en pacientes neonatales, el año 1989 se forma una alianza voluntaria entre los centros ECMO activos y se conforma la "*Extracorporeal Life Support Organization*" (ELSO).

Cerca del 80% de los más de 50.000 pacientes tratados con ECMO y reportados a la ELSO son RN o niños, siendo el grupo de RN de causa respiratoria aproximadamente la mitad del total de pacientes reportados² (figura 2).

En las últimas décadas, en parte por los progresos del cuidado intensivo neonatal-pediátrico y la mejoría del cuidado obstétrico-perinatal, la mortalidad neonatal e infantil ha mejorado en muchos países de Latinoamérica, llegando por ejemplo en Chile a cifras de 5,1 y 7,4 por 1.000 nacidos vivos, respectivamente³. Sin embargo, parte importante de esta mortalidad ocurre en RN con patologías cardio-respiratorias como el síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis, hipertensión pulmonar persistente (HPPN) grave, hernia diafragmática congénita y algunas cardiopatías congénitas. De acuerdo a datos nacionales de los Ministerios de Salud Latinoamericanos, muere cerca de 1 RN de cada 1.000

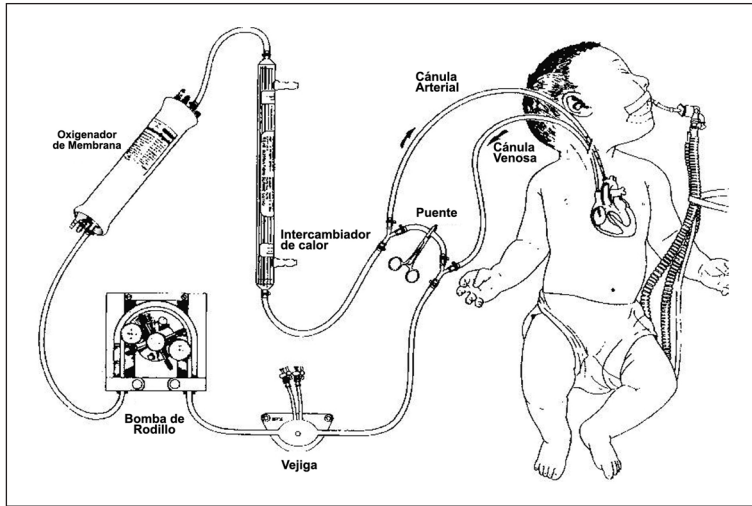


Figura 1. Esquema circuito ECMO venoarterial clásico con bomba de rodillo y oxigenador de membrana de silicona. Sangre venosa es obtenida de la aurícula derecha vía yugular interna derecha, luego bombeada, oxigenada, calentada y devuelta a la aorta vía carótida derecha. Esquema modificado, con autorización, del manual de ECMO del “Children’s National Medical Center, George Washington University, Washington D.C.”.

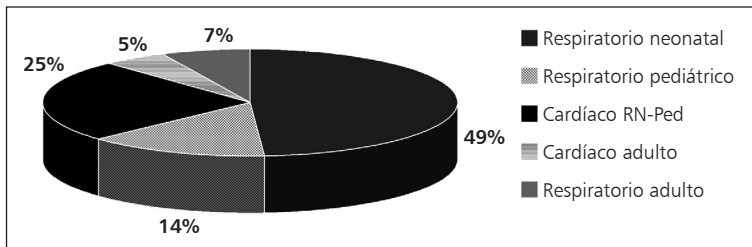


Figura 2. Distribución de pacientes que requieren ECMO según edad y etiología de base (cardíaca o pulmonar).

RN vivos > 2.000 g a causa de insuficiencia respiratoria grave³.

En los años 90 aparecieron nuevas terapias para combatir las patologías cardiorrespiratorias, tales como ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), surfactante, óxido nítrico inhalatorio (iNO)⁴. Con estas terapias, en asociación a centros ECMO, se ha logrado disminuir significativamente la morbimortalidad de estas patologías en los países más desarrollados.

En la última década, la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) es utilizada como terapia de rescate en cerca de 800 RN reportados a la ELSO al año, quienes no respondieron al cuidado intensivo con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y/o óxido nítrico inhalatorio (iNO)^{2,5}. Actualmente en EE.UU., la tasa de uso de ECMO es de aproximadamente 1 por cada 6.000 RN vivos. Esta terapia ha demostrado claramente, en RN con insuficiencia respiratoria grave, una mayor

sobrevida global (75% al alta), mejor calidad de vida a futuro y favorable relación costo-efectividad² (figuras 3 y 4).

En pacientes pediátricos respiratorios, las indicaciones que llevan a ECMO son más diversas y difíciles de definir que en el período neonatal⁶, sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de casos reportados a la ELSO a cerca de 350 niños al año, con una supervivencia global al alta de un 56%^{2,5,6} (figura 5). La falla respiratoria hipóxica aguda es el mecanismo fisiopatológico más frecuente de entrada a ECMO de causa respiratoria⁷. Dentro de este grupo, la neumonía viral es la causa más frecuente y una de las con mejor supervivencia junto con las neumonías aspirativas y el síndrome de distrés respiratorio agudo postraumático² (figura 6). Hoy a menudo ingresan pacientes con inmunosupresión y sospecha de sepsis, quienes frecuentemente tienen falla multiorgánica⁷. Los grupos de pacientes pediátricos con peor pronóstico son aquellos con trasplante de

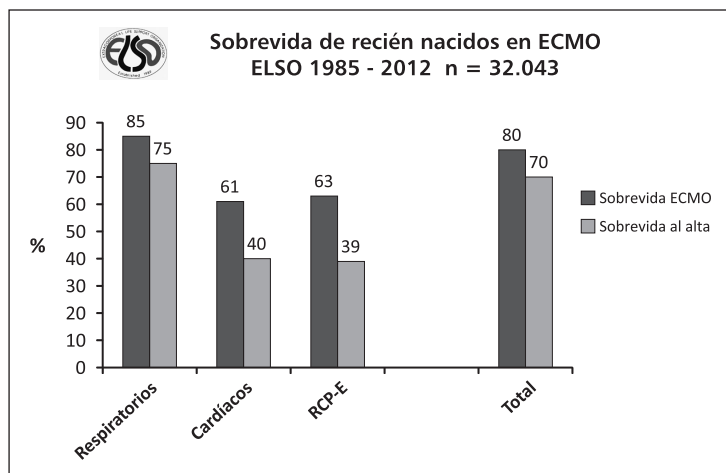


Figura 3. Sobrevida de 32.043 recién nacidos post ECMO reportados a la “Extracorporeal Life Support Organization” (ELSO), agrupados según causa de ingreso a ECMO. (RCP-E: resucitación cardiopulmonar extracorpórea).

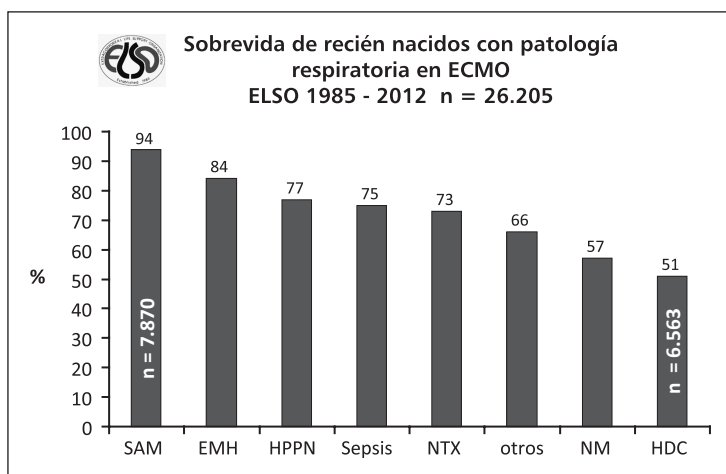


Figura 4. Sobrevida al alta de 26.205 recién nacidos tratados con ECMO, reportados a la ELSO según causa respiratoria. SAM: síndrome aspirativo meconial, EMH: enfermedad de membrana hialina, HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal, NTX: neumotórax, NM: neumonía, HDC: hernia diafragmática congénita.

médula ósea, neumonía por *Bordetella pertussis* e hipertensión pulmonar y quienes ingresan a ECMO con falla multiorgánica, en oposición al buen pronóstico de quienes sólo tienen compromiso pulmonar aislado⁷.

Así como en los años 70 se utilizó ECMO para el manejo de la falla respiratoria e hipertensión pulmonar, también se inició poco más tarde la asistencia cardíaca ventricular, reportándose el año 1973 por Soeter, el primer caso de soporte cardíaco postoperatorio prolongado en un paciente con tetralogía de Fallot¹. Hoy más de la mitad de los pacientes que requieren ECMO cardíaco son pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas complejas² (figura 7). Lideran el grupo que requiere ECMO los

pacientes post cardiectomía por un canal AV completo (20%), anatomía de ventrículo único complejo (17%) y tetralogía de Fallot (14%)⁸. Dentro de las causas principales que llevan a la necesidad de ECMO peri-operatorio cardíaco están la hipoxia (36%), el paro cardíaco (24%) y la falla a la salida de circulación extracorpórea (14%). Por consiguiente, el uso de iNO y VAFO pueden disminuir la necesidad de ECMO al disminuir el grado de hipoxia⁸.

ECMO es superior a los dispositivos de asistencia ventricular en aquellos casos donde la hipoxia, la hipertensión pulmonar o la falla biventricular son los mecanismos fisiopatológicos predominantes⁸.

En los últimos años, la indicación cardíaca

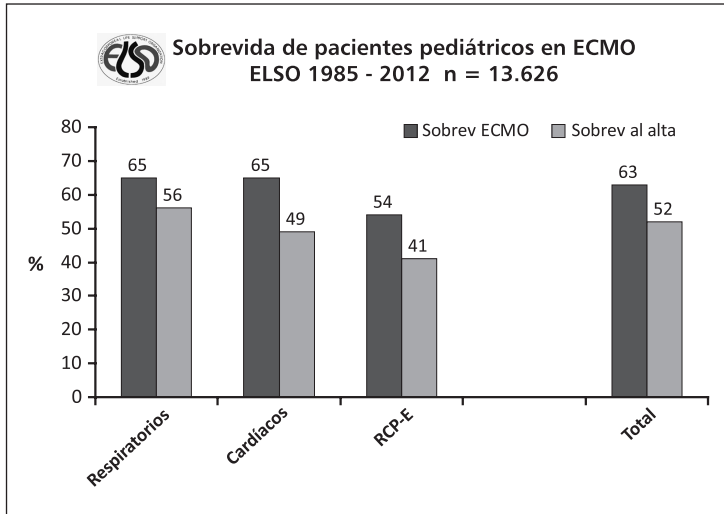


Figura 5. Sobrevida de 13.626 pacientes pediátricos post ECMO reportados a la “Extracorporeal Life Support Organization” (ELSO), agrupados según causa de ingreso a ECMO (RCP-E: resucitación cardiopulmonar extracorpórea).

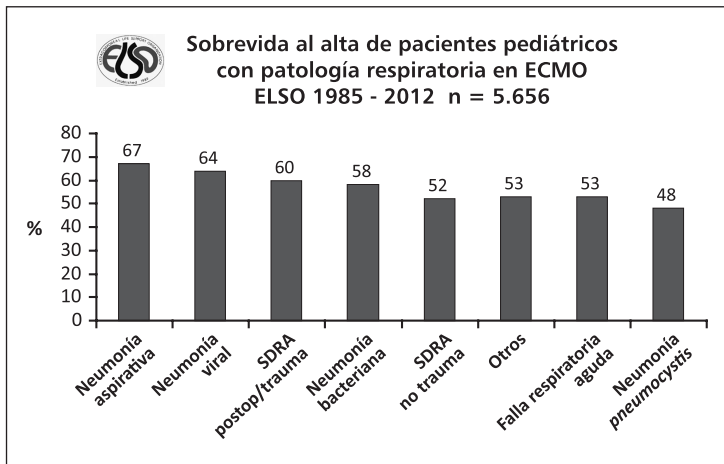


Figura 6. Sobrevida al alta de 5.656 pacientes pediátricos tratados con ECMO, reportados a la ELSO según causa respiratoria. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

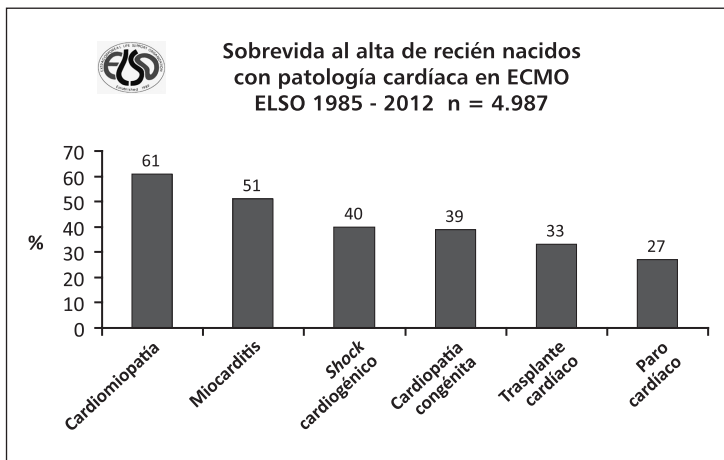


Figura 7. Sobrevida al alta de 4.987 recién nacidos tratados con ECMO, reportados a la ELSO según causa cardíaca.

neonatal-pediátrica ha aumentado sostenidamente a más de 750 casos al año reportados a la ELSO, constituyendo una valiosa terapia de apoyo en los centros de cardiocirugía de alta complejidad².

Fisiología ECMO

Durante el soporte extracorpóreo la sangre es drenada desde el paciente a una bomba externa (de rodillo o centrífuga), la cual impulsa la sangre a través de una membrana de intercambio (oxigenador de silicona o polimetilpentene) para oxigenación y remoción de CO₂ y a un calentador, para luego devolver la sangre a la circulación del paciente (figura 1). Esta terapia requiere de anticoagulación del circuito y del paciente mediante heparina administrada al circuito ECMO, con el fin de evitar la activación de la cascada de coagulación en el sistema. Además, se utilizan varios monitores de presión, flujo, burbujas y temperatura. Es esencial el monitoreo continuo de la coagulación mediante la medición del tiempo activado de la coagulación (ACT) en forma horaria y medición de recuento de plaquetas, TP y fibrinógeno.

Existen básicamente dos formas de ECMO:

a) Venoarterial (VA)

En el cual la sangre es drenada de la aurícula derecha, a través de una cánula inserta en la vena yugular interna derecha, vena femoral o directamente en la aurícula derecha y es retornada a la aorta torácica, a través de una cánula carotídea derecha, femoral o aórtica (figura 1). ECMO VA entrega soporte cardíaco y pulmonar. En pacientes postoperados cardíacos se utilizan frecuentemente cánulas por vía trans-torácica (cánula auricular derecha y aórtica).

b) Venovenoso (VV)

En el cual la sangre es drenada de la aurícula derecha, a través de los orificios posteriores e inferior de una cánula doble lumen insertada en la yugular derecha, y devuelta a la misma aurícula derecha, a través de los orificios anteriores de esta cánula, los que están dirigidos hacia la válvula tricúspide. Una de las limitantes de este método es la recirculación de sangre

ya oxigenada a través de la cánula doble lumen, lo que se ha corregido con nuevos diseños de cánulas VV. También puede realizarse ECMO VV, en niños mayores a través del uso de dos cánulas, tomando sangre desde la vena yugular y devolviéndola a la vena femoral. La ECMO VV requiere de una buena función cardíaca. Esta modalidad ECMO evita la canulación de la arteria carótida o femoral, disminuyendo así complicaciones derivadas de canular o ligar estas arterias y de la entrada de aire al circuito ECMO. Este método ha aumentado en los últimos años y se utiliza hoy en alrededor del 40 y 50% de los casos respiratorios neonatales y pediátricos, respectivamente.

Con ambas formas de ECMO, los parámetros del ventilador y la FiO₂ son disminuidos para permitir la recuperación del pulmón, pero generalmente el PEEP se mantiene más alto (Ej., 6 a 8 cm H₂O) para evitar atelectasias.

Durante la ECMO, la entrega de oxígeno resulta de la combinación de; la oxigenación de la sangre a través de la membrana, el flujo de sangre a través del circuito extracorpóreo, la oxigenación a través del pulmón nativo y del gasto cardíaco del corazón nativo¹. A su vez, la oxigenación en la membrana ECMO es función de; la geometría de ésta, del material que se compone y su grosor, del espesor de la lámina de sangre, de la FiO₂, el tiempo de permanencia de los glóbulos rojos en el área de intercambio, de la concentración de hemoglobina y la saturación de O₂¹.

Por otro lado, la remoción de CO₂ en ECMO es en función de la geometría de la membrana, su material, área de superficie, PCO₂ sanguínea y en menor grado depende del flujo sanguíneo y del flujo de gas a través de la membrana¹.

En el ECMO VA, el *bypass* genera un flujo esencialmente no pulsátil. Así, en la medida que se aumenta el flujo de sangre al circuito extracorpóreo, la onda de pulso comienza a disminuir y luego al alcanzar un 100% de *bypass* se aplanan completamente, sólo con ondas ocasionales. Sin embargo, lo habitual en ECMO VA es que sólo se alcance un *bypass* cercano a un 80%, dejando circular un 20% o más de la sangre por el corazón izquierdo y los pulmones, resultando así en una onda de pulso disminuida, pero visible¹. El riñón es sin

duda el órgano más afectado por la falta de pulsatilidad, produciendo un efecto anti-diurético debido a la estimulación juxtaglomerular. Además, el flujo no pulsátil se ha relacionado con estimulación de los receptores de presión del seno carotídeo, provocando una gran liberación de catecolaminas con efectos deletéreos en la microcirculación¹.

Criterios de selección para ingreso de pacientes a ECMO

Los criterios difieren si son pacientes neonatales o pediátricos y dependen de si la causa es primariamente cardíaca o respiratoria. Los criterios son generales y deben ser individualizados para cada paciente, evaluando los riesgos y beneficios de entrar a ECMO⁷ (tabla 1).

Para pacientes pediátricos con falla respiratoria, los criterios fundamentales son similares a los neonatales, colocando especial énfasis en si se está frente a una enfermedad pulmonar grave con riesgo elevado de muerte y frente a un proceso reversible mediante reposo respiratorio, gasométrico y hemodinámico (tabla 2).

Una contraindicación específica para ECMO en pacientes cardíacos es la presencia de lesiones residuales pos cirugía o la presencia de contraindicaciones para trasplante cardíaco, pero cada caso debe ser analizado individualmente ya que muchas veces existen contraindicaciones relativas o que cambian en el tiempo⁸. Entre las indicaciones por causa cardíaca o hemodinámica primaria en pacientes pediátricos destaca:

- Descompensación cardiovascular grave pero potencialmente reversible que no responda a drogas vasoactivas, vasodilatadores, antiarrítmicos o marcapaso.
 - $SVO_2 < 60\%$; $pH < 7,15$ persistente.
- Falla en salir de *bypass* cardiopulmonar luego de cirugía.
- Arritmias graves con pobre perfusión.
- Rápido deterioro o disfunción ventricular grave.

Manejo en ECMO

Los parámetros iniciales apuntan a lograr un *bypass* igual o mayor a un 50% del gasto cardíaco (gasto cardíaco estimado de 200 ml/

kg/min), y son ajustados para mantener una adecuada oxigenación, presión arterial y estado ácido-base. En pacientes con falla cardíaca, la ECMO VA es el método de elección. Cuando la función cardíaca está conservada y la patología principal es pulmonar, se puede utilizar ECMO VV para ayudar a la oxigenación y ventilación. La atención meticulosa de todos los aspectos del paciente es esencial. Requieren controles frecuentes de gases en sangre tanto del paciente como del circuito ECMO, controles de coagulación, función renal y evaluación ecográfica cerebral en busca de he-

Tabla 1. Criterios de selección para ingreso de neonatos a ECMO

• Edad gestacional ≥ 34 semanas
• Peso de Nacimiento ≥ 2 kg
• Falla al manejo médico máximo (VAFO, iNO, surfactante)
• Condición cardiopulmonar reversible
• Ventilación mecánica $\leq 10 - 14$ días
• Alta mortalidad pulmonar (50-100%). Una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Índice de oxigenación (IO) > 40 por 4 h (iNO, VAFO) - $PaO_2 < 40 - 50$ mmHg por 4 h (100% O_2) - Gradiente A/aDO₂ > 600 mmHg por 4 h - IO ≥ 25 luego de 72 h con VAFO-iNO⁹
• Acidosis metabólica inmanejable ($pH < 7,15$ por 2 h)
• Gasto cardíaco disminuido con etiología reversible
• Imposibilidad de salir de <i>bypass</i> cardiopulmonar
• Como puente para trasplante cardíaco ¹⁰
• Sin lesiones residuales post cirugía cardíaca
• Ausencia de hemorragia intracraneana mayor
• Ausencia de hemorragia incontrolable
• Sin evidencia de daño cerebral masivo
• Sin malformaciones o síndromes con pronóstico letal

Tabla 2. Criterios destacados de selección para ingreso de pacientes pediátricos a ECMO

• IO > 40 por 6 h en VMI y/o VAFO
• IO > 35 por > 12 h
• Parámetros "dañinos" en ventilación mecánica
• Ventilación mecánica $\leq 10 - 14$ días
• Hipercapnia con $pH < 7.1$ por 4 h
• Deterioro agudo con terapia óptima

morragia intracraneana o infarto cerebral. Los pacientes se mantienen sedados, pero generalmente no paralizados. Permitiendo que ellos se muevan facilita la evaluación neurológica. En la medida que el paciente mejora, el soporte ECMO es reducido gradualmente. El paciente es decanulado cuando es capaz de tolerar un soporte ECMO mínimo (10% de *bypass* en ECMO VA) con parámetros de ventilación mecánica bajos o moderados. La duración del tratamiento ECMO es generalmente entre 5 y 10 días en enfermedades respiratorias neonatales, siendo más prolongado en casos de hernia diafragmática congénita, neumonía bacteriana y miocarditis (10 a 11 días en promedio)².

Complicaciones

El procedimiento ECMO tiene riesgo variable de complicaciones como consecuencia de la gravedad de los pacientes al entrar a ECMO, del uso de anticoagulación y de los cambios en el flujo sanguíneo (flujo sanguíneo de menor pulsatilidad). Dentro de las complicaciones frecuentes está la hemorragia (sitio quirúrgico 6%, pulmonar 4%, gastrointestinal 2%), el infarto o hemorragia cerebral (9% y 5% respectivamente), las convulsiones (11%), la disfunción cardíaca (miocardio congelado 6%, arritmias 4%), la falla renal (4%), la sepsis (6%), la hiperbilirrubinemia (9%), la hipertensión arterial (12%) y la hemólisis (13%)². En el

ECMO de causa cardíaca la necesidad de drogas vasoactivas durante el soporte extracorpóreo es lejos la complicación más frecuente, seguido del sangramiento del sitio quirúrgico¹¹.

La hemorragia intracraneana es la primera causa de muerte durante la ECMO, y la aparición de convulsiones es un signo de mal pronóstico. Además, existen complicaciones derivadas de la falla del circuito, del oxigenador o de los equipos ECMO.

Pronóstico y programas ECMO en Latinoamérica

La sobrevida post ECMO en pacientes neonatales varía según la enfermedad de base, siendo las causas respiratorias las con mejor resultado, cercano al 75% de sobrevida al alta² (figuras 3, 4 y 8). Dentro de éstas, la aspiración de meconio es la patología con mejor sobrevida en el grupo neonatal y a todas las edades, con una sobrevida al alta de un 94%^{2,12} (figuras 4 y 8). El tipo de ECMO para el SAM es generalmente venovenoso, lo que se asocia a una menor tasa de riesgos y complicaciones como infartos cerebrales y convulsiones, y a menores cambios en el patrón de flujo sanguíneo. Por otro lado, el grupo de pacientes que ingresa a ECMO por causa cardíaca tiene una sobrevida menor, cercana al 40%, sin embargo, en pacientes bien seleccionados es

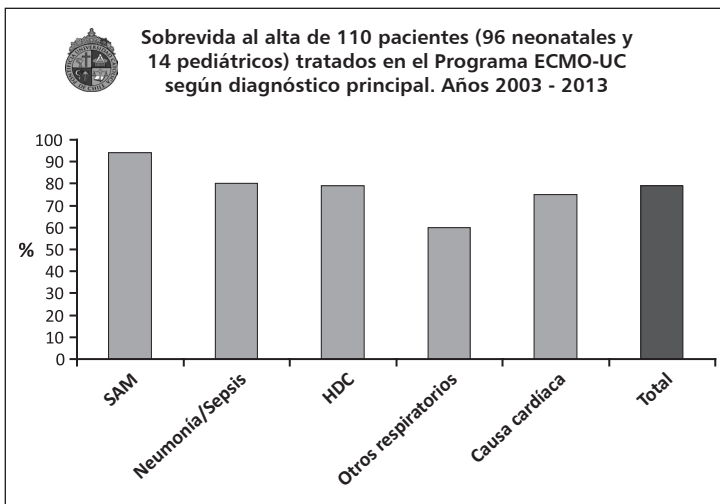


Figura 8. Sobrevida al alta de 96 pacientes neonatales y 14 pediátricos tratados en el Programa ECMO Neonatal-Pediátrico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ECMO-UC) 2003-2013, reportados a la ELSO según diagnóstico principal. SAM: síndrome aspirativo meconial, HDC: hernia diafragmática congénita.

una herramienta útil que debe estar disponible en centros cardiológicos de alta complejidad² (figuras 3, 5 y 7). Dentro del grupo que entra a ECMO por causa cardíaca destaca la sobrevida al alta de los pacientes con cardiomiopatía y miocarditis, 61 y 51% respectivamente². En los últimos años se ha utilizado la ECMO como herramienta de reanimación cardiopulmonar post paro con resultados variables, cercanos a un 40% de sobrevida² (figuras 3 y 5).

Los RN son el único grupo etario en que la terapia ECMO ha demostrado ser muy superior a la terapia convencional máxima mediante un estudio multicéntrico, controlado y randomizado, donde participaron 185 RN con insuficiencia respiratoria grave de 55 hospitales del Reino Unido^{13,14}. Este estudio demuestra que la mortalidad o discapacidad severa evaluada al año 1, 4 y 7 de vida disminuye significativamente al utilizar ECMO (59% grupo terapia convencional *versus* 37% grupo ECMO)¹³⁻¹⁶. A los 7 años de seguimiento el 76% de los niños tenían un desarrollo cognitivo normal¹⁵.

Las revisiones sistemáticas más recientes demuestran que el uso de ECMO en RN cercanos a término con falla respiratoria severa, pero potencialmente reversible, mejora significativamente la sobrevida sin aumentar la discapacidad severa y es costo efectivo al ser comparado con otras terapias de cuidados intensivos^{17,18}. Respecto al uso de ECMO como rescate en hernia diafragmática congénita (HDC) con falla respiratoria grave, la evidencia de los estudios prospectivos controlados muestra una reducción sólo en la mortalidad precoz^{13,19}. Sin embargo, un metaanálisis de los estudios retrospectivos y nuestra experiencia reportada muestran una mayor sobrevida a corto y largo plazo para HDC en las unidades que disponen de ECMO^{19,20}.

La sobrevida y pronóstico neurológico a los 5 años en pacientes que estuvieron en ECMO de causa no cardíaca es en general muy bueno, pero empeora a menor edad gestacional, a menor peso de nacimiento y a mayor índice de oxigenación (IO) pre-ECMO²¹. El peor resultado en sobrevida y evolución neurológica lo tienen los pacientes con diagnóstico de shock séptico y HDC, sin embargo, son los factores pre-existentes y la gravedad del RN al entrar a ECMO

los que parecen ser los grandes determinantes del pronóstico neurológico a largo plazo^{21,22}.

El pronóstico respiratorio a largo plazo depende de la etiología de base, del grado de barotrauma y duración de la exposición a oxígeno. Entre un 10 y 30% de los pacientes con HDC presentan a los 10 años de edad episodios de sibilancias y cerca de un 50% tienen hiperinsuflación y episodios de obstrucción de la vía aérea²³.

La sobrevida post ECMO pediátrico es menor comparada con el ECMO neonatal, sin embargo destaca un mejor pronóstico en el grupo con falla respiratoria, especialmente en los pacientes con neumonía aspirativa, neumonía viral y síndrome de distrés respiratorio agudo posoperatorio o traumático^{24,25} (figura 6). La neumonía viral es la causa más común de ECMO pediátrico y dentro de sus etiologías la neumonía por virus respiratorio sincicial posee la sobrevida más alta post ECMO con una cifra de un 70%²⁴. Por otro lado, la neumonía por otros virus y por *Bordetella pertussis* tiene una sobrevida menor reportada de un 56% y 39%, respectivamente^{24,25}.

El grupo pediátrico que entra a ECMO por causa cardíaca posee una sobrevida algo superior al grupo neonatal de causa cardíaca² (49% sobrevida al alta), destacando la sobrevida de la miocarditis y cardiomiopatía con cifras al alta de un 73 y un 57%, respectivamente².

Dada la evidencia que demuestra un claro beneficio en sobrevida, calidad de vida y costo-efectividad de esta terapia y ante la ausencia de un Programa formal de ECMO en Chile, se decidió en el año 1998 constituir un Programa ECMO Neonatal-Pediátrico en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ECMO-UC) según las normas establecidas por la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*), para pacientes que presenten insuficiencia respiratoria o cardiovascular grave reversible, refractaria al tratamiento convencional máximo²⁶.

Desde el año 1999 se inicia la preparación de un equipo multidisciplinario (neonatólogos, intensivistas pediátricos, cirujanos cardíacos e infantiles, enfermeras, perfusionistas, terapistas respiratorios, psicólogas) con entrenamiento en centros ECMO de EE.UU. afiliados

a la ELSO²⁶. Paralelamente se adquirieron los equipos para conformar las primeras unidades de ECMO según recomendaciones de la ELSO. El entrenamiento se consolidó en Chile con un curso experimental en corderos. Se establecieron como criterios fundamentales de selección la reversibilidad de la patología respiratoria o cardíaca, la falla a la terapia máxima convencional, un peso ≥ 2 kg, edad gestacional ≥ 34 semanas, índice de oxigenación > 40 , ventilación mecánica < 14 días y ausencia de lesión cerebral grave o falla multiorgánica²⁶.

Luego de 10 años, se ha consolidado el primer Programa de ECMO Neonatal-Pediátrico en Chile, primer centro Latinoamericano miembro de la ELSO (Figura 9). Desde el año 2003 al año 2013 se han ingresado 110 pacientes (96 RN y 14 niños) a nuestro programa ECMO, tanto por patología respiratoria como cardíaca grave (rango edad de 0 días a 11 años (figura 8). Un 79% (87/110) de ellos sobrevivieron al alta y están actualmente en seguimiento. Los 23 pacientes que fallecieron tenían como enfermedad de base: hernia

diafragmática congénita ($n = 10$), cardiopatía congénita operada con falla a la salida de circulación extracorpórea o arritmias ($n = 7$), hipertensión pulmonar persistente secundaria a sepsis, síndrome aspirativo meconial o sin causa definida ($n = 5$) y neumonía por *Bordetella pertussis* ($n = 1$). Dentro del grupo tratado con ECMO, destaca un grupo importante de niños con hernia diafragmática congénita con una sobrevida al alta de un 79% (37/47).

Al comparar el período antes y después del establecimiento de este programa ECMO en Chile, se encontró que la sobrevida del grupo total de RN con insuficiencia respiratoria grave (IO > 25) aumentó significativamente desde un 75% (75/100) en el período pre-ECMO a un 91% (67/74) en el período ECMO, especialmente en el grupo de RN con hernia diafragmática congénita²⁷ (HDC). Durante el período ECMO, un 70% de estos pacientes con insuficiencia respiratoria grave fueron rescatados con iNO y/o VAFO, mientras que un 30% no mejoraron, ingresando a ECMO un 76% de estos últimos²⁷.

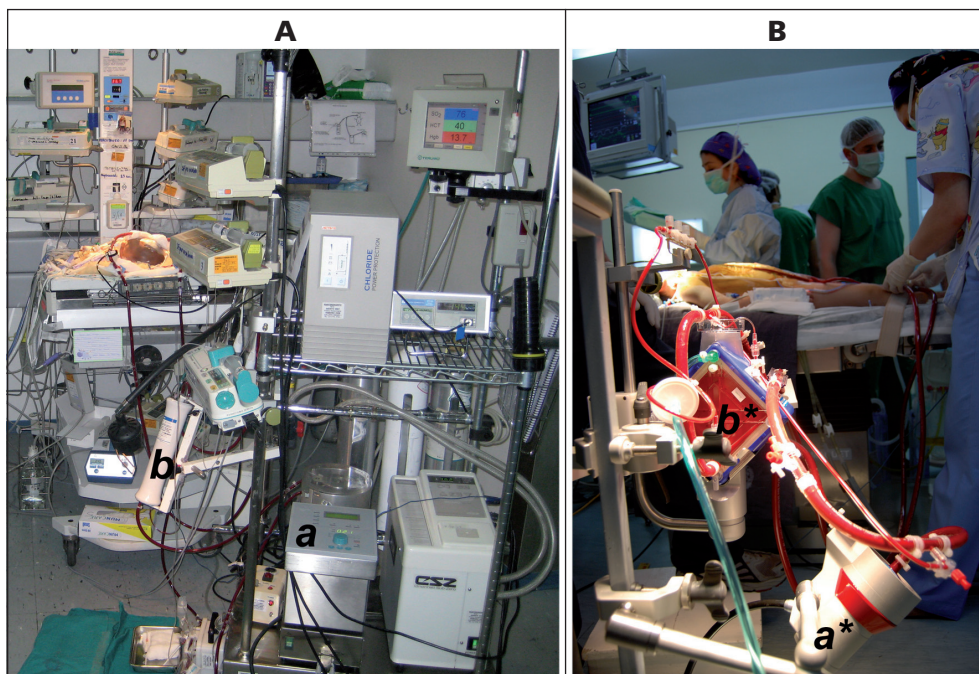


Figura 9. Dos pacientes del Programa ECMO Neonatal-Pediátrico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. A. Paciente neonatal respiratorio en ECMO mediante bomba de rodillo (a) y oxigenador de membrana de silicón (b). B. Paciente pediátrico cardíaco en ECMO mediante bomba centrífuga (a*) y oxigenador de polimetilpenteno (b).

El 100% de los sobrevivientes de nuestro programa está actualmente en un programa especial de seguimiento post ECMO. Dentro del seguimiento neurológico, el Test de Bayley II a los 12-18 meses, muestra que sobre el 90% de los niños tiene índice de desarrollo mental (MDI) normal o levemente alterado y un índice de desarrollo psicomotor (PDI) normal o con alteración leve en más del 70%²⁸. Además, ningún paciente presenta alteraciones visuales o auditivas invalidantes.

Respecto al seguimiento respiratorio, el 83% de los pacientes tiene evaluación clínica broncopulmonar normal o levemente alterada a los 12-18 meses²⁸.

El establecimiento de un programa ECMO en Chile se asoció a un aumento significativo en la sobrevida de RN cercanos a término con insuficiencia respiratoria grave. La terapia ECMO fue exitosa y no provocó secuelas invalidantes en la mayoría de los pacientes.

Así como también en Chile, en los últimos años se han formado nuevos programas ECMO neonatales-pediátricos en centros de alta complejidad y alto volumen de pacientes en varios países de Latinoamérica como Argentina, Colombia, Brasil y México, la mayoría de los cuales han ingresado progresivamente a la ELSO y están fundando actualmente el Capítulo ELSO Latinoamericano.

Esperamos que estos nuevos programas ECMO como centros de referencia, asociados a un mejor manejo médico en red, impacten positivamente la sobrevida de RN y niños con insuficiencia respiratoria o cardíaca y que pueda estar disponible para un mayor número de pacientes de nuestra región en un futuro cercano.

Conclusiones

La terapia ECMO, hoy llamada en forma más amplia “*extracorporeal life support*” (ECLS) es una terapia estándar en neonatología y pediatría, con demostrados beneficios a corto y largo plazo. Es posible incorporarla a la práctica de terapia intensiva con buenos resultados en países en vías de desarrollo, pero requiere ser implementada en centros neona-

tales y pediátricos de alta complejidad, que cuenten con personal entrenado y con un alto nivel de compromiso.

En el futuro, los pacientes que se beneficien con ECLS serán progresivamente más complejos, por lo que se requerirá de nuevas modalidades de ECLS más simples, automáticas y con menor necesidad de anticoagulación, con el fin de minimizar sus riesgos y hacer posible su uso más prolongado. Así podrán ingresar RN y niños muy graves a ECLS en espera de un trasplante cardíaco o pulmonar¹⁰, o como puente a dispositivos de asistencia ventricular. Incluso RN prematuros con falla cardiopulmonar grave se podrían beneficiar en el futuro con ECLS parciales por vía umbilical. Nuevos oxigenadores microporosos de baja resistencia podrían prescindir del uso de una bomba, donde la arteria y vena umbilical se usarían como *shunt* arteriovenoso. Además, RN con HDC podrían ingresar a ECLS en forma precoz para minimizar su daño pulmonar y favorecer el crecimiento pulmonar utilizando, por ejemplo, factores de crecimiento y/o ventilación líquida con perfluorocarbono asociados a ECLS.

De esta manera, esperamos que ECLS nos permita seguir asistiendo la función pulmonar y/o cardíaca en forma más racional, mientras se produce la reparación cardiopulmonar de procesos graves, pero reversibles.

Referencias

- 1.- *Bartlett R*: Physiology of ECLS. In: ECMO: Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care, 4th edition Michigan. Editors: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH: 11-31, 2012.
- 2.- *ELSO*: ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, Michigan, 2013.
- 3.- *Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Departamento de Estadística e Información de Salud*: Defunciones de menores de un año, por algunos grupos de causas específicas de muerte y por servicio de salud 2004 y 2010. Estadística de Natalidad y Mortalidad 2004 y 2010.
- 4.- *Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al*: Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.

- 5.- *Conrad SA, Rycus PT, Dalton H*: Extracorporeal life support registry report 2004. *Asaio J* 2005; 51: 4-10.
- 6.- *Segura S, Cambra FJ, Moreno J, et al*: Experiencia en edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70 (1): 12-9.
- 7.- *Bohn D*: Acute hypoxic respiratory failure in children. In: *ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*, 4th edition Michigan. Editors: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH: 41-72, 2012.
- 8.- *Thiagarajan RR, Yarlagadda V, Bratton SL*: Cardiac failure: principles and physiology. In *ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*, 4th edition Michigan. Editors: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH: 33-39, 2012.
- 9.- *Kössel H, Bauer K, Kewitz G, et al*: Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and/or inhaled nitric oxide? *Intensive Care Medicine* 2000; 26: 1489-95.
- 10.- *Bae JO, Frischer JS, Waich M, Addonizio LJ, Lazar EL, Stolar CJ*: Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiac transplantation. *J Pediatr Surg* 2005; 40 (6): 1051-6.
- 11.- *Haines NM, Rycus PT, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Undar A*: Extracorporeal Life Support Registry Report 2008: neonatal and pediatric cardiac cases. *ASAIO J* 2009; 55 (1): 111-6.
- 12.- *Short BL*: Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 3: S79-83.
- 13.- *UK, CETG*: UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75-82.
- 14.- *Bennett CC, Johnson A, Field DJ, Elbourne D*: UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet* 2001; 357: 1094-6.
- 15.- *McNally H, Bennett CC, Elbourne D, Field DJ*: United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006; 117: e845-54.
- 16.- *Petrou S, Edwards L*: Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F263-8.
- 17.- *Mugford M, Elbourne D, Field D*: Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD001340.
- 18.- *Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH, Ogata E, deRegnier RA*: Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. *Pediatrics* 2009; 123 (1): e17-24.
- 19.- *Morini F, Goldman A, Pierro A*: Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16 (6): 385-91.
- 20.- *Kattan J, Godoy L, Zavala A, et al*: Improvement of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia in recent years: effect of ECMO availability and associated factors. *Pediatr Surg Int* 2010; 26 (7): 671-6.
- 21.- *Karimova A, Brown K, Ridout D, et al*: Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: practice patterns and predictors of outcome in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94 (2): F129-32.
- 22.- *Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B, et al*: Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr* 2004; 144: 309-15.
- 23.- *Hamutcu R, Nield TA, Garg M, Keens TG, Platzker AC*: Long-term pulmonary sequelae in children who were treated with extracorporeal membrane oxygenation for neonatal respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 114 (5): 1292-6.
- 24.- *Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL*: Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: survival and predictors of mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 364-70.
- 25.- *Smalley N, MacLaren G, Best D, Paul E, Butt W*: Outcome in children with refractory pneumonia supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine* 2012; 38: 1001-7.
- 26.- *Kattan J, González A, Becker P, et al*: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): consolidation of a neonatal-pediatric program in Chile and report of three cases. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1065-70.
- 27.- *Kattan J, González A, Becker P, et al*: Survival of Newborn Infants With Severe Respiratory Failure Before and After Establishing an Extracorporeal Membrane Oxygenation Program. *Pediatr Crit Care Med* 2013 Jul 16 [Epub ahead of print].
- 28.- *Kattan J, Guerrero X, Saldías MI, et al*: Seguimiento de los recién nacidos graduados del primer programa neonatal de oxigenación con membrana extracorpórea en Chile. VIII Congreso Iberoamericano de Neonatología, Santiago, Chile, 2011.

Estudio prospectivo y randomizado de suplementación de hierro temprana *versus* tardía en niños con peso al nacer menor de 1.301 g

DIEGO SACAQUIRÍN W.¹, HUGO SALVO F.¹, RICARDO SALINAS G.²

1. Pediatra Neonatólogo, Hospital Luis Tisné B.
2. Pediatra Neonatólogo, Facultad de medicina, Campus Norte Universidad de Chile.

ABSTRACT

Prospective randomized study of early *versus* late enteral iron supplementation in children who weighed < 1,301 grams at birth

Objective: Determine whether early iron supplementation would decrease the need, the number and volume of transfused red blood cells in relation to late iron supplementation in children with birth weight less than 1,301 g. **Patients and Methods:** Very low birth weight (VLBW) infants were randomly assigned to receive early iron supplementation of 3 mg/kg/day as soon as they could tolerate enteral feeding of 100 ml/kg/day, or at 61 days of life as late supplementation. Hemoglobin levels were measured at the beginning of early iron supplementation and at 2 months of age. The red blood cell transfusion was performed according to transfusion guidelines and erythropoietin was not administered. **Results:** No differences were observed regarding the number of red cell transfusions between the groups. Morbidities associated with prematurity presented no significant differences. **Conclusions:** Early iron supplementation to a child that is tolerating 100 mL/kg/day of milk, does not decrease the incidence of red blood cell transfusions compared to late start iron at 61 days of life, and it is probably safe in infants with birth weight < 1,301 g.

(**Key words:** Anemia, prematurity, ferrous sulfate, transfusion, red blood cells).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 379-386

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la suplementación temprana de hierro disminuye la necesidad, el número y volumen de glóbulos rojos transfundidos, en relación a la suplementación tardía de hierro en niños con peso de nacimiento menor a 1.301 g. **Pacientes y Método:** Recién nacidos de muy bajo peso (RNMPN) fueron randomizados a recibir suplementación temprana de hierro de 3 mg/kg/día, tan pronto estaban tolerando alimentación

Recibido el 8 de mayo de 2012, devuelto para corregir el 4 de julio de 2012, segunda versión 23 de agosto de 2012, tercera versión 13 de marzo de 2013, aceptado para publicación el 01 de abril de 2013.

Laboratorio Pasteur proporciona Hierro (Ferrigot gotas) y el placebo, pero no tuvo ninguna intervención en el estudio.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Diego Sacaquirín W.
E-mail: dineonatal@gmail.com

enteral de 100 ml/kg/día, o a los 61 días de vida como suplementación tardía. Se midió niveles de hemoglobina al inicio de la suplementación temprana de hierro y a los 2 meses de vida. La transfusión de glóbulos rojos fue restringida de acuerdo a las guías de transfusión y no se administró eritropoyetina. **Resultados:** No hay diferencias en el número de transfusiones de glóbulos rojos entre los grupos y en relación a las morbilidades asociadas con la prematuridad no habría diferencias significativas. **Conclusiones:** La suplementación temprana de hierro cuando el niño este tolerando 100 ml/kg/día de leche, no disminuiría la incidencia de las transfusiones de glóbulos rojos en relación al inicio tardío de hierro a los 61 días de vida y probablemente sea segura en los niños menores de 1.301 g.

(**Palabras clave:** Anemia, prematurez, sulfato ferroso, transfusión, glóbulos rojos).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 379-386

Introducción

El aumento de la sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso en el último tiempo¹ ha significado un reto para el equipo médico en términos de llegar a cubrir todas sus necesidades específicas con el objetivo no sólo de mejorar la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo neurológico, sino también su calidad de vida a futuro.

Los recién nacidos menores de 1.500 g dada su prematurez deben enfrentar múltiples complicaciones, si bien se han dado avances importantes como es el caso de enfermedad de membrana hialina y surfactante entre otras, quedando aún problemas sin resolver, como es el caso de la anemia de la prematurez, que se caracteriza por un descenso de hemoglobina, reticulocitopenia, hipoplasia de médula ósea y concentraciones de eritropoyetina endógena que son bajas en relación con el grado de anemia²⁻⁴. Una de las causas más comunes de ésta anemia no fisiológica es la pérdida de sangre iatrogénica como resultado de frecuentes tomas de muestras⁵.

Para prevenir la anemia y el riesgo asociado a una transfusión de glóbulos rojos hay algunas estrategias que incluyen:

Retrasar el pinzamiento del cordón umbilical por 30-120 s reduce la transfusión de glóbulos rojos en relación al pinzamiento temprano RR: 2,01 (1,24-3,27)⁶.

Optimizar toma de muestras de sangre, limita la severidad de anemia⁷, además el desarrollo de microtécnicas de laboratorio y de métodos de monitorización no invasivos han permitido reducir la pérdida de sangre⁸.

En relación a la Eritropoyetina recombi-

nante como estimulador de eritropoyesis, varios estudios concluyen que guías estrictas de transfusión de glóbulos rojos puede tener el mismo efecto que la administración de eritropoyetina en niños prematuros⁹.

La suplementación de vitamina E para minimizar la severidad de la anemia a dosis de 25 IU puede prevenir anemia hemolítica en el prematuro¹⁰.

En relación al hierro, los prematuros son más susceptibles a la deficiencia por su baja reserva y su rápido crecimiento en los primeros meses de vida. Hay varios exámenes de laboratorio disponibles para evaluar esta deficiencia, como son el nivel de hemoglobina (Hb), y los niveles de ferritina sérica, que tiene una sensibilidad de 86% y una especificidad de 92% en pesquisar deficiencia de hierro con valores menores de 12 µg/l¹¹, teniendo claro que el patrón de referencia de reserva de hierro es la médula ósea. Sin embargo, poco se conoce en relación al tiempo y la dosis de suplementación de hierro en niños de esta edad, no habiéndose reportado efectos adversos con la administración temprana de hierro¹², ya que teóricamente por medio del estrés oxidativo podría incrementar la displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía de la prematuridad (ROP) y enterocolitis necrotizante (NEC)¹³⁻¹⁶.

El año 2010 la Academia Americana de Pediatría y su Comité de Nutrición recomendaron suplementar con hierro a todos los recién nacidos menores de 37 semanas de gestación (SG) iniciando al mes de vida y continuando hasta los 12 meses a dosis de 2 mg/kg¹⁷.

Al revisar la literatura hay tres estudios que evalúan el inicio temprano de hierro *versus*

tardío. El primero de ellos tenía como objetivo secundario evaluar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, observando una tendencia a reducir la necesidad de transfusiones en un 33% cuando se administraba el hierro en forma temprana¹⁸. El segundo estudio fue realizado en niños de mayor edad gestacional y que recibían leche materna exclusiva, demostrando un efecto significativo en la necesidad de transfusiones (p: 0,045)¹⁹, y el tercer estudio no mostró efecto en la necesidad de transfusiones en relación a la administración de hierro temprano *versus* tardío²⁰.

Considerando que los prematuros menores de 30 semanas de gestación tienen más riesgo de ser transfundidos, en promedio 7,8 transfusiones durante su estadía hospitalaria²¹, planteamos que sería importante conocer el efecto de la suplementación de hierro precoz en la disminución de los requerimientos y número de transfusiones, y la incidencia de anemia sin incrementar los efectos colaterales *versus* la suplementación tardía.

Objetivo principal

Determinar el número y volumen de glóbulos rojos transfundido en relación a la suplementación de hierro precoz *versus* tardío.

Objetivos secundarios

Determinar el efecto de la suplementación precoz de hierro *versus* tardío en relación con la incidencia de ROP, NEC, DBP, HIV.

Determinar la incidencia de anemia en relación con la suplementación temprana de hierro *versus* tardío, evaluada ésta como niveles de Hb. en sangre total.

Pacientes y Método

Población de estudio

Estudio clínico, aleatorizado y prospectivo realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital Luis Tisné B. de Santiago de Chile. Se incluyó todos los niños con peso de nacimiento menor de 1.301 g ingresados entre junio de 2006 y julio de 2007, y que no presentaron malformaciones mayores, enfermedad hemolítica o síndrome de transfusión feto

fetal. Previo al ingreso al estudio se obtuvo un consentimiento informado de los padres y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

Aleatorización

La aleatorización se realizó a través de un programa computacional que generó números al azar, usando la técnica de bloques de 4, estratificando por peso de nacimiento en menores o igual a 800 g y en mayores a 800 g y si recibieron o no transfusiones de glóbulos rojos previo al ingreso al estudio para limitar la posibilidad de desbalances en el tratamiento en estudio en estos grupos con riesgo diferente. El enmascaramiento de la aleatorización se hizo a nivel de farmacia donde no conocían los pacientes que ingresarían al estudio. La asignación a los grupos de estudio se realizó cuando los niños estaban tolerando 100 ml/kg/día de leche.

Grupos de tratamiento

En el grupo tratamiento la suplementación temprana de sulfato ferroso (Ferrigot[®] laboratorios Pasteur) se inició a dosis de 3 mg/kg/día cuando el niño estuvo tolerando 100 ml/kg/día de alimentación enteral, mientras al grupo control se administró un placebo que tenía aspecto físico idéntico al medicamento del grupo tratado al igual que su envase, por lo que pacientes y clínicos estaban ciegos a la intervención.

La alimentación en ambos grupos fue con leche materna fortificada con fortificante de leche humana (FLH) al 4% con el fin de alcanzar un buen aporte proteico y calórico de 3,5-4 g/kg/día y 130 cal/kg/día respectivamente, o fórmula de prematuro Similac Special Care, que tiene un aporte proteico y calórico de 2,2 g/100 ml y de 81 cal/100 ml de leche y alto contenido de hierro 1,5 mg/100 ml de leche. Del volumen total de leche que recibían los RN, el 30-40% correspondía a leche materna y el resto a fórmula. En algunos casos con sospecha de NEC se suspendió en forma transitoria el aporte de hierro y/o placebo para posteriormente volver a reiniciar cuando el paciente era estabilizado.

Se realizó pinzamiento tardío del cordón dependiendo la condición clínica del recién nacido, y no se administró vitamina E a dosis farmacológica.

No se administró eritropoyetina y las transfusiones de glóbulos rojos fueron indicadas por el médico tratante quien era ciego al estudio, de acuerdo a guías estrictas de transfusión²² con un volumen a transfundir de 15 ml/kg.

Guías de transfusión de glóbulos rojos

- RN con hematocrito (Hto) igual o inferior a 35% (Hb igual o menor a 11 g/dl) y que esté en ventilación mecánica (VM) con FiO_2 sobre 0,40, DAP sintomático, DBP, cardiopatía congénita cianótica, septicemia con compromiso hemodinámico.
- RN con Hto igual o menor de 30% (Hb menor o igual a 10 g/dl) que esté con VM mínima o CPAP > 6 cm H_2O y FiO_2 menor al 0.40
- RN con Hto igual o menor a 25% (Hb menor a 8 g/dl) si recibe O_2 suplementario o está en CPAP y aumenta su requerimiento de O_2 o de PEEP en las últimas 24 h, apneas a repetición, taquicardia sobre 180 x min o FR sobre 80 x min por más de 24 h, intervención quirúrgica mayor, ganancia de peso inferior a 10 g por día.
- RN asintomático con Hto menor o igual a 20% (Hb menor de 7 g/dl) y recuento de reticulocitos menor de 3%.

La medicación de todos los integrantes del estudio fue reemplazada por 3 mg/kg/día de sulfato ferroso a los 61 días de edad cronológica y la indicación fue continuar durante el primer año de vida.

Medidas de resultado

En relación al objetivo principal sobre el número y volumen de transfusiones de glóbulos rojos, estas se evaluaron a los 60 días de vida o al alta.

Se midió niveles de Hb a las 2 semanas y a los 2 meses de vida utilizando un contador hematológico de marca Sysmex XS 1000i.

En relación con la posible incidencia que tendría el hierro sobre la ROP, DBP, NEC, HIV. El examen oftalmológico se realizó a las cuatro semanas de vida por oftalmólogo, quien no conocía a qué grupo fue asignado cada paciente. Los hallazgos del fondo de ojo fueron registrados de acuerdo a la clasificación

internacional de ROP¹³. DBP fue considerada a la dependencia de 02 mayor a 21% para saturar más de 92% a las 36 semanas de edad gestacional corregida y hallazgos radiológicos característicos¹⁴ que fue interpretada por médico ciego al estudio. NEC se diagnosticó de acuerdo a la clasificación de Bell's¹⁵, y HIV fue clasificada de grado I a IV según el sistema de Papile¹⁶ mediante examen que se realizó por médico ciego a la intervención, para lo cual se controló con eco encefálica en las primeras 72 h y luego según su evolución.

Organización

La persona encargada de monitorizar el estudio, asignar resultados y coleccionar los datos estuvo a cargo del investigador principal quien fue ciego a la intervención.

Tamaño muestral

Considerando que en el hospital Luis Tisne B. el 80% de los prematuros menores de 1.301 son transfundidos durante su estadía hospitalaria, nosotros pretendimos detectar una disminución de un 30% en las transfusiones de glóbulos rojos al administrar el hierro en forma precoz, para lo cual calculamos una población total de estudio de 70 niños, asumiendo un error alfa de 0,05 y un error beta de 20%.

Estadística

Quien realizó el estudio estadístico si conocía la intervención asignada a cada paciente. Se compararon las variables dicotómicas con riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% y las variables continuas con Anova si son de distribución normal o Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test si no tienen distribución normal ambas con $p < 0,05$.

Resultados

De junio de 2006 a julio de 2007 nacieron 8.494 niños en el hospital Luis Tisne B. De éstos 125 fueron menores de 1.301 g, y de ellos 70 fueron aleatorizados (figura 1), y 55 niños no ingresaron al estudio ya sea porque fallecieron antes de la aleatorización o tenían malformaciones mayores o sus padres no auto-

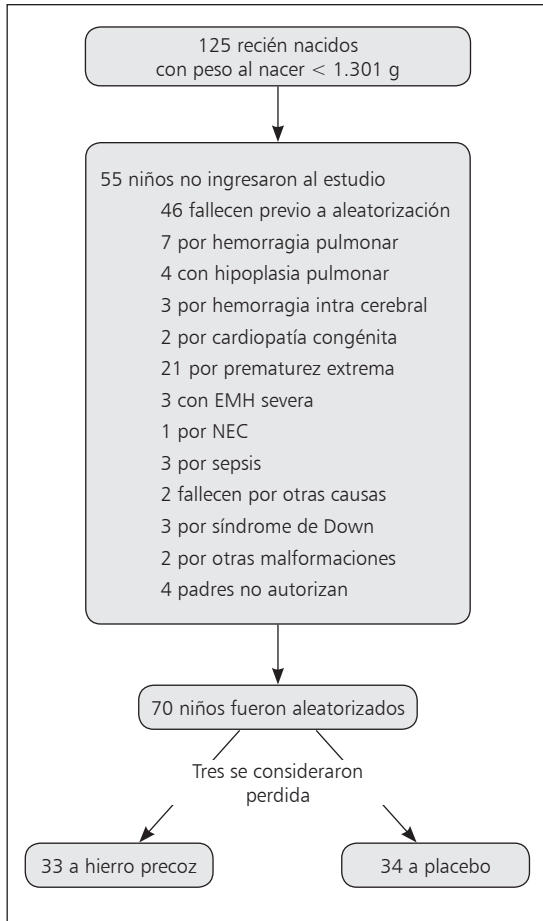


Figura 1.

rizaron. Hubieron tres pérdidas, 2 en el grupo de estudio y uno en el grupo control que fueron trasladados a su hospital de origen y no se obtuvo acceso a los resultados finales.

Las características demográficas maternas (tabla 1) son similares entre los grupos así como las características del RN (tabla 2). El 13% de todas las transfusiones no respetó las guías de transfusión, lo cual fue similar en ambos grupos.

En relación al objetivo principal, ya sea en volumen como en el número de transfusiones de glóbulos rojos no se observó diferencia significativa a los 60 días de vida o al alta, tanto en el grupo de estudio como en el de placebo (tabla 3).

En relación a las morbilidades asociadas con la prematuridad hay similar incidencia entre los grupos (tabla 4).

Los niveles de hemoglobina tanto al inicio como al final del estudio tampoco mostraron diferencia significativa (tabla 5).

Discusión

De los 70 pacientes que ingresaron al estudio hubo sólo 3 pérdidas, y los resultados obtenidos nos muestran que la administración de hierro precoz a dosis de 3 mg/kg/día en relación a la administración tardía no disminu-

Tabla 1. Características principales de la madre

Características	Hierro n = 33 (%)	Placebo n = 34 (%)
Edad madre*	27,0 ± 8,2	28,7 ± 6,9
Primigesta	8 (24,2)	7 (20,6)
Control de embarazo	28 (84,8)	33 (97,1)
Patología del embarazo		
Diabetes mellitus	1 (3,0)	0 (0,0)
Diabetes gestacional	1 (3,0)	0 (0,0)
Pre-eclampsia	8 (24,2)	9 (26,5)
Eclampsia	3 (9,1)	1 (2,9)
Desp. placenta	1 (3,0)	1 (2,9)
Corioamnionitis	0 (0,0)	0 (0,0)
RPO > 18 h	3 (9,1)	3 (8,8)
Corticoides	26 (78,8)	30 (88,2)
Profilaxis completa	20/26 (76,9)	22/30 (73,3)
Parto cesárea	21 (63,6)	26 (76,5)

*Promedio y desviación estándar. No se encontró diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 2. Características principales del recién nacido

Características	Hierro n = 33 (%)	Placebo n = 34 (%)
Edad gestacional (sem)*	27,6 ± 1,8	28,0 ± 2,6
Peso (g)*	960 ± 188	959 ± 212
Talla (cm)*	34,7 ± 2,9	35,2 ± 2,8
Hombres	16 (48,5)	16 (47,1)
Apgar 1 min ≤ 3	5 (15,1)	4 (11,8)
Apgar 5 min ≥ 7	28 (84,8)	30 (94,2)
PEG al nacer	11 (33,3)	19 (55,9)
Transfusión ≤ 7° día	8 (24,2)	7 (20,6)
Vol. Transf < 7° día (ml)*	11,5 ± 1,7	11,9 ± 2,8
Inicio del fierro (días)*	19,1 ± 10,7	17,5 ± 8,4
EMH	23 (69,7)	22 (64,7)
Surfactante en EMH	20/23 (87,0)	19/22 (86,4)
VM	20 (60,6)	22 (64,7)
VM días**	5 (1 - 51)	6 (1 - 62)
CPAP	26 (78,8)	26 (76,5)
CPAP días**	5,5 (1 - 24)	4,5 (1 - 24)
Infección connatal***	17 (51,5)	14 (41,2)

*Promedio y desviación estándar. **Mediana (mínimo-máximo). ***Ninguna con hemocultivo (+). No se encontró diferencias significativas entre los grupos. PEG: pequeño para edad gestacional. EMH: enfermedad de membrana hialina. VM: ventilación mecánica. CPAP: presión positiva continua de vía aérea.

Tabla 3. Número y volumen de transfusiones de glóbulos rojos en los grupos de estudio

Resultado	Hierro n = 33 (%)	Placebo n = 34 (%)	RR (IC 95%) o p*
Transfusión > 7 días	22 (66,7)	23 (67,6)	0,97 (0,49 - 1,93)
N° transfusión > 7 días**	2,9 ± 1,8	3,0 ± 2,3	0,83
Vol. transfundido**	53,6 ± 25,8	54,2 ± 33,6	0,95
N° transfusión > 7 días***	3,7 ± 2,1	3,6 ± 2,8	0,87
Vol. transfundido***	83,2 ± 43,5	75,1 ± 56,5	0,59

*ANOVA. **Seguimiento hasta los 60 días de vida o alta. ***Seguimiento hasta el alta. No se encontró diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 4. Incidencia de morbilidades asociadas a la prematuridad

Morbilidad	Hierro n = 33 (%)	Placebo n = 34 (%)	RR (IC 95%)
DBP (02 a las 36 EGC)	18 (54,5)	14 (41,2)	1,29 (0,81 - 2,06)
Infección intrahospitalaria	14 (42,4)	14 (41,2)	1,02 (0,68 - 1,50)
Retinopatía	4 (12,1)	6 (18,2)	0,93 (0,76 - 1,14)
HIV	11 (33,3)	8 (23,5)	1,15 (0,85 - 1,56)
NEC	3 (9,4)	1 (2,9)	1,07 (0,94 - 1,21)

No se encontró diferencias significativas entre los grupos. DBP: displasia broncopulmonar. HIV: hemorragia intraventricular. NEC: enterocolitis necrotizante.

Tabla 5. Niveles de hemoglobina al inicio y al final del estudio

Parámetro	Hierro n = 33	Placebo n = 34	p*
Hb inicial	11,9 ± 2,5	11,5 ± 2,5	0,57
Hto inicial	34,7 ± 7,9	33,7 ± 7,5	0,60
Hb final	10,6 ± 3,3	11,7 ± 5,2	0,37
Hto final	27,7 ± 4,5	28,0 ± 7,9	0,84

*Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test. No se encontró diferencias significativas entre los grupos. Hb: hemoglobina. Nto: hematocrito.

yó el número ni el volumen de transfusión de glóbulos rojos. Debemos destacar que pese a que alcanzamos el tamaño muestral propuesto, la incidencia de transfusión fue más baja que la histórica y los intervalos de confianza de nuestros resultados son amplios, por lo que la aseveración de que sirve o no aún permanece en la duda.

Hay estudios publicados que muestran que la administración temprana de hierro disminuye la frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos, uno de ellos se realizó en niños menores de 32 semanas de gestación, en donde se comparó la suplementación temprana de hierro a las 2 semanas de vida dosis de 3 mg/kg/día en relación a la administración a las 4 semanas y se encontró una disminución significativa en las transfusiones de glóbulos rojos ($p = 0,045$), siendo el número necesario a tratar para prevenir una transfusión de glóbulos rojos de cinco²⁰, pero a diferencia de nuestro estudio tenían un peso promedio de nacimiento mayor al nuestro de 1.200 g *versus* 980 g y se realizó en niños que recibían leche materna exclusiva. En relación al volumen total de alimentación, sólo el 30-40% fue con leche materna y sólo el 25% del total de los pacientes del estudio fue con leche materna exclusiva, el resto fue con fórmula de prematuro con mayor contenido de hierro, lo que podría explicar el nulo efecto del hierro precoz en nuestro estudio. Probablemente el hierro precoz tenga mayor beneficio en niños que reciben más leche materna que fórmula de prematuros.

Existen dos estudios que evalúan el inicio temprano de hierro *versus* tardío con el fin de ver la deficiencia de hierro, el primero de ellos consideró como inicio temprano el aporte de hierro cuando el niño está recibiendo 100 ml/kg/día de leche y tardío a los 61 días de vida. La población de estudio fue niños menores de 1.301 g con un peso promedio de nacimiento de 870 g, los que recibieron leche materna y/o fórmula de prematuro características muy similares a nuestro estudio. Los resultados finales mostraron una disminución de la deficiencia de hierro en el grupo precoz y además como salida secundaria se ve una tendencia a reducir la necesidad de transfusiones en un 33% cuando se administraba el hierro en for-

ma temprana, no evidenciando efectos colaterales¹⁸; el segundo estudio también evaluó deficiencia de hierro y como salida secundaria los requerimientos de transfusiones durante la hospitalización, y concluyeron que no hubo diferencia entre los grupos²⁰. Sin embargo, es importante considerar que estos estudios no fueron diseñados para ver la relación de hierro precoz y transfusión de glóbulos rojos por lo que no se podrían sacar conclusiones.

Además se menciona en la bibliografía que la presencia o el exceso de hierro en período perinatal puede producir alteraciones en el desarrollo de algunos órganos ya que los prematuros tendrían un sistema antioxidante inmaduro y son particularmente vulnerables, pero como podemos ver en estudios previos y en nuestro estudio la incidencia de DBP, NEC, ROP, HIV fue similar en ambos grupos por lo que podemos decir que la administración temprana de hierro no se asociaría con eventos adversos.

Conclusión

La suplementación temprana de hierro de 3 mg/kg/día, cuando el niño este recibiendo 100 ml/kg/día de leche, no disminuiría la incidencia del número ni volumen de transfusiones de glóbulos rojos en relación al inicio tardío de hierro a los 61 días de vida y en relación a las morbilidades asociadas a la prematuridad el hierro precoz no incrementaría eventos adversos.

Esta falta de efecto no la podemos confirmar ni descartar, por el amplio intervalo de confianza, por lo que a futuro se requiere un estudio con más pacientes; además nuestros prematuros recibieron más fórmula enriquecida de hierro, a diferencia de la leche materna que su aporte de hierro es menor, por lo que sería importante realizar un estudio en niños que son alimentados con leche materna exclusiva en donde probablemente la administración de hierro precoz sea beneficioso.

Referencias

- 1.- Lemons JA, Bauer CHR, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institutes of Health

- and Human Development Neonatal. *Pediatrics* 2001; 107: 1-8.
- 2.- *Doyle JJ*: The role of erythropoietin in the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 1997; 21: 20-7.
 - 3.- *Wandstrat TL, Kaplan B*: Use of erythropoietin in premature infants: Controversies and the future. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 166-73.
 - 4.- *Strauss RG*: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of neonatal anemia. *Transfusion* 1995; 35: 68-73.
 - 5.- *John A*: Vidness. Pathophysiology, Diagnosis, and prevention of Neonatal Anemia. *NeoReviews* 2000; 1 (4): 61-5.
 - 6.- *Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rosello J*: Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm. *Cochrane database Syst Rev* 2004; 18 (4): CD003248.
 - 7.- *Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell Churchill W*: Variations in transfusions practices in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
 - 8.- *Jeter EK, Spivey MA*: Red blood cell transfusions for selected neonatal and pediatric patients, In: Reid ME, Nance SJ. *Red Cell Transfusion: A practical guide*. Totowa: Humana Press Inc 1998; 89-104.
 - 9.- *Franz AR, Pohlandt F*: Red blood cell transfusions in very and extremely low birth weight infants under restrictive transfusion guidelines. Is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84: 96-100.
 - 10.- *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition*: Nutritional needs of low birth weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976-80.
 - 11.- *Reibo E*: Diagnosis of iron deficiency. *Scand J Hematol* 1985; 43 (Suppl): 5-39.
 - 12.- *Van Zoeren Grobden D, Moison RMW*: Iron containing feeding formula and oxidative stress in preterm babies. *Pediatr Res* 1998; 43: 270.
 - 13.- *International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 7: 991-9.
 - 14.- *Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS*: Bronchopulmonary Dysplasia: changes in pathogenesis epidemiology and definition. *Seminars in neonatology* 2003; 8: 63-71.
 - 15.- *Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA*: Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 1982; 100 (3): 440-4.
 - 16.- *Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffer H*: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92 (4): 529-34.
 - 17.- *Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics*: Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126 (5): 1040-50.
 - 18.- *Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F*: Prospective Randomized Trial of Early Versus Late Enteral Iron Supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000; 106: 700-6.
 - 19.- *Arnon Shmuel, Shiff Yakov, Litmanovitz Ita, et al*: The Efficacy and Safety of Early Supplementation of Iron Polymaltose Complex in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology* 2007; 24 (2): 95-9.
 - 20.- *Jeeve SM, Saxena R, Mani K, Agarwal R, Deorari AK, Vinod KP*: Early iron supplementation in very low birth weight infant a randomized controlled trial. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 953-8.
 - 21.- *Schwarz KB, Dear Pr, Gill AB, Newell SJ, Richards M*: Effects of transfusion in anemia of prematurity. *Pediatr Hematol-Oncol* 2005; 22: 551-9.
 - 22.- *Christensen R*: Hematologic problems of the neonate, WB Saunders, Philadelphia, 200.

Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa

PAULA PALMA R.¹, ISABEL FOLATRE B.², MÓNICA KYONEN L.¹, GUSTAVO CEA S.², MANIA YILORM B.², PILAR MARTÍNEZ D.²

1. Químico Farmacéutico, Subdepartamento de Farmacia, Hospital Base Valdivia.
2. Médico Onco-Hematólogo Infantil, Instituto de Pediatría. Universidad Austral de Chile, y Unidad de Pediatría. Hospital Base Valdivia.

ABSTRACT

Evaluation and characterization of hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase

Introduction: L-asparaginase (L-asp) is an antineoplastic agent that has among its adverse reactions, hyperglycemia. Each insulin molecule has three asparagine residues which are hydrolyzed by L-asp, decreasing insulin synthesis and resulting in hyperglycemia. The objective of this study is to describe the characteristics of hyperglycemia associated with the use of L-asp in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).

Patients and Method: A retrospective study that included review of medical records of all children admitted to Valdivia Center of the National Children's Antineoplastic Drug Program, between 2002 and 2009 was performed. Patient backgrounds were evaluated and those who were suspected to present adverse drug reactions were evaluated according to the causality classification of Karch and Lasagna. **Results:** 85 of 102 patients who met the inclusion criteria entered the study. The incidence of hyperglycemia was 6.74%. The patients with hyperglycemia were those older than 9.5 years of age, with risk of obesity, diabetes, family history of diabetes mellitus and concomitant corticosteroid treatment. **Conclusion:** The characteristics of hyperglycemia in patients treated with L-asp coincide with those of the literature. Simultaneous administration of corticosteroids and L-asp make difficult to determine causality of L-asp, so further research is needed.

(Key words: Adverse reaction, L-asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, hyperglycemia).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 387-395

RESUMEN

Introducción: L-asparaginasa (L-asp), es un agente antineoplásico, entre cuyos efectos adversos se describe hiperglicemia dado que cada molécula de insulina tiene tres residuos de asparragina que son hidrolizados por

Recibido el 18 de septiembre de 2012, devuelto para corregir el 20 de noviembre de 2012, segunda versión 18 de febrero de 2013, aceptado para publicación el 9 de julio de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Mónica Kyonen L.
E-mail: mkyonen@yahoo.com

L-asp, produciendo disminución de la síntesis de insulina con la consecuente hiperglicemia. Nuestro objetivo fue describir las características de la hiperglicemia asociada al uso de L-asp en niños en tratamiento por LLA. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo que incluyó la revisión de historias clínicas de todos los niños, ingresados al Centro Valdivia, del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas, entre los años 2002 y 2009. Se evaluaron los antecedentes de los pacientes y aquellos que resultaron sospechosos de reacción adversa a medicamentos, se evaluaron según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna. **Resultados:** Ingresaron al estudio 85 de 102 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. La incidencia de hiperglicemia fue 6,74%. Los pacientes que presentaron hiperglicemia fueron aquellos con edad mayor a 9,5 años, riesgo de obesidad, antecedentes familiares de diabetes Diabetes Mellitus y tratamiento concomitante con corticoides. **Conclusión:** Las características de los pacientes con hiperglicemia en tratamiento con L-asp coinciden con los de la literatura. La administración simultánea de corticoides y L-asp dificulta la determinación de causalidad de L-asp, por lo que es importante que se continúe en el futuro con esta línea de investigación. **(Palabras clave:** Reacción adversa, L-asparaginasa, leucemia linfoblástica aguda, hiperglicemia). Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 387-395

Introducción

El Hospital Base Valdivia es un centro de referencia nacional para el estudio y tratamiento de pacientes portadores de cáncer, beneficiarios del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) procedentes de las regiones X, XI, XII y XIV. Anualmente se reciben entre 15 y 24 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA). PINDA en sus protocolos de inducción y consolidación de la remisión para LLA, considera quimioterapia combinada con diversos agentes antineoplásicos, entre ellos L-asparaginasa (L-asp), enzima de origen bacteriano, que puede ser obtenida naturalmente a partir de *Escherichia coli* y *Erwinia chrysantemi*¹. Además de estas formas nativas, existe PEG-L-asparaginasa (PEG-asp), que es L-asp proveniente de *E. coli* conjugada con un grupo polietilenglicol (PEG) y desarrollada con el objeto de mejorar características farmacocinéticas.

Casi todos los tejidos normales sintetizan asparagina en cantidades suficientes para la síntesis proteica. Algunas neoplasias, como LLA necesitan una fuente exógena de dicho aminoácido, ya que poseen muy bajos niveles de asparagina sintetasa, enzima que cataliza la producción de este aminoácido². Los linfoblastos obtienen por lo tanto asparagina a partir del plasma del huésped. L-asp hidroliza la asparagina a ácido aspártico y amonio resultando en depleción de la asparagina sérica y muerte de los linfoblastos^{2,3}.

Las Reacciones adversas a medicamentos (RAM) provocadas por L-asp tienen una incidencia variable, 5-33% de acuerdo a datos internacionales^{4,5}. Entre las más frecuentemente observadas se encuentran las reacciones de hipersensibilidad con una incidencia de 0-45%⁶, desequilibrio de las proteínas de la coagulación 1-37%^{7,8}, alteraciones neurológicas tales como somnolencia, agitación, depresión, alucinaciones, desorientación, convulsiones y coma, 0-25%^{9,10}, anormalidades de la función hepática 0-3%, caracterizada por aumento de transaminasas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina y cambios en el metabolismo de los lípidos^{11,12}, pancreatitis 0-16%¹³ y alteraciones en el metabolismo de la glucosa ocasionando hiperglicemia y diabetes mellitus 2,5-23%¹⁴.

Roberson y cols¹⁵, describen que 10-15% de los pacientes con LLA presentaron hiperglicemia, en asociación al uso de L-asp, corticoides e infecciones. Por otra parte, se ha demostrado que la hemoglobina glicosilada basal en pacientes con diagnóstico de LLA es mayor que la observada en pacientes no leucémicos, especialmente cuando el recuento leucocitario es mayor a 20.000/mm³ probablemente asociado a una alteración en la producción de citoquinas por disregulación inmune.

L-asp produce hiperglicemia mediante hidrólisis de los residuos de asparagina de la insulina; cada molécula tiene tres residuos de ésta, produciendo disminución de su síntesis tanto como de su secreción en las células beta

del páncreas. También altera la función de los receptores de ésta.

Los corticoides estimulan la gluconeogénesis y causan disminución de la utilización periférica de la glucosa. El uso combinado de L-asp y corticoides sinérgicamente produce hiperglicemia y pancreatitis¹⁵, por lo que se recomienda medir glicemia y amilase pre y post administración de L-asp. Baillargeon y cols¹⁶, describieron hiperglicemia en 4-15% de los niños en tratamiento combinado con L-asp y corticoides por LLA.

La detección y tratamiento tempranos de la hiperglicemia se consideran un paso clave en la prevención de complicaciones agudas tales como síndrome hiperosmolar hiperglicémico no cetoacídico y cetoacidosis diabética¹⁷.

La determinación de la causalidad de una sospecha de RAM, se basa en los criterios de la Tabla de Decisiones de Karch y Lasagna (preguntas del Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia) y en las Categorías de Causalidad de la OMS que asignan puntaje a las sospechas de RAM y clasifica como definitivas (≥ 8 puntos) a aquellas alteraciones que guardan relación temporal con la administración del medicamento y no pueden ser atribuidas a la enfermedad u otro fármaco; RAM probables (6-7 puntos) alteraciones, que si bien guardan relación temporal con la administración del fármaco, no podrían ser explicadas por la enfermedad u otro medicamento administrado, ya que responden favorablemente a la suspensión de la droga. En la categoría de posibles (4-5 puntos), caen las alteraciones observadas después de la exposición al medicamento, que podrían ser causadas por la enfermedad de base o la administración de otra droga y en las cuales no hay información respecto a la respuesta a la suspensión del fármaco. Las RAM condicionales/no clasificadas (1-3 puntos), son aquellas en las cuales es necesario contar con mayores antecedentes para una apropiada evaluación y las improbables (< 1 punto), no guardan relación temporal con la exposición al fármaco y pueden ser atribuidas a la enfermedad de base o a otro fármaco.

El objetivo de este trabajo es describir las características de la hiperglicemia asociada al uso de L-asp en niños en tratamiento por LLA.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo que incluyó la revisión de historias clínicas de todos los niños con diagnóstico y tratamiento por LLA, ingresados al centro PINDA Valdivia, entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2009, ambas fechas incluidas.

Durante el tratamiento según Protocolo de Inducción PINDA para LLA, se administró L-asp en dosis de 5.000 UI/m² de superficie corporal, vía endovenosa, día por medio por 8 veces. El Protocolo de Reinducción consideró el uso de L-asp en dosis de 10.000 UI/m² de superficie corporal, día por medio, vía endovenosa, por 4 veces y 10.000 UI/m² de superficie corporal en dosis única endovenosa, en los bloques de recidiva.

Se definió como ayuno a la falta de ingesta calórica durante al menos 8 h; normoglicemia a glicemia en ayunas 100-125 mg/dl; Intolerancia a la glucosa a glicemia entre 140 y 199 mg/dl a las 2 h después de una carga estandarizada de glucosa y Diabetes Mellitus, como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglicemia crónica que resulta de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos¹⁸.

Durante el protocolo de Inducción se administró prednisona 60 mg/m²/día por 28 días; en Reinducción, dexametasona 10 mg/m²/día por 21 días; y en Recaída, dexametasona 20 mg/m²/día por cinco días en cada bloque.

Se evaluaron las fichas clínicas de todos los pacientes portadores de LLA menores de 14 años 11 meses y 28 días de edad al momento del diagnóstico. Se excluyeron del estudio pacientes fallecidos antes de iniciar tratamiento con L-asp, portadores conocidos de Diabetes Mellitus, pacientes trasladados desde o hacia otro centro asistencial durante el tratamiento con L-asp, pacientes tratados con PEG-asp y los pacientes cuyas fichas clínicas no estuvieron disponibles al momento del estudio. Se obtuvo datos de alteraciones clínicas, tales como polidipsia, poliuria, polifagia y de laboratorio, tales como glicemia, pruebas de función pancreática, hepática y electrolitos sanguíneos, durante el tiempo que el paciente estuvo en tratamiento con L-asp.

Se seleccionó aquellas alteraciones sospechas de RAM y fueron evaluadas según el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia¹⁹; las sospechas de RAM que resultaron ser probables, fueron ingresadas al estudio de episodios hiperglicémicos en relación al uso de L-asp.

Resultados

Entre el 9 de enero del año 2002 y el 1 de diciembre del año 2009, ingresaron al centro PINDA un total de 102 niños con diagnóstico de LLA.

Se enrolaron en el estudio 85 de 102 pacientes que reunieron los criterios de inclusión; 17 pacientes fueron excluidos: 3 por traslado a otro centro asistencial y 14 por falta de disponibilidad de las historias clínicas al momento de la revisión.

De los 85 pacientes, 73 presentaron 89 episodios de hiperglicemia, registrándose 1,2 episodios de hiperglicemia por paciente. Cada episodio fue evaluado mediante el Algoritmo

de Causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia, resultando en la categoría Probable, 6, en la Posible se ubicaron 21, en la Condicional se registraron 20, y en la Improbable 42 episodios.

La incidencia de episodios de hiperglicemia secundarios al tratamiento con L-asp en niños con LLA, fue de 6,74% (6 de 89 episodios de hiperglicemia).

Los antecedentes generales, protocolos de tratamiento y valores de laboratorio de los pacientes con RAM observados según categorización de RAM se muestran en la tabla 1. En la tabla 2 se describen las características de cada uno de los 6 pacientes con RAM probable y en la tabla 3, se presentan las características clínicas y de laboratorio de 6 pacientes con RAM probable.

Dos de 6 pacientes recibieron tratamiento para la RAM. El régimen diabético fue la primera medida instaurada para controlar la hiperglicemia. En el episodio inicial, además se administró insulina cristalina s.c. por 48 h, para controlar glicemias > 250 mg/dL y Glibencla-

Tabla 1. Distribución de las categorías de RAM según variables

Variables		Probable n = 6	Posible n = 21	Condicional n = 20	Improbable n = 42
Edad (años)		9,6 ± 4,8	6,2 ± 4,1	7,1 ± 4,1	5,59 ± 3,3
Género	Masculino	3	11	9	23
	Femenino	3	10	11	19
IMC	p < 10	0	0	0	5
	p 10 y p < 85	2	11	11	22
	p 85 y p < 95	2	6	8	7
	p ≥ 95	2	4	1	8
Antecedentes familiares DM		3	7	7	14
Etapa tratamiento	Inducción	3	14	15	38
	Consolidación	0	2	1	0
	Reinducción	1	2	3	2
	Recaída	2	3	1	2
Fármacos concomitantes	Prednisona	2	8	7	17
	Dexametasona	1	4	4	3
	Predn./Furosemida	1	6	8	21
	Dexa./Furosemida	2	3	1	1
Síndrome Down		0	2	2	0
Glicemia (mg/dL)		160,4 ± 225,2	109,1 ± 31,6	119,9 ± 55,6	103,6 ± 36,9
Amilaseemia (UI/L)		69,9 ± 34,3	65,5 ± 34,0	51,7 ± 28,3	49,0 ± 21,5
Potasemia (mEq/L)		4,0 ± 0,5	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,7	4,1 ± 0,6

RAM: Reacción adversa a medicamentos. DM: Diabetes mellitus. IMC: Índice de masa corporal.

mida por 14 días. En el segundo episodio, con glicemia en ayunas de 1.560 mg/dl, además del regimen diabético e insulina cristalina, se

administró insulina NPH, 6 días después del inicio de la RAM, hasta que las glicemias se normalizaron.

Tabla 2. Distribución de los 6 pacientes con RAM probable según sus características

Caso	Edad (años)	Sexo	IMC	Antecedentes familiares DM	Etapas de tratamiento	Fármacos concomitantes	Glicemia basal (mg/dL)	Glicemia con RAM (mg/dL)	Amiliasemia (UI/L)	Síntomas
1	14	F	= p 95	Sí	Reinducción	Dexametasona	85	451 *Glucosuria ++ 100 mg/dL	-	Ardor epigástrico Polidipsia Poliuria Parestesias en extremidad inferior izquierda
2	13,5	M	p 85 y < p 95	Sí	Inducción	Prednisona/furosemida	86	1.560	132,6	Acidosis metabólica parcialmente compensada, no en rangos de corregir Decaimiento Obnubilación Polidipsia Mucosas secas
3	2,9	M	= p 95	No	Recaída	Dexametasona/furosemida	97	155	99	Sin síntomas
4	6,5	F	p 10 y < p 85	Sí	Inducción	Prednisona	88	140	51,5	Sin síntomas
5	6,75	F	p 85 y < p 95	No	Inducción	Prednisona	89	219	-	Sin síntomas
6	14	M	p 10 y < p 85	No	Recaída	Dexametasona/furosemida	87	173	91,3	Sin síntomas

RAM: Reacción adversa a medicamentos. IMC: Índice de masa corporal. DM: Diabetes mellitus.

Tabla 3. Características Clínicas y de Laboratorio de 6 pacientes con RAM probable

n pac	Tipo alteración glicemia	Duración	Requerimiento tratamiento	Tiempo de tratamiento	Evaluación endocrino	Cumple criterios DM*
1	En ayuno	4 días	Ninguno	n/a	n/a	No
2	En ayuno	7 días	Insulina cristalina 8 U sc; si glicemia es > 250 mg/dl. Régimen diabético, Glibenclamida 2,5 mg	1 mes	sí	No
3	Glicemias en ayuno, con síntomas de DM	1 mes	Insulina Cristalina 6 UI bolo (0,1 UI/kg) luego 0,1 UI /kg/h en BIC Alimentación 2.000 cal: 50% cal como HC ---- 60 g x 4 veces en 4 comidas isoglucídicas; hipograso; agua libre Insulina cristalina 15 UI sc 30 min antes de cada comida Insulina lenta NPH 30 UI	> 1 mes	Sí	Sí
4	Intolerancia a la glucosa	1 mes	n/a	n/a	No	No
5	En ayuno	7 días	n/a	n/a	No	No
6	En ayuno	10 días	n/a	n/a	No	No

DM: Diabetes mellitus.

Discusión

Nuestro estudio detectó 89 episodios de hiperglicemia en 73 pacientes pediátricos tratados por LLA (RAM Probables, 6; Posibles 21; Condicionales 20 e Improbables 42), con una frecuencia de hiperglicemia fue de 82% para este grupo de pacientes. Este valor es más alto que lo informado en la literatura para niños con LLA tratados con L-asp y corticoides (4-15%)²⁰, probablemente debido a la definición de hiperglicemia, que en esta investigación fue ≥ 125 mg/dl y considerando que en la mayoría de los estudios se definió hiperglicemia como glicemias en ayunas ≥ 200 mg/dl^{15,16,20,21}.

La incidencia de hiperglicemia secundaria a L-asp (RAM Probables) fue 6,74% (6 de 89 episodios) valor que coincide con lo reportado en otros trabajos en niños tratados con L-asp por LLA (2,5-23%)¹⁴.

Análisis de causalidad según el Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Secuencia temporal: en 4 de 6 casos probables el intervalo de administración de L-asp fue compatible con la aparición de hiperglicemia, en un período que fluctuó desde 24 h a algunas semanas. En la literatura se describen episodios de hiperglicemia dentro de los primeros 30 días de tratamiento con L-asp²². Por otra parte, en 2 de 6 casos clasificados como probables, se encontró valores de elevados de glicemia previos a la administración de L-asp ($118,2 \pm 28,2$ mg/dl) y que se mantuvieron elevados en relación a la administración de L-asp, por lo cual en estos casos se consideró que el intervalo de administración no fue totalmente compatible y puede ser explicado por el uso de corticoides.

Conocimiento previo de la RAM: éste se encuentra descrito en publicaciones nacionales e internacionales, en los que se han analizado los mecanismos probables por los cuales el fármaco produce hiperglicemia en los pacientes expuestos.

Efecto de la retirada: cabe destacar que en ningún paciente se suspendió el tratamiento con L-asp, pese a la reacción adversa, ya que el costo de suspender el fármaco es mayor que el beneficio de mantener la administración de L-asp, tratando la hiperglicemia.

Reexposición: hubo reexposición al fármaco en todos los pacientes, por las razones anteriormente mencionadas. En 4 de 6 RAM probables hubo hiperglicemia luego de la readministración de la droga; en 1 de 6 RAM probables ésta fue similar con especialidades diferentes, conteniendo el mismo principio activo del fármaco (L-asp); en 1 de 6 episodios no hubo reexposición. Pui y cols.²⁰, describen que la mayoría de los pacientes que hicieron hiperglicemia no empeoraron ni presentaron elevación en los valores de glicemia luego de la reexposición a L-asp.

Existencia de una causa alternativa: en la mayoría de los pacientes hubo una explicación alternativa a la relación causal entre la RAM y L-asp, que presentó igual o menor similitud; en este estudio fue principalmente la administración concomitante de corticoides que han sido asociados a la aparición de hiperglicemia. Roberson y cols.¹⁵ Baillargeon y cols.¹⁶, tanto como Lowas y cols.¹⁹, reportan que el uso de corticoides en concomitancia con L-asp representa una limitante en la determinación de la causalidad de hiperglicemia, ya que en los protocolos para el tratamiento de LLA se administra estos fármacos de forma simultánea y con gran impacto en la inducción de la remisión medular. La frecuencia de hiperglicemia secundaria a corticoides es muy variable, 1 a 46% según estudios observacionales^{23,24} y característicamente provoca un aumento, en particular, de la glicemia postprandial, mínima elevación de la glicemia basal e insensibilidad marcada a la insulina exógena²⁵.

En relación a las características de los pacientes que presentaron hiperglicemia secundaria a L-asp, éstas fueron: edad $\geq 9,5$ años, IMC $\geq p 85$ y antecedentes familiares de Diabetes Mellitus. La glicemia promedio observada fue de 160 ± 225 mg/dl. Se observó aparición de la RAM durante la fase de Inducción.

El promedio de edad fue $> 9,5$ años en coincidencia con lo descrito en estudios previos^{15,19}, en los cuales la mayoría de los episodios de hiperglicemia se presentaron en pacientes cercanos a la pubertad, debido a un incremento de la secreción de estrógenos y testosterona, ambas hormonas relacionadas con disminución de la tolerancia a la glucosa^{15,19,20,26}.

Otro factor conocido en la presentación de hiperglicemia asociada a L-asp, es el sobrepeso, descrito previamente como un factor de riesgo importante^{19,20}. En esta serie, 4 de 6 pacientes con episodios categorizados como probables se encontraron en riesgo de obesidad (IMC > p 85). Se ha comprobado que el tejido adiposo almacena lípidos y secreta numerosas hormonas, siendo el órgano endocrino de mayor tamaño del organismo, equivalente a 10-60% del peso total de un individuo según su composición corporal e IMC²⁷.

En cuanto a los antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, las investigaciones han contribuido a apoyar la teoría genética en la patogenia de ésta; algunas están enfocadas en el consejo genético y diseño de ensayos clínicos dirigidos a una futura prevención de la Diabetes Mellitus^{40,41}. En este estudio al menos 3 de 6 pacientes tenían historia familiar de ella. Pui y cols.²⁰ reportó una alta incidencia de hiperglicemia entre los pacientes con historia familiar de Diabetes Mellitus, similar a lo descrito años después por Roberson y cols.¹⁵, en un estudio en niños con LLA tratados con L-asp y corticoides, en el que el 50% de los pacientes con hiperglicemia tuvieron antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, apoyando la existencia de un factor genético asociado al desarrollo de hiperglicemia. Se debe tener en cuenta que al ser éste un estudio retrospectivo, basado en la recolección de datos de las historias clínicas, es posible que en algunos casos haya faltado información en la ficha con respecto a los antecedentes familiares, lo cual representa un sesgo que debe ser considerado.

En relación a otros fármacos que se administraron de forma concomitante al uso de L-asp, los resultados del presente estudio mostraron que todos los pacientes fueron tratados con corticoides, prednisona o dexametasona. En relación a la administración simultánea de corticoides y L-asp, no es posible discriminar los casos de hiperglicemia causados por corticoides de aquellos causados por L-asp. Los estudios y reportes de casos hacen alusión a la hiperglicemia producida por la asociación L-asp/corticoides, ya que se administran en forma combinada^{14-17,19,28} por esta razón es necesario mantener un alto índice de sospecha

de RAM, mediante la pesquisa de síntomas y signos de hiperglicemia, con el fin de evaluar las sospechas de RAM con Algoritmo de Causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia, para su categorización.

En relación a la etapa del tratamiento, la mayoría de los episodios de hiperglicemia en las RAM probables, ocurrieron durante el protocolo de Inducción, lo que coincide con publicaciones previas en las que se describió episodios de hiperglicemia durante esta fase, mientras que en las siguientes, hubo discreto aumento de la glicemia o ésta se mantuvo en rango normal^{16,20,29,30}.

Durante el protocolo de Inducción, la administración de L-asp de acuerdo al protocolo PINDA (2006) se usó en dosis de 5.000 UI/m² de superficie corporal, por 8 veces en 3 semanas, que es más frecuente y por tiempo más prolongado que en otras fases en las que se administra L-asp.

En cuanto al tratamiento de la hiperglicemia, 2 de los 6 pacientes categorizados como Probables recibieron tratamiento que consistió en régimen diabético en todos los casos, administración de hipoglicemiantes orales (metformina o glibenclamida) en algunos casos y/o uso de insulina regular y/o insulina NPH, en aquellos episodios en los que la glicemia superaba los 200 mg/dL. En la literatura internacional se describe como medida terapéutica para el tratamiento de pacientes con hiperglicemia asociada a L-asp, la modificación de la dieta a un régimen diabético hipocalórico y líquidos, además de tratamiento con insulina regular, en la mayoría de los casos^{15,16,28,31-35}. La duración del tratamiento descrito en la bibliografía, va desde unos pocos días hasta un año, teniendo estricta relación con el logro de normoglicemia²⁸. En general, la literatura señala que debe ofrecerse un rápido tratamiento buscando la normoglicemia, de manera de prevenir eventos más graves como cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetoacidótico^{16,20}, eventos adversos que no se presentaron durante este estudio.

En conclusión, la incidencia de hiperglicemia asociada al uso de L-asp fue 6,74%, similar a lo descrito en la literatura internacional, siendo: edad \geq 9,5 años, riesgo de obesidad,

antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, tratamiento de Inducción y administración concomitante de corticoides, los factores asociados a su presentación. La información recolectada fue insuficiente para atribuir los episodios de hiperglicemia al tratamiento con L-asp, quedando categorizada como relación causal Probable de acuerdo al Algoritmo de Causalidad. La administración simultánea de corticoides en todos los casos permite atribuir los episodios de hiperglicemia a la asociación corticoides – L-asp, más que a uno u otro medicamento. El conocimiento de la frecuencia de las RAM asociadas a L-asp, permite intervenir sobre algunos de los factores de riesgo, como el de obesidad y mantener un alto índice de sospecha para su detección y tratamiento oportunos.

Referencias

- 1.- *Oettgen H, Stephenson P, Schwartz M, Leeper R, Tallal L, Tan C:* Toxicity of *E. coli* L-Asparaginase in Man. *Cancer* 1970; 25: 253-78.
- 2.- *Narta U, Kanwar S, Azmi W:* Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 61: 208-21.
- 3.- *Molineux G:* Pegylation: Engineering improved biopharmaceuticals for oncology. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 3S-8S.
- 4.- *Kyonen M, Folate I, Zolezzii P, Badilla V, Marín F:* Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1530-4.
- 5.- *Barron A, Luke K, Hsu E, Torsher L, Deveber L, Cairney A:* Toxicity Study of Erwinia Asparaginase as First Line Therapy for Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. Hannover. Proceedings of the 5th Pharmacology Workshop Satellite to XXIV SIOP Meeting 1992; 100-4.
- 6.- *Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al:* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216-22.
- 7.- *Andrew M, Brooker L, Mitchell L:* Acquired Antitrombina III Deficiency Secondary to Asparaginase Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994; 15: 24-36.
- 8.- *Müller H, Boos J:* Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1998; 28: 97-113.
- 9.- *Devita VT, Hellman SY, Rosenberg SA:* *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 3rd. JB Lippincott Company, Philadelphia, PA. 1989.
- 10.- *Halton J, Nazir D, Mcqueen M, Barr R:* Blood Lipid Profiles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1998; 83: 379-84.
- 11.- *Parsons S, Skapek S, Neufeld E, Kuhlman C, Young M, Donnelly M:* Asparaginase-Associated Lipid Abnormalities in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1997; 89: 1886-95.
- 12.- *Karabulut R, Sönmez K, Afsarlar C, Türkyılmaz Z, Canbasaklar A, Kale N:* Pancreas Pseudocyst Associated with L-asparaginase Treatment: a Case Report. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 667-9.
- 13.- *Hsu Y, Chen Y, Ho C, Kao W, Chao T:* Diabetic ketoacidosis and persistent hyperglycemia as long-term complications of L-asparaginase-induced pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65: 441-5.
- 14.- *Roberson J, Raju S, Shelso J, Pui C, Howard S:* Diabetic Ketoacidosis During Therapy For Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1207-12.
- 15.- *Baillargeon J, Langevin A, Mullins J, et al:* Transient Hyperglycemia in Hispanic Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 960-3.
- 16.- *Spinola-Castro A, Siviero-Miachon A, Andreoni S, Tosta-Hernández P, Macedo C, Lee M:* Transient Hyperglycemia During Childhood Acute Lymphocytic Leukemia Chemotherapy: An Old Event Revisited. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2009; 7: 465-72.
- 17.- *Craig M, Hattersley A, Donaghue K:* Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 3-12.
- 18.- *Karch F, Lasagna L:* Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.
- 19.- *Lowas S, Marks D, Malempati S:* Prevalence of Transient Hyperglycemia During Induction Chemotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 814-8.
- 20.- *Pui C, Burghen G:* Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981; 99: 46-50.
- 21.- *Sonabend R, Mckay S, Okcu M, Yan J, Haymond M, Margolin J:* Hyperglycemia During Induction Therapy

- Is Associated With Increased Infectious Complications in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 387-92.
- 22.- *Ministerio de Salud Chile*: Protocolo Cáncer Infantil. 2006.
- 23.- *Vásquez F*: Manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con corticoides. *Av Diabetol* 2006; 22: 194-9.
- 24.- *Braithwaite S, Barr W, Rahman A, Qudsi S*: Managing diabetes during glucocorticoid therapy. How to avoid metabolic emergencies. *Postgrad Med* 1998; 104: 163-6.
- 25.- *Levetan C, Magee M*: Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 745-70.
- 26.- *Ortega J, Nesbit M, Donaldson M*: L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1977; 37: 535.
- 27.- *Rocha V, Libby P*: The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid*. 2008; 18: 175-83.
- 28.- *Alves C, Chaves C, Souza M*: Diabetes Melito Transitorio Relacionado à Terapia Com L-Asparaginase. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 635-8.
- 29.- *Jaffe N*: Diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy. *J Paediatr* 1972; 81: 1220-1.
- 30.- *Howard S, Pui C*: Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews* 2002; 16: 225-43.
- 31.- *Charan V, Desai N, Singh A*: Diabetes mellitus and pancreatitis as a complication of L-asparaginase therapy. *Indian Pediatr* 1993; 30: 809-10.
- 32.- *Gillette P, Hill L, Starling K, Fernbach D*: Transient diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy in acute leukemia. *The Journal of Pediatrics* 1972; 81: 10-11.
- 33.- *Shenoy A, Nithyananda M, Aravindakshan R*: Transient Diabetes Mellitus following L-Asparaginase Therapy. *Kuwait Medical Journal* 2007; 39: 188-9.
- 34.- *Arranz A, Cabezudo M, Andía V, López A, Báñez A*: Hiperglucemia grave con coma hiperosmolar y acidosis láctica inducida por L-asparaginasa y prednisona. *Endocrinol Nutr* 2003, 50: 348-50.
- 35.- *Dundar B, Eren E, Oktem F, Dundar N, Tunc B, Canatan D*: Hyperosmolar non-ketotic syndrome in a child associated with L-asparaginase and prednisolone. *Pediatrics International* 2007; 49: 256-7.
- 36.- *Avramis V. and Tiwari P*: Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Nanomedicine* 2006; 1: 241-54.
- 37.- *Baudrand R, Arteaga E, Moreno M*: El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1294-301.
- 38.- *De Pablos P, Martínez F*: Significado clínico de la obesidad abdominal. *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 265-71.
- 39.- *Asenjo S, Muzzo BS, Pérez MV, Ugarte PF, Willshaw ME*: Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 534-541.
- 40.- *Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ*: High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210-4.
- 41.- *Sipetic S, Vlajinac H, Kocev N, Marinkovic J*: The Belgrade childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes. *European Journal of Public Health* 2005; 15: 117-22.

Accidente vascular encefálico. Presentación clínica y factores de riesgo

MARTA HERNÁNDEZ CH.¹, CATALINA SAMSÓ Z.², RAÚL ESCOBAR H.¹, TOMÁS MESA L.¹

1. Neuropediatra, Facultad de Medicina, División de Pediatría, Sección Neurología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Becada neuropediatría. Facultad de Medicina, División de Pediatría, Sección Neurología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Clinical presentation and risk factors of cerebrovascular accident

Introduction: Acute focal brain dysfunction in adults serves to diagnose and to provide early rescue of the brain tissue. In children, the clinical differences of this condition compared to adults results in delayed diagnosis and treatment. **Objective:** To describe the clinical presentation and risk factors of CVA in 156 children and related to age and type of CVA. **Patients and Method:** A CVA registry of newborn to 18 years old was started in January 2003 were analyzed. Diagnosis was confirmed by brain imaging. **Results:** The median of age was 4.9 month (33% was newborn, 46% < 6 years old, 21% > 6 years old); 64% were males. Arterial ischemic stroke represented 85%, the rest were cerebral sinovenous thrombosis. In the clinical manifestations the diffuse signs were more frequently seen (67%) in children < 6 years of age (p 0.001). Seizures were observed in 61% in children < 6 years old (p = 0.03), 33% presented focal signs. The most common risk factors were acute systemic diseases and heart disease. 14.7% of the patients did not present risk factors. **Conclusions:** Acute focus signals of CVA in children have no diagnostic value, unlike adults; however absence doesn't exclude focal ischemic vascular disease. The acute systemic disease was the most common risk factor for stroke.

(Key words: Acute Brain Dysfunction, pediatrics, ischemic stroke, risk factors, venous sinus thrombosis).
Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 396-402

RESUMEN

Introducción: La alteración focal aguda de la función cerebral en el adulto permite diagnosticar un accidente vascular encefálico (AVE) e iniciar precozmente el rescate de tejido cerebral. En los niños, las diferencias clínicas de esta patología en relación al adulto generan atraso, subdiagnóstico e impiden el tratamiento en la etapa aguda. **Objetivo:** Describir la presentación clínica y factores de riesgo del AVE isquémico en 156 niños, comparar la presentación clínica según edad y tipo de AVE. **Pacientes y Método:** Se analiza un registro

Recibido el 16 de noviembre de 2012, devuelto para corregir el 20 de febrero de 2013, segunda versión 23 de marzo de 2013, aceptado para publicación el 08 de abril de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Dra Marta Hernández Ch.
E-mail: mhernand@med.puc.cl

de AVE isquémico, confirmado con imágenes cerebrales, en población menor de 18 años, iniciado en Enero 2003. **Resultados:** La mediana de edad: 4,9 meses (33% recién nacidos, 46% menores 6 años y 21% mayor de 6 años), 64% fueron hombres. Los infartos arteriales correspondieron al 85% y el resto fueron trombosis de senos venosos. Predominaron los signos difusos (67%) en menores de 6 años ($p = 0,001$). Las convulsiones fueron observadas en el 61% de los niños menores de 6 años ($p = 0,03$), el 33% presentó signos focales. Los factores de riesgo más frecuentes fueron patologías sistémicas agudas y cardiopatías. En 14,7% no se encontraron factores de riesgo. **Conclusiones:** La búsqueda de signos focales agudos de AVE no tiene utilidad diagnóstica en el niño, a diferencia de los adultos, pues su ausencia no excluye patología vascular isquémica focal. La patología sistémica aguda fue el factor de riesgo más frecuente para AVE.

(**Palabras clave:** Disfunción Cerebral Aguda, pediatría, AVE isquémico, factores de riesgo, trombosis de senos venosos).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 396-402

Introducción

La OMS define el accidente vascular encefálico (AVE) como “el inicio abrupto de signos neurológicos focales de origen vascular que dura más de 24 h”¹. Esto ha llevado a que la población consulte y el equipo de salud diagnostique precozmente el evento, permitiendo rescatar el tejido afectado bajo el lema “tiempo es cerebro”^{2,3}. En la población infantil, el AVE es una patología grave pero subdiagnosticada. Está entre las 10 primeras causas de mortalidad infantil y se describe hasta un 60% de secuelas motoras y cognitivas que ejercen su impacto durante muchas décadas⁴⁻⁶.

Sin embargo, es difícil diagnosticar AVE en la población pediátrica porque hay poca sospecha clínica, la presentación es variada e inespecífica, hay una amplia gama de diagnóstico diferencial y múltiples factores de riesgo. Todas estas causas llevan a retraso diagnóstico y subdiagnóstico en más de la mitad de los casos, lo que priva al paciente de los beneficios de una intervención precoz⁷⁻¹⁰. El tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico, en centros terciarios de USA y Canadá, es de 42 h¹¹⁻¹³.

Los factores de riesgo del adulto como la hipertensión, hipercolesterolemia, arteriosclerosis, diabetes, tabaquismo y obesidad, son muy infrecuentes en niños. Entre los factores de riesgo más frecuentes en la edad pediátrica están las cardiopatías (congénitas y adquiridas), infecciones, enfermedades metabólicas, traumas de cráneo y cuello, vasculitis, trombofilias (hereditarias o adquiridas), y enfer-

medades crónicas (síndrome nefrótico, colitis ulcerosa, entre otras). A pesar de lo anterior, hasta en un 30% de los AVE infantiles no se encuentra causa y en un 40% hay más de dos factores de riesgo¹⁴⁻¹⁷.

La aparición de signos neurológicos agudos en niños con factores de riesgo conocidos debe hacer sospechar un AVE, aún en ausencia de focalización neurológica. En lactantes, la presentación usual del AVE es convulsiones, compromiso de conciencia y compromiso del estado general, que también puede ser la presentación de una sepsis, estado gripal u otro trastorno agudo del lactante. Los signos focales como hemiparesia o déficit visual agudo pueden estar ausentes, pueden aparecer transitoriamente, aun en presencia de una lesión permanente o ser difícilmente reconocibles por el pediatra general^{12,18-21}.

El objetivo de este reporte es describir la presentación clínica de 156 niños con AVE isquémico y comparar los síntomas en relación a la edad y subtipo de AVE.

Pacientes y Método

Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de niños con AVE isquémico, reclutado desde el año de 2003 a febrero de 2012 en un registro de AVE. Los pacientes ingresaron a un centro terciario o fueron controlados antes de las dos semanas del AVE en la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la PUC.

Criterios de inclusión: Recién nacidos de término (37 semanas), niños y adolescentes hasta 18 años de edad al momento del AVE; neuroimágenes que confirman el AVE isquémico (resonancia magnética cerebral o tomografía computada), diagnóstico reciente (no más de tres semanas del evento). Criterios de exclusión: crisis isquémicas transitorias y datos incompletos.

La recolección de datos se realizó en una ficha clínica diseñada que registra datos del cuadro clínico inicial, imágenes cerebrales, tipo de AVE, exámenes realizados, evolución al alta y controles posteriores.

La presentación clínica de los pacientes se dividió en síntomas agudos focales, difusos y convulsiones. Los síntomas focales se definieron como aquellos que permiten localizar la zona cerebral afectada (Ej. una hemiparesia izquierda evoca una lesión en la zona motora o cápsula interna derecha). Los síntomas difusos incluyeron cefalea, náuseas, vómitos y compromiso de conciencia; estos sugieren un compromiso extenso del cerebro pero no permiten localizar la lesión. Una convulsión fue definida como una descarga neuronal paroxística, que altera en forma transitoria la función cerebral.

Los factores de riesgo se clasificaron en enfermedades agudas sistémicas (fiebre, shock, sepsis, deshidratación, acidosis) cardiopatías (congénitas y adquiridas), enfermedades crónicas sistémicas y enfermedades crónicas de cabeza-cuello (síndrome nefrótico, cánceres, colitis ulcerosa, trombofilias, Sturge Weber, PHACES etc.), vasculopatías o arteriopatías (moyamoya, disección arterial, vasculitis etc.) y enfermedades agudas de cabeza y cuello (meningitis, faringitis, cirugía reciente, infección senos paranasales), según el International Pediatric stroke study²². Las categorías de factores de riesgo no son excluyentes y hay pacientes que tienen más de un factor de riesgo.

Para evaluar la asociación de los signos clínicos con la edad se dicotomizó la muestra en relación a la edad en recién nacidos (RN) y mayores de 28 días. A su vez, este último tramo de edad se dividió en menor a 6 años e igual o mayor de 6 años, considerando que el mayor desarrollo cerebral se produce antes de

los 6 años. Los AVE se dividieron en isquémico arterial y trombosis de senos venosos²³.

El análisis estadístico fue realizado usando SPSS. Las diferencias en las características demográficas (edad, sexo, presentación clínica) entre los grupos etarios fueron comparadas usando χ^2 y Test exacto de Fisher para variables dicotómicas. Se establece un valor $< 0,05$ para tener significado estadístico. Para cuantificar el grado de asociación se realizó OR. Para la edad se calculó mediana y el intervalo intercuartil, ya que los datos no presentaron distribución normal.

Resultados

Se reclutaron un total de 156 niños con AVE isquémico, 50 recién nacidos (RN) y 106 mayores de 28 días. Se excluye un caso con crisis isquémica transitoria y otro caso con datos no recuperables de ficha clínica. El promedio de edad y mediana al momento del diagnóstico, para la totalidad de los pacientes fue de 36 y 4,9 meses respectivamente (rango intercuartil 5,8 días a 48 meses) y la proporción masculino/femenino fue de 1,7/1. El 67% de los casos debutaron con signos neurológicos difusos y el 61% con convulsiones. Los signos neurológicos focales se encontraron sólo en el 33% de los casos.

En relación al tipo de AVE, el 86% correspondió a infarto arterial, el que se presentó a una edad mayor que la trombosis de senos venosos (mediana 5,04 meses vs 1,32 meses). No hubo diferencias en la presentación clínica según tipo de AVE.

Al dicotomizar la muestra en recién nacidos y mayores de 28 días, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la presentación clínica de los recién nacidos y el grupo de mayor de 28 días, con un predominio de signos difusos ($p = 0,0001$ y $OR = 47,2$) y convulsiones ($p = 0,0001$ y $OR = 5,1$) en RN con signos focales infrecuentes ($p = 0,0001$ y $OR = 0,002$) (tabla 1). No hubo diferencias significativas entre la presentación clínica y tipo de AVE (tabla 2).

Los signos difusos (compromiso de conciencia, trastornos de alimentación y apneas)

se presentaron en 49/50 RN; sólo en 1 RN se pudo evidenciar un signo focal (hemiparesia)

Al estratificar la muestra de los mayores de 28 días en < de 6 años y \geq a 6 años, se observaron diferencias entre ambos grupos en relación al tipo de AVE. En cuanto a presentación clínica en menores de 6 años, predominaron los signos difusos ($p = 0,001$ y OR = 18,6; IC = 6,9-50) y las convulsiones ($p = 0,01$ y OR = 3,6; IC = 1,6-8,1) al igual que en recién nacidos. En la población mayor de 6 años (33 niños) predominaron en forma estadística-

mente significativa los signos focales (81,8% $p = 0,001$) (tabla 3).

Los factores de riesgo más frecuentes para ambos tipo de AVE fueron la condición sistémica aguda, que acontece para el 55,8% de todos los casos y es mayor para trombosis de senos venosos, pero sin significancia estadística). Le sigue en frecuencia las cardiopatías con un 32,7%, donde predominan las cardiopatías congénitas (28,2%) vs adquiridas (4,5%). Las enfermedades crónicas y las enfermedades agudas de cabeza y cuello tiene una distribu-

Tabla 1. Características de 156 pacientes con AVE pediátrico

	Recién nacidos (n = 50)	> 28 días-18 años (n = 106)	Valor p	OR (IC)
Media	3,94 días	4,3 años		
Mediana	1,99 días	2 años		
Rango intercuartil	1-6 días	4,9 mes-7,8 años		
Sexo masculino	34 (68%)	66 (62,3%)	0,3	1,3 (0,6-2,6)
Signos difusos	49 (98%)	54 (51%)	0,0001	47,2 (6,2-354,3)
Convulsiones	42 (82%)	54 (51%)	0,0001	5,1 (2,2-11,8)
Signos focales	1 (2%)	52 (49%)	0,0001	0,02 (0,003-0,16)
AVE isquémico arterial	41 (82%)	93 (88%)	0,16	0,7 (0,43-1,3)
trombosis de senos venosos	9 (18%)	13 (12%)		

Tabla 2. Características clínicas de 156 niños según tipo de AVE

	Infarto arterial	TSV	valor p	OR	(IC)
n (156)	134	22			
Mediana edad (años)	0,42	0,11			
Neonatos n (%)	45 (33,6)	11 (50)	0,05*	0,51	(0,20 - 1,25)
Sexo masculino n (%)	85 (63,4)	15 (68,2)	0,6	0,9	(0,31 - 2,1)
Signos difusos n (%)	89 (66,4)	15 (68,2)	0,6	0,9	(0,35 - 2,4)
Convulsiones n (%)	83 (62)	12 (54,5)	0,33	1,3	(0,55 - 3,56)
Signos focales n (%)	45 (33,5)	7 (31,8)	0,5	1,8	(0,41 - 2,85)

Tabla 3. Características de 106 niños con AVE isquémico según estrato de edad

	< 6 años n = 73	> o igual 6 años n = 33	valor p	OR (IC)
Sexo masculino	43 (58,9)	23 (69,7)	0,15	0,6 (0,26; 1,5)
Signos difusos	48 (65,7)	6 (18,2)	0,0001	8,6 (3,2; 23,7)
Signos focales	25 (34,2)	27 (81,8)	0,0001	0,1 (0,04; 0,3)
Convulsiones	42 (57,5)	12 (36,4%)	0,03	
AVE isquémico arterial	68 (93,2%)	25 (75,8%)	0,016	4,4 (1,3 - 14,5)
Trombosis senos venosos	5 (6,8)	8 (24,2)	0,016	0,2 (0,07 - 0,8)

Tabla 4. Factores de riesgo de AVE isquémico en 156 pacientes pediátricos

Factor de riesgo	AVE arterial		Trombosis senos venosos		Total		valor p
	n	%	n	%	n	%	
Enfermedad aguda sistémica	71	(53,0)	16	(72,7)	87	(55,8)	0,06
Cardiopatías (congénitas y adquiridas)	45	(33,6)	6	(27,3)	51	(32,7)	0,55
Enfermedad crónica subyacente	35	(22,4)	6	(27,3)	41	(26,3)	0,9
Enfermedad aguda de cabeza y cuello	31	(23,1)	7	(31,8)	38	(24,4)	0,37
Vasculopatías	14	(10,4)	3	(13,6)	17	(10,9)	0,6

ción similar y las vasculopatías son las menos frecuentes (10,9%) (tabla 4).

Discusión

En nuestro estudio, la presentación clínica del AVE pediátrico, tuvo como síntomas cardinales el compromiso difuso del sistema nervioso central y las convulsiones. Ambos síntomas van disminuyendo en frecuencia a medida que aumenta la edad. A mayor edad, los niños ya comienzan a focalizar las lesiones cerebrales y después de los 6 años, el porcentaje de signos focales como presentación inicial de un AVE fue de 81,8% y las convulsiones disminuyeron desde el 82% para los recién nacidos a 36% en población de escolares mayor de 6 años. En la población adulta, en cambio, predominan los signos focales y las convulsiones son infrecuentes en las primeras 24 h del evento²⁴.

Comparando nuestras cifras con los reportes de Singh et al²⁵ y Abend et al¹⁸, en cuanto a convulsiones como síntoma de presentación inicial, tenemos diferencias importantes ya que en nuestra serie tenemos un 61% de convulsiones como presentación inicial en la muestra de 156 niños y ellos reportan un 21 y 22% respectivamente. Creemos que la diferencia radica en que en ambos casos excluyeron recién nacidos (33% de nuestra población), que el promedio de edad de los niños es mayor (8,4 y 5,7 años vs 3 años del nuestro) y que el tamaño muestral es inferior (77 y 60 casos respectivamente).

En relación a la presentación inicial con signos focales, Srinivasan²⁶, presenta 107 niños con AVE isquémico (82 mayores de 28

días) e informa un porcentaje alto de signos focales, (86%) en relación al 51% nuestro. Esta diferencia puede ser porque Srinivasan Incluye como signo focal convulsiones focales que en nuestro trabajo están incluidos como convulsiones. No informa el promedio de edad de su muestra, por lo que no podemos saber si el 20% de déficit visual, afasia o trastornos sensoriales fueron encontrados en población mayor, que puede definir su síntoma. En nuestro trabajo, la población mayor de 6 años también presenta un alto porcentaje de déficit focal (81,8%) que desaparece en la población de menor edad. Hartman et al²⁷, presenta 125 pacientes con AVE y describe compromiso de conciencia, cefalea y convulsiones en el 67, 100 y 83% de los casos en las primeras 24 h del evento, pero en su muestra igualmente excluye recién nacidos e incluye AVE hemorrágicos, los que forman el 50% de su muestra.

En cuanto a los factores de riesgo, en el 83,5% de los casos, se encontró un factor de riesgo. El más frecuente fue la enfermedad sistémica aguda seguida de cardiopatías y enfermedades crónicas. Es importante señalar que en 23 pacientes (14,7%) no hubo factor de riesgo identificable. Estos resultados difieren de lo encontrado por Mackay²², quien reportó que la condición más frecuentemente encontrada en una muestra de 676 niños fue la arteriopatía con un 53%, seguida de las cardiopatías. Al igual que los trabajos anteriores, excluye recién nacidos, lo que la hace diferente de nuestra muestra y que en el 80% de los casos tenían además estudio vascular con angiografía convencional o angiografía por resonancia magnética (angioTAC o angiografía convencional), lo que no sucedió y es una falencia en nuestro estudio ya que es necesario para la prevención

secundaria. El conocer si el AVE arterial incluye una estenosis arterial tiene importantes implicancias, por cuanto el riesgo de recurrencias en estos casos es tan alto como 66% dentro de los primeros 5 años^{5,28}.

La fortaleza de este trabajo radica en que es el primer estudio en Chile de AVE infantil, la población es numerosa comparada con otras series, el seguimiento fue prospectivo y se obtuvieron imágenes cerebrales en el 100% de los casos. Entre las debilidades de nuestro trabajo está el hecho que la recolección de los datos es tardía porque el diagnóstico es tardío y probablemente la información de las primeras 24-48 h pudiera estar sesgada.

Es importante realizar esfuerzos para aumentar la sospecha de AVE, tanto en la población general como en el equipo médico, considerando que la mortalidad es de 12 a 15%, la morbilidad es de 60-70% y hay hasta un 35% de recurrencias en niños mayores de 28 días⁵. Dada la poca especificidad de la presentación clínica encontrada, pensamos que hay una necesidad de instituir medidas de prevención, diagnóstico precoz cuidado especiales de AVE y prevención de recurrencias.

Referencias

- 1.- *World Health Organization*: Cerebrovascular Disorders. 1998; Available at: whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_43.pdf. Accessed Junio, 2012.
- 2.- *Saver JL*: Time is brain-quantified. *Stroke* 2006; 37 (1): 263-6.
- 3.- *Muresan I, Favrole P, Levy P, Andreux F, Marro B, Alamowitch S*: Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol* 2010; 67 (11): 1323-8.
- 4.- *Kerr LM, Anderson DM, Thompson JA, Lyver SM, Call GK*: Ischemic stroke in the young: evaluation and age comparison of patients six months to thirty-nine years. *J Child Neurol* 1993; 8 (3): 266-70.
- 5.- *Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ*: Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42 (7): 455-61.
- 6.- *Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC*: Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003; 61 (2): 189-94.
- 7.- *Amlie-Lefond C, Chan AKC, Kirton A, et al*: Thrombolysis in acute childhood stroke: Design and challenges of the thrombolysis in pediatric stroke clinical trial. *Neuroepidemiology* 2009; 32 (4): 279-86.
- 8.- *Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, et al*: Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multi-centre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (6): 530-6.
- 9.- *Cicccone S, Cappella M, Borgna-Pignatti C*: Ischemic stroke in infants and children: Practical management in emergency. *Stroke Research and Treatment* 2011.
- 10.- *Carpenter J, Tsuchida T, Lynch JK*: Treatment of arterial ischemic stroke in children. *Expert Rev Neurother* 2007; 7 (4): 383-92.
- 11.- *Braun KP, Kappelle LJ, Kirkham FJ, Deveber G*: Diagnostic pitfalls in paediatric ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48 (12): 985-90.
- 12.- *deVeber GA*: Delays in the timely diagnosis of stroke in children. *Nat Rev Neurol* 2010; 6 (2): 64-6.
- 13.- *Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ*: Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics* 2002; 110 (5): 924-8.
- 14.- *Bernard TJ, Fenton LZ, Apkon SD, et al*: Biomarkers of Hypercoagulability and Inflammation in Childhood-Onset Arterial Ischemic Stroke. *J Pediatr* 2010; 156 (4): 651-6.
- 15.- *Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Goldenberg NA*: The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke. *Thromb Res* 2011; 127 (1): 6-12.
- 16.- *Barreirinho S, Ferro A, Santos M, et al*: Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol* 2003; 28 (2): 134-8.
- 17.- *Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al*: Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol* 2011; 69 (1): 130-40.
- 18.- *Abend NS, Beslow LA, Smith SE, et al*: Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J Pediatr* 2011; 159 (3): 479-83.
- 19.- *deVeber G*: Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29 (6): 567-73.
- 20.- *Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al*: Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011; 128 (6): e1402-10.
- 21.- *Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, et al*: Risk of later seizure after perinatal arterial ischemic stroke: A prospective cohort study. *Pediatrics* 2011; 127 (6): e1550-e7.
- 22.- *MacKay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber GA, Ganesan V*: Arterial ischemic stroke risk factors: The international pediatric stroke study. *Ann Neurol* 2011; 69 (1): 130-40.

- 23.- *Dlamini N, Kirkham FJ*: Stroke and cerebrovascular disorders. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (6): 751-61.
- 24.- *Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al*: Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia (Series 4)* 2008; 49 (6): 974-81.
- 25.- *Singh RK, Zecavati N, Singh J, et al*: Seizures in acute childhood stroke. *J Pediatr* 2012; 160 (2): 291-6.
- 26.- *Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT*: Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics* 2009; 124 (2): e227-34.
- 27.- *Hartman AL, Lunney KM, Serena JE*: Pediatric Stroke: Do Clinical Factors Predict Delays in Presentation? *J Pediatr* 2009; 154 (5): 727-32.e1.
- 28.- *Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC*: Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007; 119 (3): 495-501.

Defectos de la pared abdominal. Estudio comparativo entre onfalocele y gastroquisis

JULIO NAZER H.¹, LUCÍA CIFUENTES O.², ALFREDO AGUILA R.¹

1. Médico Pediatra, Maternidad Hospital Clínico Universidad de Chile.

2. Médico, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

ABSTRACT

Abdominal wall defects. A Comparative investigation between omphalocele and gastroschisis

Introduction: Omphalocele and Gastroschisis are the two most common congenital abdominal wall (AWD) defects. **Objectives:** To determine birth prevalence of Omphalocele and Gastroquisis; to verify variations in different periods and to study the associated morbidity, mortality and survival. **Patients and Method:** The database of the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) was searched between the years 1996 and 2010. **Results:** 33 newborns (NB) with AWD were investigated (11.6 per 10,000 births). 19 of the cases corresponded to omphalocele (6.7 per 10,000 births) and 14 to gastroquisis (4.9 per 10,000 births). Children with omphalocele had significantly greater association with other malformations and the frequency in males was higher and showed higher mortality rates than gastroquisis. All children with gastroquisis were born alive; they were predominantly female infants whose mothers were significantly younger. **Conclusion:** Birth omphalocele and gastroquisis prevalence were higher than published information, perhaps due to the fact that the HCUCH (Clinical Hospital of Universidad de Chile) is a reference center. Both anomalies showed a significant increase in their birth prevalence rates when compared with those previously obtained by us in the same hospital. Significant differences between these two entities were described. Omphalocele presented higher stillbirth, mortality and fatality rates; higher frequency of associated malformations and higher average maternal age.

(**Key words:** Abdominal wall defects, omphalocele, gastroquisis, congenital malformation).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 403-408

RESUMEN

Introducción: Onfalocele y gastroquisis son los defectos de la pared abdominal (DPA) más frecuentes, que por su importancia y las diferencias entre ellos merecen ser estudiados en forma especial. **Objetivos:** Establecer las tasas de prevalencia de onfalocele y gastroquisis al nacimiento. Verificar variaciones de ellas en dis-

Recibido el 03 de enero de 2012, devuelto para corregir el 23 de agosto de 2012, segunda versión 20 de noviembre de 2012, tercera versión 19 de marzo de 2013, aceptado para publicación el 15 de abril de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:

Dr. Julio Nazer H.

E-mail: jnazer@redclinicauchile.cl

tintos períodos. Estudiar la morbimortalidad asociada y su sobrevida. **Pacientes y Método:** Se revisó la base de datos ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) para el período 1996-2010. **Resultados:** Se pesquisarón 33 recién nacidos (RN) con DPA. (11,6 por 10.000 nacimientos). De ellos 19 fueron onfalocele (6,7 por 10.000) y 14 (4,9 por 10.000) gastrosquisis. Los niños con onfalocele tenían significativamente mayor asociación con otras malformaciones, su frecuencia en el sexo masculino fue mayor y mostró mayor letalidad que la gastrosquisis. Todos los niños con gastrosquisis nacieron vivos, con predominio del sexo femenino, sus madres eran significativamente más jóvenes. **Conclusión:** Onfalocele y gastrosquisis presentaron una prevalencia al nacimiento mayor que lo publicado, probablemente por ser el HCUCH un Centro de Referencia. Ambas anomalías mostraron un aumento significativo en sus tasas de prevalencia al nacimiento al compararlas con las obtenidas anteriormente por nosotros en el mismo hospital. Se demostró diferencias significativas entre estas dos entidades: Onfalocele tiene mayor mortalidad, mortalidad y letalidad, mayor frecuencia de malformaciones asociadas y mayor promedio de edad materna.

(Palabras clave: Defectos de pared abdominal, onfalocele, gastrosquisis, malformación congénita).
Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 403-408

Introducción

El onfalocele y la gastrosquisis son los defectos de la pared abdominal (DPA), que por su frecuencia, importancia y diferencias entre ellos, conviene estudiar detenidamente. Otros, como la Pentalogía de Cantrell, muy poco frecuente, por su baja prevalencia no hace variar la tasa del grupo total.

El onfalocele se define como un defecto de la pared abdominal, de tamaño variable, que se ubica en directa relación con el cordón umbilical, que contiene asas intestinales y a veces otros órganos como parte del hígado, recubiertos por amnios en la superficie externa, peritoneo en la superficie interna, y entre ambos gelatina de Wharton, junto a ellos los vasos propios del cordón.

La etiopatogenia del onfalocele ha sido explicada como un cierre incompleto de los pliegues laterales del embrión durante la cuarta semana de gestación, secundaria a un defecto del desarrollo del mesoderma a nivel del saco vitelino, que hace que la mayor parte de los órganos abdominales permanezcan fuera del embrión dentro de un saco transparente formado por el amnios, peritoneo parietal y gelatina de Wharton¹⁻³. Ello ocurre a la sexta semana de gestación. Al terminar su formación, alrededor de la 10^o a la 12^o semana, el intestino regresa a la cavidad, rota y se fija a la pared posterior. Cualquier alteración de este proceso puede producir defectos de cierre de ella⁴⁻⁶.

Su incidencia se estima entre 1,5 y 3 por 10.000 nacimientos⁷. La tasa de prevalencia al nacimiento en Chile fue de 2,7 por 10.000 nacimientos durante el período 1982-2003⁸. La tasa en el HCUCH, para el período 1991-2001 fue de 6,28 por 10.000⁹.

La gastrosquisis es un defecto de la pared abdominal anterior, paraumbilical habitualmente a derecha, por el que salen las asas intestinales las que flotan libremente en el líquido amniótico, sólo recubiertas por el peritoneo visceral.

Su etiopatogenia corresponde a probablemente una disrupción vascular a nivel de la arteria onfalomesentérica derecha y de la vena umbilical derecha que en un momento de su embriogénesis involucionan¹⁰⁻¹². Si el desarrollo y la involución ordenados se alteran tanto en su intensidad como en la cronología, se produciría un defecto de la pared abdominal como efecto de una isquemia de la pared^{11,12}. Ha sido relacionada con la edad materna baja, como también con exposiciones a drogas, tabaco y alcohol¹³⁻¹⁵.

Su prevalencia al nacimiento se estima entre 0,4 y 3 por 10.000 nacimientos¹⁵. En la revisión del período 1991-2001 en el HCUCH fue de 2,1 por 10.000⁷.

Otra diferencia importante entre estas dos entidades es el pronóstico, debido a que el riesgo que tienen de presentar malformaciones asociadas es muy diferente^{1,4}. La gastrosquisis se presenta asociada a otras malformaciones

con una frecuencia entre un 10 y 20%, generalmente son del sistema gastrointestinal, como atresia intestinal, vólvulos y menos frecuentemente, duplicaciones intestinales y divertículo de Meckel^{1,4,16}. En el onfalocele, por el contrario, la asociación con otras anomalías es muy alta^{1,8,9,16}. Como es el caso de las anomalías cromosómicas como trisomía 13, 18 y 21 que pueden presentarse hasta en un 30% de los pacientes¹⁶. Las cardiopatías son frecuentes en estos pacientes, se pueden presentar entre 30 a 50% de los niños afectados¹⁷. Con frecuencia hay asociación con malformaciones múltiples muchas veces conformando síndromes, como el Beckwith-Wiedemann, que se caracteriza por onfalocele, macrosomía, macroglosia, hipoglicemia neonatal precoz producida por hiperinsulinismo debido a hiperplasia del páncreas^{1,17}, con una alta frecuencia de mortinatos.

Los objetivos de este estudio son: Estimar las tasas de prevalencia al nacimiento de onfalocele y gastrosquisis en la maternidad del HCUCH, verificar si se han producido variaciones de ellas al compararlas con períodos anteriores publicados por nosotros, estudiar la mortalidad y letalidad producida por estas patologías. Comprobar la frecuencia con que se presentan en cada grupo etario de las madres, e individualizar las diferencias demográficas entre estas dos entidades.

Pacientes y Método

La maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) es miembro desde 1969 del Estudio Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) y lleva un registro de todos los recién nacidos, vivos y mortinatos que pesan al nacer 500 g o más y que presenten una o más malformaciones congénitas.

En este estudio recurrimos a la base de datos del ECLAMC y estudiamos todos los nacimientos ocurridos entre enero de 1996 y diciembre de 2010 en la maternidad del HCUCH. Se determinaron la tasa de prevalencia al nacimiento de onfalocele y gastrosquisis, y se compararon con las obtenidas en estudios previos, por nuestro mismo grupo, con el fin de evaluar posibles variaciones.

Se analizó la mortalidad asociada y la sobrevivencia de ellas.

Se estudió la distribución etaria de las madres, así como las diferencias de algunas variables demográficas, como edad materna, edad gestacional, peso de nacimiento, consumo de alcohol, drogas y tabaquismo, en un intento por caracterizar las condiciones asociadas a ambas entidades.

Se retiró de la muestra un caso de Pentalogía de Cantrell (0,4/10.000).

El estudio estadístico se realizó comparando promedios entre los dos grupos (onfalocele, gastrosquisis) mediante prueba t de student y las variables categóricas se compararon con prueba exacta de Fisher.

Resultados

Entre enero de 1996 y diciembre de 2010 ocurrieron 28.544 nacimientos consecutivos, 28.316 nacidos vivos (NV) y 228 mortinatos (NM), lo que representa una mortinatalidad o mortalidad fetal tardía de 0,8%.

En esta muestra se encontraron 2.408 RN portadores de una o más malformaciones congénitas, es decir una tasa de prevalencia al nacimiento de 8,4% de RN portadores de malformaciones congénitas (MFC). De ellos, 2.356 (8,3%) eran NV y 52 (0,2%) MN.

Entre los RN malformados se encontró 33 (11,6 por 10.000 mil nacimientos) portadores de un defecto de la pared abdominal, 25 (8,8 por 10.000; 25/28.316) eran NV y 8 (3,5%; 8/228) MN. En este grupo, 19 (6,7 por 10.000 nacimientos) presentaban onfalocele y 14 RN gastrosquisis (4,9 por 10.000 nacimientos).

De los 19 RN con onfalocele, 8 fueron mortinatos (42,1%). 5 de los 11 NV fallecieron antes del alta (45,5%) lo que representa una letalidad (NV fallecidos+MN) de 68,4%.

En nuestra comunicación anterior⁴ la mortalidad por onfalocele fue 64,3% (9/14 NV). la letalidad fue de un 73,7% (14/19). Todos los RN con gastrosquisis nacieron vivos y fueron dados de alta vivos.

La presencia de malformaciones asociadas fue significativamente más frecuente en los casos de onfalocele (89,5%) que en los casos

Tabla 1. Comparación entre onfalocele y gastrosquisis

Antecedente	Onfalocele		Gastrosquisis	
	n = 19	DE	n = 14	DE
Promedio peso nacimiento (g)	2.260	1.103,2	2.660	496,6
Promedio edad materna (años)	35,4*	4,9	22,7	3,1
Sexo	Masculino	11	5	
	Femenino	8	9	
Promedio edad gestacional	34,9	4,3	36,7	1,5
Promedio días de hospitalización	22,6	48,2	62,8	129,2
Mortinatos	8*		0	
NV fallecidos	5*		0	
MF en la familia	3		3	
MF asociadas	17/19*	7/14		
Trisomía 13 y 18	11*		0	
Letalidad	13*		0	

*p < 0,02. DE: Desviación estándar.

de gastrosquisis (57,1%) ($p = 0,041$); (17/19; 89,5% vs 8/14; 57,1%; ($p = 0,041$).

En 8 casos de gastrosquisis había MF asociadas, 4 casos de cardiopatía congénita no cianótica, 1 de arteria umbilical única, 1 malrotación intestinal y 2 niños con polidactilia.

Sólo 2 casos de onfalocele se presentaron en forma aislada, formando parte de un síndrome en 12 casos: 6 trisomía 18, 5 trisomía 13, 1 síndrome de Beckmann-W.

En 3 casos de onfalocele (3/19; 15,8%) y 3 de gastrosquisis (3/14; 21,4%) había otro MF en la familia.

En 8 casos de onfalocele (8/19; 42,1%) y en 3 casos de gastrosquisis (2/14; 14,3%). Existía el antecedente de enfermedad aguda durante el embarazo, como infección urinaria o gripe y de enfermedades crónicas de la madre, como hipertensión arterial crónica, diabetes o hipotiroidismo, 5 casos en onfalocele (5/19; 26,3%), y sólo 2 en gastrosquisis (2/14; 14,3%).

El promedio de días de hospitalización fue de 22,6 días en onfalocele, 62,9 días en gastrosquisis (tabla 1) lo cual no alcanzó significancia estadística ($p = 0,22$). El peso promedio de todos los RN con defecto de la pared abdominal fue de 2.419 g, 2.260 g para onfalocele, con un rango entre 420 y 3.820 g y 2.660 g para

gastrosquisis, con un rango entre 1.650 y 3.290 g, estas diferencias no alcanzaron la significancia estadística ($p = 0,15$). El promedio global de edad materna fue de 30 años con un rango entre 18 y 44 años. Promedio de EM en onfalocele: 35,4 años. Gastrosquisis: 22,7 años. Las edades maternas promedio de los dos grupos fueron estadísticamente diferentes entre ellos ($p = 0,001$), como se aprecia en la tabla 4. El promedio global de edad gestacional fue de 35,7 semanas. El promedio para onfalocele fue de 34,9 semanas con un rango entre 25 y 40 semanas. Para gastrosquisis 36,7, con un rango entre 34 y 38 semanas ($p = 0,11$).

El diagnóstico prenatal correcto se hizo en 32 de los casos de DPA. La excepción fue un niño al que se le diagnosticó prenatalmente onfalocele, en circunstancia que presentaba gastrosquisis comprobado clínica y quirúrgicamente. Además tenía una malrotación intestinal.

Al examinar la distribución por sexos de los RN que presentaron DPA encontramos 17 femeninos y 16 masculinos. En onfalocele había 11 masculinos y 8 femeninos; en gastrosquisis 5 masculinos y 9 femeninos, sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p > 0,05$) (tabla 1).

Discusión

La tasa de prevalencia al nacimiento de onfalocele obtenida en esta revisión, 6,7 por 10.000 nacimientos, es significativamente mayor a la encontrada en el período 1969-1990: 1,76 por 10.000 nacimientos ($p < 0,000,1$). Lo mismo ocurre con gastrosquisis aumentó en forma significativa, de 0,08 por 10.000 nacimientos en el período 1969-1990 a 4,9 por 10.000 en la revisión actual ($p < 0,0001$). Esto no está de acuerdo con lo publicado por Curry y Rankin^{17,19} quienes han visto que mientras onfalocele permanece estable, gastrosquisis tiene una tendencia a aumentar.

Otro hecho demostrado y que concuerda con lo publicado por otros autores es que gastrosquisis es más frecuente en hijos de madres jóvenes y onfalocele en hijos de mujeres de mayor edad¹⁹⁻²¹. En nuestra muestra encontramos un promedio de 22,7 años en gastrosquisis contra 35,4 años en madres de niños con onfalocele, diferencia significativa ($p < 0,0001$) (tabla 4). Murphy y cols.²², encontraron en una muestra de más de 120.000 nacimientos una incidencia global de 3,6 por diez mil NV; en adolescentes 12,5 por 10.000 y 2,6 por 10.000 en el resto de las mujeres. Torf y cols.²³, en California comunicaron que el riesgo de tener un hijo con gastrosquisis es 5 veces mayor en las mujeres jóvenes que en grupo de 25 años o más, que es 4 veces mayor entre las mujeres que consumen drogas como marihuana, anfetaminas o alcohol; que el 33% de los casos de gastrosquisis son explicados por la presencia de factores de riesgo como ser joven, consumir drogas o marginación socio-económica.

Una diferencia importante entre onfalocele y gastrosquisis es la presencia de malformaciones asociadas. Esto ocurrió en el 57,1% de los casos de gastrosquisis y en el 89,5% de los casos de onfalocele ($p = 0,041$). Las malformaciones asociadas fueron: arteria umbilical única, polidactilia y malrotación intestinal.

Onfalocele se encontró como componente de un síndrome en 12 casos (12/19, 63,2%), trisomía 18 (6/12, 50%), trisomía 13 (5/12, 41,7%), síndrome de Beckmann-W (1/12, 8,3%).

La mortalidad es otra diferencia fundamen-

tal. Entre los pacientes con gastrosquisis no hubo ni mortinatos ni fallecidos, todos los RN fueron dados de alta vivos. Mientras que entre los niños con onfalocele hubo 42,1% de nacidos muertos y de los nacidos vivos fallecieron el 45,5% de ellos (letalidad: 68,4%). Al comparar estas cifras con lo encontrado en el período 1982-2005, observamos que la mortalidad por gastrosquisis siguió siendo 0%, mientras que por onfalocele bajó de 64,3% (9/14) a 45,5% (5/11) y la letalidad de 73,7% (14/19) a 68,4% (13/19) ($p < 0,0001$).

Estos hallazgos los consideramos muy importantes desde el punto de vista médico-social, ya que contribuye, en parte, a disminuir la mortalidad infantil por malformaciones congénitas, gracias seguramente al mejor diagnóstico prenatal, que permite seleccionar el hospital con infraestructura adecuada para dar la atención integral del paciente. Por supuesto este mismo hecho hace que por ser el HCUCH un Centro de Referencia, la prevalencia de estas patologías al nacimiento sean mayores que en el resto de los hospitales.

La mortalidad y la letalidad de estas dos anomalías congénitas las hace completamente diferentes, especialmente en el manejo médico antenatal, en el parto y período neonatal. El estudio prolijo de las posibles malformaciones asociadas puede proporcionar datos que mejoren la sobrevida a través de las soluciones quirúrgicas oportunas de ellas.

El número total relativamente bajo de casos de DPA es también una limitante al momento de sacar conclusiones.

La diferencia encontrada en el promedio de días de estada en el Servicio entre onfalocele (39 días) y gastrosquisis (62,8 días) se explica por que 3 de los 5 niños NV con onfalocele fallecieron a los pocos minutos u horas de nacido, los otros dos fallecieron a los 2 y 3 días respectivamente, lo que hace bajar considerablemente el promedio del total de días de hospitalización.

En cuanto a la distribución por sexos de los RN afectados se encontró que el sexo masculino predominaba en los niños con onfalocele (11/8) el sexo femenino en los RN con gastrosquisis (9/5). Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p > 0,05$).

Conclusiones

Onfalocele y gastrosquisis en nuestra muestra presentaron una prevalencia al nacimiento mayor que lo publicado por otros autores. Ambas anomalías mostraron, además, un aumento significativo en sus tasas al compararlas con las obtenidas anteriormente por nosotros en el mismo hospital.

Desde el punto de vista clínico encontramos diferencias significativas entre estas dos entidades: onfalocele tiene mayor mortinatalidad, mortalidad y letalidad. Mayor frecuencia de malformaciones asociadas. Mayor severidad de estas anomalías asociadas. Mayor promedio de edad materna.

Referencias

- 1.- *Larsen W*: Embriología humana. Madrid 23 Edición. Elsevier Science. 2003.
- 2.- *Langman J*: Medical Embriology. En: Digestive Tube and its derivatives. Baltimore, Williams and Wilkins, 1972.
- 3.- *Vermeij-Keers C, Hartwig NG, van der Werff JF*: Embryonic development of ventral body wall and its congenital malformations. *Semin Pediatr Surg* 1996; 5 (2): 82-9.
- 4.- *Ledbetter DJ*: Gastrosquisis y Onfalocele *Sur Clin N Am* 2006; 86: 249-60.
- 5.- *Muñoz P, Rodríguez A, Valdés V, et al*: Defectos de la pared anterior del abdomen: Diagnóstico prenatal y seguimiento. *Rev Chil Ultrasonog* 2006; 9: 72-9.
- 6.- *Lynn BC*: Trastornos del cordón umbilical, del uraco y del conducto onfalomesentérico. En *Tratado de Neonatología de Avery*. Séptima Edición. Ed Harcourt. Edición en español. Madrid. 2000.
- 7.- *Congenital Malformations Worldwide*: A Report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Elsevier SCIENCE Publishers B.V. 1991; p. 139-52.
- 8.- *Nazer J, Cifuentes L, Aguila A, Bello MP, Correa F, Melibosky R*: Prevalencia de defectos de la pared abdominal al nacer. Estudio ECLAMC 1982-2005. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77 (5): 481-6.
- 9.- *Nazer J, Juárez ME, Hubner ME, Antolini M, Cifuentes L*: Malformaciones congénitas del Sistema Digestivo. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1991-2001. *Rev Med Chile* 2003; 131: 190-6.
- 10.- *Lubinsky MS*: Association of prenatal vascular disruptions with decreased maternal age. *Am J of Medical Genetics* 1997; 69: 237-9.
- 11.- *De Vries PA*: The pathogenesis of gastrosquisis and onfalocele. *J Pediatr Surgery* 1980; 15: 245-51.
- 12.- *Hoyme HE, Jones MC, Jones KL*: Gastroschisis: abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the onfalomesenteric artery. *Semin perintol* 1983; 7: 294-8.
- 13.- *Yang P, Beaty TH, Houry MJ, Chee E, Steward W, Gordis L*: Genetic-epidemiologic study of onfalocele and gastroschisis: Evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet* 1992; 44: 668-75.
- 14.- *Centres for disease Control*: Congenital Malformations surveillance. U.S. department of Health and Human Service. *Teratology* 1993; 48: 545-709.
- 15.- *Molik KA, Gingalewski CA, West KW*: Gastrosquisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* 2001; 36 (1): 51-5.
- 16.- *Nicolaidis KH, Snijders RJ, Cheng HH*: Fetal gastrointestinal and abdominal wall defects. Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7 (2): 102-15.
- 17.- *Curry JI, McKinney P, Thornton JG*: The aetiology of gastroschisis. *Br. J Obstet Gynecol* 2000; 107 (11): 1339-46.
- 18.- *Nazer J, Jarpa C, Cifuentes L*: Incidencia y asociaciones de arteria umbilical única em recién nacidos. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1998-2010. *Chil Obstet Ginecol* 2011; 76 (1): 21-5.
- 19.- *Rankin J, Dillon E, Writh C*: Congenital anterior wall defects in the north of England, 1986-1996: occurrence and outcome. *Prenat Diagn* 1999; 19 (7): 662-8.
- 20.- *Lubinsky MS, Torfs C, Bateson T*: Lower age specific rates for gastroschisis in California blacks than in whites: an unexpected relationship of race and decreased maternal age effects in a population bases study. Abstract: American Society of Human genetics, 45 Annual meeting, Mineapolis, Minneosoita. *Am. J Hum Genet* 1995; 57: 318.
- 21.- *Pennam DG, Fisher RM, Noblett HR, Soothill PW*: Increase in incidence of gastroschisis in de south west of England in 1995. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 328-31.
- 22.- *Murphy A, Hernández A, Finkell G*: Is teen pregnancy a risk factor for abdominal wall defects (AWDS)?. *Am J of Obstet and Gynecol* 2005; 193: 81.
- 23.- *Torf CP, Velie EM, Oeschli FW, Bateson TF, Curry CJR*: A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy & lifestyle risk factors 1994; 54: 84-92.

Correlación entre la fiebre y la frecuencia respiratoria en menores de 5 años

CAROLINA GÓMEZ L. DE M.¹, IVAN D. FLOREZ², OLGA MORALES M.³,
MARCELA BERMÚDEZ C.⁴, JEISON AGUILAR H.⁴, LINA LÓPEZ V.⁵

1. Pediatra. Universidad de Antioquia. Colombia.
2. Pediatra, Epidemiólogo clínico. Universidad de Antioquia. Colombia.
3. Neumóloga Pediatra, Universidad de Antioquia. Colombia.
4. Médico, Universidad de Antioquia. Colombia.
5. Médico, residente medicina nuclear. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

ABSTRACT

Correlation between fever and respiratory rate in children under 5 years of age

Introduction: Increased body temperature results in raised respiratory rate (RR) leading to tachypnea. According to World Health Organization (WHO), the diagnosis of pneumonia based on the presence of tachypnea can be overestimated during fever. The aim of this study is to determine the correlation between fever and RR in febrile children under five years of age. **Patients and Method:** A prospective study of correlation in children between 2 and 60 months was performed. RR and body temperature were measured on Emergency Room admission and after receiving acetaminophen. The correlation between the temperature change and the change in the RR was calculated. The frequency of tachypnea at admission and after normalizing the temperature was determined. **Results:** 362 patients were included, mean age 23.7 months old. RR in children under one year of age decreased 12.9 breaths per minute after normalizing the temperature, in older than one year of age, it decreased 10.7 breaths per minute. The r^2 coefficient between temperature and RR was 0.08 for children under one year and 0.11 for older. Among the children who were tachypneic, 57% did not present this condition after normalizing the temperature. **Conclusions:** It is recommended to reevaluate RR in all febrile children after normalizing the temperature and before diagnosing tachypnea.

(**Key words:** Respiratory rate, tachypnea, fever, pneumonia).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 409-416

RESUMEN

Introducción: Entre los efectos de la fiebre está el incremento de la frecuencia respiratoria (FR) hasta alcanzar rangos de generar taquipnea. El diagnóstico de neumonía según la OMS basado en la presencia de taquipnea puede sobreestimarse durante la fiebre. El objetivo de este estudio fue determinar la correlación entre fiebre

Recibido el 2 de marzo de 2012, devuelto para corregir el 04 de junio de 2012, segunda versión 20 de agosto de 2012, aceptado para publicación el 18 de enero de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Carolina Gómez López de Mesa
E-mail: carogldm@hotmail.com

y FR en niños febriles menores de 5 años. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo de correlación en niños entre 2 y 60 meses. Se midió FR y temperatura corporal al ingreso a Servicio de Urgencia y luego de recibir acetaminofén. Se calculó la correlación entre el cambio de temperatura y el cambio en la FR. Se determinó la frecuencia de taquipnea al ingreso y al normalizar la temperatura. **Resultados:** 362 pacientes fueron incluidos, media 23,7 meses (DE 16,1). La FR en menores de un año disminuyó 12,9 respiraciones por minuto (DE 6,7) al normalizar temperatura; en mayores, disminuyó 10,7 respiraciones por minuto (DE 5,2). El coeficiente r^2 entre temperatura y FR fue 0,08 para menores de un año y 0,11 para mayores. De los niños que estaban taquipneicos, 57% no lo estaban al normalizar la temperatura. **Conclusiones:** Se recomienda reevaluar la FR de todo niño febril luego de normalizar su temperatura antes de definir taquipnea.

(**Palabras clave:** Frecuencia respiratoria, taquipnea, fiebre, neumonía).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 409-416

Introducción

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias pediátricas en todo el mundo, representando entre 20 y 40% de las consultas de los niños, principalmente en menores de 18 meses^{1,2}. Los procesos infecciosos causantes de fiebre son muy variables. Desde infecciones virales autolimitadas en la gran mayoría, hasta infecciones bacterianas como la neumonía, bacteriemia, meningitis e infecciones urinarias³, además de las causas no infecciosas. Entre estas últimas, cobra importancia la neumonía por ser la principal causa de muerte de niños menores de cinco años en todo el mundo⁴.

La medición de la frecuencia respiratoria (FR) es la principal herramienta para la identificación temprana de neumonía, puesto que al aumento en el valor normal para la edad (taquipnea) se le ha adjudicado una sensibilidad de 74% y especificidad de 67%⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda que todo niño menor de 5 años con tos o dificultad respiratoria y elevación de la FR para la edad, deba clasificarse como neumonía, independientemente de su temperatura corporal, y debe recibir tratamiento antibiótico⁶.

La fiebre ejerce un estímulo respiratorio que incrementa la FR y profundidad de la respiración^{7,8}; por lo tanto, el conteo de la FR en niños durante el episodio febril, puede llevar a falsos positivos de neumonía^{9,10}. Los resultados de los pocos trabajos publicados que han estudiado la correlación entre la fiebre y la FR son diversos^{9,11-13}. O'Dempsey⁹, mostró

un incremento de 3,7 respiraciones por minuto (rpm) por cada grado centígrado (°C). Gadowski¹¹, por su parte, encontró aumento entre 5 y 7 rpm para mayores de 1 año y entre 7 y 11 rpm para menores de 1 año. Más recientemente, Davies¹³, encontró un incremento tan sólo de 0,5-2 rpm durante el episodio febril. Algunas de las limitaciones encontradas en los estudios mencionados fue la población, ya que la mayoría incluyó sólo menores de un año, a pesar de existir una alta prevalencia de cuadros febriles también en los niños mayores, mientras que otros se realizaron en adultos, cuyos resultados no son comparables con los de los niños, por razones fisiológicas y anatómicas. En ninguno de los estudios se evaluó si hubo una influencia de la temperatura ambiental sobre la FR.

El objetivo de este estudio es determinar la correlación existente entre la fiebre y la FR en los niños menores de 5 años.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal, entre junio y diciembre de 2009, en el área de triage de urgencias pediátricas del Hospital Universitario San Vicente Fundación, y la Clínica SOMA en el municipio de Medellín, Antioquia (altitud: 1.475 msnm), el Hospital Francisco Valderrama del municipio de Turbo, Antioquia (altitud: 2 msnm) y el Hospital San Juan de Dios del municipio de Rionegro, Antioquia (altitud: 2.125 msnm).

Pacientes

Mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos se incluyeron todos los niños entre 2 y 60 meses de edad, que consultaron por fiebre de cualquier origen a los servicios de urgencias pediátricas de las instituciones participantes, independientemente del tiempo de inicio de ésta. Se excluyeron los pacientes con enfermedades graves (sepsis, dificultad respiratoria grave, deshidratación grave, meningitis, alteración del estado de conciencia), neumopatía crónica, ingesta de medicamentos que alteran la frecuencia cardíaca y/o la FR las 24 h previas (dextroanfetamina, fenilefrina, pseudoefedrina, etilefrina, fenilpropanolamina, metilfenidato, derivados del ergot o xantinas), ingesta de antipirético en las 2 h anteriores a la valoración, historia de reacción adversa o contraindicación al acetaminofen, y la presencia de estados dolorosos.

Se obtuvo el consentimiento escrito por parte del padre o tutor. Esta investigación fue aprobada por los comités de ética de las instituciones participantes.

Mediciones

Un equipo de salud conformado por 3 pediatras, uno de ellos neumólogo, 4 médicos de urgencias, 3 enfermeras y 2 estudiantes de medicina, previamente capacitados fueron los responsables de realizar a cada paciente la medición de la FR, la temperatura corporal y la temperatura ambiental, además de diligenciar el formulario del estudio y el formulario de atención.

La medición de la temperatura corporal se realizó mediante la ubicación de un termómetro de mercurio sobre la axila durante 3 min y la FR mediante la observación de los movimientos torácicos y abdominales que acompañaban a la respiración, durante un minuto, tal como lo recomienda la OMS. El paciente debía estar despierto, tranquilo, cómodo y sin llanto. Se definió fiebre como la temperatura corporal mayor o igual a 38°C tomada en la axila con un termómetro de mercurio. La temperatura ambiental fue obtenida con termómetros de pared que detectan temperaturas entre -10°C y +50°C por medio de una barra de mercurio líquido termo sensible. Luego de haber obtenido estas

tres mediciones se administró una dosis oral de acetaminofén de 15 mg/kg, y se esperó hasta el min 60 y 90 posterior a la administración del antipirético para realizar nuevamente las tres mediciones previamente descritas.

Se recolectó información sobre el motivo de consulta y el diagnóstico etiológico del niño. No se realizaron exámenes diagnósticos complementarios de forma rutinaria por protocolo en los pacientes, sólo fueron realizadas en los casos que el médico tratante lo consideró necesario. Se definió taquipnea según la edad, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS: niños entre 2 y 11 meses, 50 o más rpm y niños mayores de un año y menores de cinco, 40 o más rpm.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas de los niños al ingreso. A las variables cuantitativas se les demostró distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Definimos como variable independiente al cambio en la temperatura en grados Celsius y se obtuvo mediante la diferencia entre el valor al ingreso y el valor a los 90 min de cada uno de los niños; como variable dependiente al cambio en la FR obtenido a partir de la diferencia entre la FR al inicio y a los 90 min, de cada uno de los niños. En la búsqueda de la correlación entre estas variables se realizó para ambos grupos, menores y mayores de un año, un gráfico de dispersión y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, con base en los delta de cambio de FR y temperatura en cada niño. Se construyeron gráficos de dispersión entre las dos variables de los deltas de FR y temperatura de los dos grupos de edad y según el coeficiente de correlación obtenido, y se planteó la posibilidad de realizar un modelo de regresión lineal.

Los formularios de recolección de la información fueron digitados en una hoja de cálculo del programa Microsoft Office Excel 2007 y posteriormente llevados al software estadístico Stata versión 10,0 para su análisis estadístico. El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa Epidat 3,1. Para un estudio de correlación, con un α : 0,05, un β : 0,2 y un coeficiente de correlación de Pearson de 0,2, se obtiene

como resultado una muestra de 153 pacientes. Para estratificarlo por dos grupos de edad: menores y mayores de un año, duplicamos la muestra obteniendo un total de 306 pacientes.

Resultados

Cumplieron con los criterios de inclusión 385 pacientes, sin embargo, de estos 7 no aceptaron participar en la investigación y en 16 no se realizó la firma del consentimiento informado. Finalmente, 362 pacientes entre 2 y 60 meses fueron incluidos en el estudio, con una media de 23,7 meses (DE 16,1). El 71,8% (260) de los pacientes eran mayores de un año, el 54,1% (196) del sexo masculino y el 89,8% (325) vivían en zona urbana. La temperatura ambiental promedio fue de 31,6°C para Turbo, 25,9°C para Medellín y 16,9°C para Rionegro, con una altitud de 2, 1.475 y 2.125 metros sobre el nivel del mar (msnm), respectivamente (tabla 1). El reconocimiento de la fiebre en casa por la mayoría de los padres (54,4%) fue de forma subjetiva, los restantes los hicieron mediante el uso del termómetro. La principal medida realizada por los padres para controlar la fiebre en casa fue la administración de acetaminofén (296, 81,8%), seguida por los medios físicos (33, 9,1%). No se realizó ninguna intervención en casa en 19 niños (5,3%). Otros antipiréticos suministrados fueron antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (3,3%) y ácido acetil salicílico (0,6%). La etiología de la fiebre varió de acuerdo al grupo etario; en

los menores de 1 año las 5 principales causas de fiebre encontradas fueron infección urinaria 22,6% (23 niños), infección respiratoria aguda 21,6% (22 niños), enfermedad diarreica aguda 21,6% (22 niños), neumonía 19,6% (20 niños) y bronquiolitis 8,8% (9 niños), mientras que para los mayores de 1 año fueron infección respiratoria aguda 28,5% (74 niños), enfermedad diarreica aguda 16,9% (44 niños), otitis media aguda 11,2% (29 niños), infección urinaria 9,6% (25 niños) y neumonía 8,1% (21 niños). En los menores de un año la media de la FR fue de 56,5 rpm (DE 11,35) al ingreso; a los 60 y 90 min de administrado el acetaminofén fue de 48,9 rpm (DE 10,4) y 43,5 rpm (DE 10,30), respectivamente. En los mayores de un año fue de 43,28 rpm (DE 10,21) al ingreso, de 36,08 rpm (DE 9,38) al min 60 y 32,59 (DE 8,95) al min 90. La media de la temperatura al ingreso fue 38,7°C tanto en los mayores como en los menores de 1 año. En la tabla 2 se detallan los valores de temperatura y FR en los tres momentos. En la tabla 3 se muestra el cambio en la FR y en la temperatura calculado como la diferencia entre el minuto cero y el min 90. El cambio en la temperatura desde el ingreso hasta el min 90 fue 1,66 °C en menores de un año, y de 1,67 °C en los mayores de un año. El cambio en la FR desde el ingreso (niño febril) hasta el min 90 (niño afebril) fue de 12,95 rpm, DE 6,69 (1-37) en los menores de un año y de 10,69 rpm DE 5,23 (1-26) en los mayores de 1 año (tabla 3). De los menores de un año, 72 (70,6%) estaban taquipneicos al ingreso, mientras que al desaparecer la fiebre, en el min 90,

Tabla 1. Característica sociodemográficas de los pacientes

	Todos	Medellín	Turbo	Rionegro
n (%)	362 (100)	203 (56)	109 (30,1)	50 (13,8)
Edad en meses, media (rango)	23,7 (2-60)	24,2 (2-60)	23,7 (2-58)	22,38 (2-60)
Menores de 1 año, n (%)	102 (28,1)	57 (28)	29 (26,6)	16 (32)
Masculino, n (%)	196 (54,1)	112 (55,1)	61 (55,9)	23 (46)
Zona urbana, n (%)	325 (89,7)	199 (98,1)	78 (71,5)	48 (96)
Temperatura corporal al ingreso °C, IC 95	38,76 (38,0-40,4)	38,73 (38,0-40,3)	38,81 (38,0-40,4)	38,78 (38,0-39,8)
Temperatura ambiental media, °C, IC 95%	26,30 (19,3-29,45)	25,9 (25,61-26,34)	31,6 (31,43-31,88)	16,9 (16,65-17,14)

Tabla 2. Cambio en la FR y la temperatura corporal a los 60 y 90 min de administrado el antipirético para menores y mayores de 1 año

	Menores de 1 año	Mayores de 1 año
Min 0	n = 102	n = 260
Media °C, DE, (IC 95%)	38,7, 0,47 (38,0-39,9)	38,7, 0,52 (38,0-40,4)
Media FR, DE, rango	56,5, 11,35 (32-87 rpm)	43,2, 10,21 (22-86)
Min 60		
Media, °C, DE, (IC 95%)	37,61, 0,51 (36,0-38,7)	37,7, 0,50 (36,1-39,3°C)
Media FR, DE, rango	48,9, 10,43 (31-76)	36,08, 9,38 (16-78)
Min 90		
Media, °C, DE, (IC 95%)	37,04, 1,13 (36,6-38,0)	37,11, 0,43 (36,0-38,5)
Media FR, DE, rango	43,54, 10,30 (23-70)	32,59, 8,95 (18-80)

Minuto 0: antes de suministrar antipirético, min 60: 60 minutos luego de administrado el antipirético, min 90: 90 minutos luego de administrado el antipirético, FR: Frecuencia respiratoria en un min. °C: grados celcius.

Tabla 3. Cambio en la FR y la temperatura corporal desde el ingreso (minuto 0) hasta el min 90 y proporción de niños con taquipnea en los dos momentos

	< 1 año	> 1 año
Cambio en la FR (rpm), DE	- 12,95 (6,69)	-10,69 (5,23)
Cambio en la temperatura °C, DE	-1,66 (1,11)	-1,67 (0,54)
Niños taquipneicos febriles al ingreso, n (%)	72 (70,59)	168 (64,62)
Niños taquipneicos afebriles al minuto 90, n (%)	31 (30,39)	55 (21,15)

FR: frecuencia respiratoria.

sólo 31 de ellos (30,4%) lo estaban. De la misma forma, en mayores de un año, hubo descenso de la FR al desaparecer la fiebre, donde 168 (64,6%) se encontraron taquipneicos con la fiebre al ingreso y al min 90, sólo 55 (21,2%) continuaban taquipneicos.

Se realizó la prueba de correlación de Pearson entre el cambio de la temperatura y el cambio de la FR entre los minutos 0 y 90 y se

encontró un coeficiente de correlación (*r*) de 0,33 para los mayores de un año y 0,29 para los menores. El gráfico de dispersión de puntos para ambos grupos de edad se muestra en la figuras 1 y 2, los cuales a pesar de que muestran que a mayor cambio en la temperatura corporal, mayor cambio en la FR, pero con hallazgos bastante variables.

Es evidente tanto en la gráfica como en

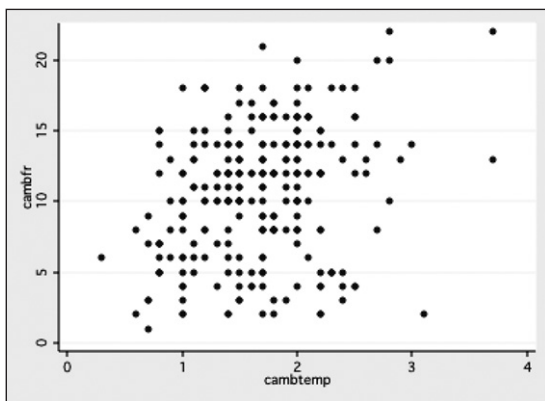


Figura 1. Gráfico de dispersión del cambio en la frecuencia respiratoria (rpm) y el cambio en la temperatura (°C), en mayores de un año, *r* = 0,33.

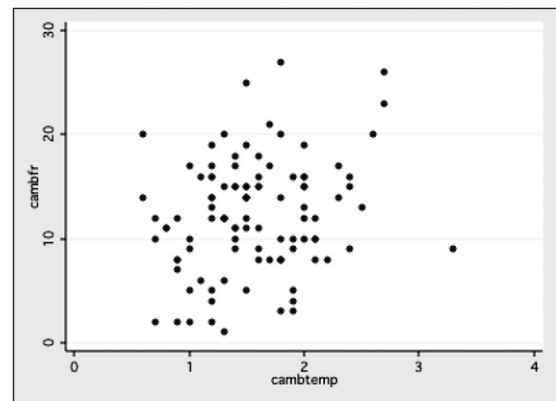


Figura 2. Gráfico de dispersión del cambio en la frecuencia respiratoria (rpm) y el cambio en la temperatura (°C), en menores de un año, *r* = 0,29.

el valor de r que la correlación es baja. Esto imposibilitó la construcción de un modelo de regresión lineal. No se encontró un cambio significativo de la FR al analizarlo por las diferentes altitudes sobre el nivel del mar.

Discusión

La fiebre es y seguirá siendo un importante motivo de consulta en los servicios de urgencias pediátricas, considerada frecuentemente como una enfermedad por sí misma más que como un síntoma^{14,15}. La fiebre subjetiva detectada por los padres mediante palpación ha sido cuestionada, pero esta tiene reconocida validez y en nuestra población fue la más importante forma de detección del cuadro febril (54,4%). Guías internacionales aceptadas recomiendan la percepción de la fiebre por los padres como un método válido y confiable debido a la buena correlación entre esta percepción y el valor objetivo de la temperatura corporal^{2,16}. Respecto al uso de antipiréticos por parte de los padres, se ha encontrado que frecuentemente es incorrecto, tanto en dosis como en frecuencia¹⁷; en nuestro estudio el más ampliamente usado en casa fue el acetaminofén (81,7%). Elegimos en nuestro estudio el uso de acetaminofén como antipirético por su perfil de seguridad.

La neumonía es la principal causa de muerte de niños entre un mes y cinco años de edad en todo el mundo y por ello es objetivo fundamental de los programas y estrategias de la OMS el promover su diagnóstico y tratamiento precoz. Es claro, que la misma OMS, en la búsqueda de herramientas para la detección precoz de esta infección ha logrado simplificar el abordaje con el conteo de la FR. De este modo, el niño que tenga taquipnea debe ser clasificado como portador de neumonía y excluyendo las sibilancias, prácticamente este se ha convertido en el parámetro más importante recomendado por este organismo para la clasificación de neumonía. Esto ha recibido variadas críticas puesto que la taquipnea como parámetro aislado presenta falsos positivos. Incluso algunas publicaciones han demostrado la baja especificidad de la taquipnea para detección de neumonía¹⁸⁻²⁰. A este problema se le adiciona además, el ya descrito efecto que tie-

ne la fiebre sobre la FR, constituyendo uno de los más grandes factores implicados en estos falsos positivos.

Buscamos la relación de la FR con varios factores, enfatizando en la temperatura corporal, edad, temperatura ambiental y altitud sobre el nivel del mar. Así mismo, quisimos demostrar una correlación al menos aceptable, entre el cambio en la FR y el cambio en la temperatura, con el fin de realizar un análisis de regresión lineal, buscando generar un modelo que tuviera un poder de predicción, el cual mostró baja correlación, sugiriendo que el cambio en la FR no es explicado solamente por el cambio en la temperatura. Factores como la ansiedad del niño, de la madre o padre, pueden estar asociados.

Este estudio muestra que no se puede proponer con exactitud un número absoluto de rpm, debido a que la FR es influenciada por múltiples factores, especialmente en los menores de un año¹³. En el momento de la consulta a urgencias, es muy frecuente la taquipnea en el niño febril, independiente de la causa etiológica. Este estudio reporta que un porcentaje significativo de pacientes dejaron de estar taquipneicos luego de la normalización de la temperatura: en los menores de un año de edad de aquellos que tenían taquipnea al ingreso, menos de la mitad continuaban con ella al min 90. En los mayores de un año la disminución en la proporción de taquipnea fue incluso, mucho mayor. Es decir, aunque hay variabilidad en el grado de disminución, es clara la disminución entre los momentos inicial y los 90 min, pero ella no puede ser precedida muy probablemente por la existencia de abundantes factores relacionados con el control respiratorio bien sea orgánicos o incluso, del orden mental, las cuales desconocemos o simplemente no podemos identificar ni cuantificar. En este trabajo excluimos aquellos niños que al ingreso presentaban dificultad respiratoria, o ameritaban suplementación de oxígeno o de inhaloterapia, lo cuál sugiere que los hallazgos son reflejo de los cambios en la FR en niños que no tienen desde el ingreso un cuadro respiratorio importante y sintomático y pueden ser extrapolables a cualquier enfermedad que se asocie con fiebre.

Con base en esto, debe considerarse siempre que todo niño febril tendrá una FR falsamente elevada y se hace necesario reevaluarla a la luz de un estado de normotermia luego de la administración del antipirético escogido. La adopción de la recomendación de la OMS de considerar a la taquipnea como signo único aislado de neumonía no grave independiente de la temperatura que posea el niño de forma aislada traerá consigo falsos diagnósticos de neumonía y por lo tanto, uso irracional de antibióticos y con ello, predisposición al continuo incremento en la resistencia bacteriana en la comunidad.

Recomendamos que en la evolución de todo niño febril, si este presenta taquipnea con base en los puntos de corte recomendados por la OMS, debe realizarse una nueva medición de la FR posterior a la administración del antipirético, antes de tomar decisiones como el inicio de antibióticos, mucho más si se conoce que los niños con taquipnea tienen mayor probabilidad de tener radiografías que evidencien neumonía que los que no la presentan¹⁸.

Este estudio tiene limitaciones. Primero, nos basamos exclusivamente en los puntos de corte recomendados por la OMS: uno para los menores de dos meses (60 rpm), otro para los menores de un año y mayores de dos meses (50 rpm) y otro, para los mayores de un año (40 rpm). Estos puntos de corte son una excelente ayuda para el personal que atiende niños en un servicio de salud en un primer nivel por que de una forma global permiten diferenciar los niños taquipneicos de aquellos que no lo están, pero como cualquier punto de corte esto no es absoluto y por tanto niños con FR por encima de ellos, pueden ser normales y otros con FR por debajo de ellos, pueden estar taquipneicos. Además, la imprecisión de dichos puntos se debe en gran parte a que agrupan niños que pueden ser sustancialmente distintos entre sí como los menores de un año, grupo en el cuál se encuentran lactantes menores (2 ó 3 meses de edad) y niños de 10 a 11 meses. Este grupo resultará amplio y su desarrollo neurológico, cardiovascular y respiratorio será sustancialmente distinto entre ellos. Aunque es probable que sea mejor usar puntos de corte con grupos más estrechos y parecidos entre sí, las

recomendaciones de la OMS tienen ante todo, la cualidad de ser muy prácticas y de fácil aprendizaje, lo cuál les permite su aplicación en cualquier servicio y por cualquier profesional de salud. Segundo, dado que el objetivo era evaluar la relación entre FR y temperatura, no se buscó activamente el diagnóstico de neumonía y su relación con la taquipnea, como si lo han hecho otros trabajos¹⁸⁻²⁰, imposibilitándonos de evaluar taquipnea como factor de predicción o “prueba diagnóstica” de neumonía. Sólo podemos mencionar que la disminución de la temperatura se relaciona con disminución de la FR y por lo tanto, con un menor número de niños considerados taquipneicos. Por último, a pesar de que intentamos ser uniformes en las condiciones de la toma de la FR, teniendo en cuenta la variabilidad encontrada en el cambio de ella, consideramos que nuestra población tuvo demasiados factores relacionados con la FR. Tal vez la exclusión de algunos pacientes que demostraran ansiedad al ingreso o la escogencia de niños sólo en estado de vigilia o mientras dormían, hubiese permitido delimitar mejor la población, disminuir la variabilidad y por lo tanto, mejorar la correlación.

En conclusión, se recomienda reevaluar la FR de todo niño febril luego de normalizar su temperatura antes de definir taquipnea.

Referencias

- 1.- Stewart M, Werneke U, MacFaul R, Taylor-Meek, Smith HE, Smith IJ: Medical and social factors associated with the admission and discharge of acutely ill children. *Arch Dis Child* 1998; 79 (3): 219-24.
- 2.- Richardson M, Lakhanpaul M: Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 334 (7604): 1163-4.
- 3.- Ishimine P: Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53 (2): 167-94.
- 4.- Black R, Morris SS, Bryce J: Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361: 2226-34.
- 5.- Morley C: Diagnostic value of tachypnoea. *Arch Dis Child* 2000; 82 (6): 503-5.
- 6.- World Health Organisation: Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in de-

- veloping countries. (WHO/ARI/90.5.) Geneva: WHO, 1990.
- 7.- *Mackowiak PA, Worden G*: Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (3): 458-67.
 - 8.- *Caruana B, Gleeson K, Zwillich CW*: The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000; 117 (1): 205-25.
 - 9.- *O'Dempsey TJD, Laurence BE, McArdle TF, Todd JE, Lamont AC, Greenwood BM*: The effect of temperature reduction on respiratory rate in febrile illnesses. *Arch Dis Child* 1993; 68: 492-5.
 - 10.- *Campbell H, Byass P, O'Dempsey TJ*: Effects of body temperature on respiratory rate in young children. *Arch Dis Child* 1992; 67: 664-8.
 - 11.- *Gadomski A, Permutt T, Stanton B*: Correcting respiratory rate for the presence of fever. *J Clin Epidemiol* 1994; 47 (9): 1043-9.
 - 12.- *Iloff A, Lee VA*: Pulse rate, respiratory rate, and body temperature of children between two months and eighteen years of age. *Child Dev* 1952; 23 (4): 237-45.
 - 13.- *Davies P, Maconochie I*: The relationship between body temperature, heart rate and respiratory rate in children. *Emerg Med J* 2009; 26: 641-3.
 - 14.- *El-Radhi AS*: Why is the evidence not affecting the practice of fever management?. *Arch Dis Child* 2008; 93: 918-20.
 - 15.- *Schmitt BD*: Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child* 1980; 134 (2): 176-81.
 - 16.- *Walsh A, Edwards H, Fraser J*: Attitudes and subjective norms: determinants of parents' intentions to reduce childhood fever with medications. *Health Educ Res* 2009; 24 (3): 531-45.
 - 17.- *Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D*: Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (1): 146-50.
 - 18.- *Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI*: Lack of Predictive Value of Tachypnea in the Diagnosis of Pneumonia in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 406-9.
 - 19.- *Nascimento CM, Benguigui Y*: Evaluation of the degree of tachypnea for hospitalizing children with pneumonia. *Indian Pediatr* 2004; 41 (2): 175-9.
 - 20.- *King EA, Slawson DC*: Tachypnea as a predictor of pneumonia in febrile children. *J Fam Pract* 1996; 42 (1): 25-9.

Avances en la cirugía de tumores del páncreas exocrino en niños

JUAN CARLOS PATTILLO S.¹, NICOLÁS JARUFE C.²

1. Sección Cirugía Pediátrica, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento de Cirugía Digestiva, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Advances in the surgical management of pancreatic exocrine tumors in children

Introduction: Pancreatic tumors in childhood are rare and diverse. Among them, pancreatoblastoma is the most common pancreatic tumor in young children, followed by the solid pseudopapillary tumor (SPT), which is an uncommon neoplasm characterized by low potential for malignancy that mainly occurs in young women. Complete surgical resection is the treatment of choice. Following the advances in minimally invasive surgery, laparoscopic distal pancreatectomy appears to be feasible and safe in children. **Objective:** To report a case of a child with SPT to create awareness on this topic and update its surgical management. **Case report:** The case of a 10 year old boy carrying a pancreatic tumor, who sought medical attention due to abdominal pain after minor trauma, is reported. Ultrasonography and CT scan of the abdomen showed an 8 cm tumor in the body and tail of the pancreas, no metastases. The alpha-fetoprotein was normal. Laparoscopic corporocaudal pancreatectomy and splenectomy were performed, and the patient was discharged on the sixth postoperative day without incident. Biopsy confirmed SPT. **Discussion:** This study exposes the characteristics and classification of pancreatic tumors in childhood. In particular, SPT is discussed regarding diagnosis and the advantages of minimally invasive surgery as part of the treatment.

(**Key words:** Tumor, pancreas, pancreatectomy, laparoscopic, children).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 417-424

RESUMEN

Introducción: Los tumores pancreáticos en la infancia son infrecuentes y diversos. Dentro de ellos, el pancreatoblastoma es el más frecuente en niños pequeños, seguido por el tumor sólido pseudopapilar (TSP), que es una neoplasia de bajo grado de malignidad que predomina en niñas y mujeres jóvenes. La resección quirúrgica completa, es su tratamiento de elección. En la medida del progreso de la cirugía mínimamente invasiva, la pancreatectomía laparoscópica parece ser factible y segura en niños. **Objetivo:** Comunicar el caso clínico de un niño con TSP para alertar sobre esta patología y actualizar acerca de su manejo quirúrgico. **Caso**

Recibido el 3 de mayo de 2013, devuelto para corregir el 10 de junio de 2013, segunda versión 1 de julio de 2013, tercera versión 08 de agosto de 2013, aceptado para publicación el 12 de agosto de 2013.

Declaración: Ninguno de los autores tiene conflictos de interés ni ha existido financiamiento para este artículo. Esta investigación ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile (proyecto 13-149).

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:

Juan Pattillo S.

E-mail: jpattill@med.puc.cl

clínico: Niño de 10 años portador de un tumor pancreático diagnosticado por presentar dolor abdominal luego de un traumatismo menor. La ultrasonografía y TAC de abdomen mostraron un tumor de 8 cm en el cuerpo y cola del páncreas, sin metástasis. La α -feto proteína fue normal. Se realizó pancreatomecтомía córporo caudal laparoscópica y esplenectomía, siendo dado de alta al sexto día postoperatorio, sin incidentes. La biopsia confirmó TSP. **Discusión:** Se expone acerca de las características y clasificación de los tumores del páncreas en la infancia. En particular se discute acerca del TSP, su enfrentamiento diagnóstico y las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva en su tratamiento.

(Palabras clave: Tumor páncreas, pancreatomecтомía, laparoscopia, niños).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 417-424

Introducción

Los tumores pancreáticos en la infancia son infrecuentes y heterogéneos¹. De estos, el pancreatoblastoma (PB) es el tumor más frecuente en niños pequeños². El tumor sólido pseudopapilar (TSP) es considerado una neoplasia de bajo grado de malignidad, se presenta predominantemente en niñas adolescentes y mujeres jóvenes, y la resección quirúrgica completa es su tratamiento de elección³. Las formas de manifestación clínica más frecuente del TSP son el dolor abdominal inespecífico y la presencia de masa abdominal. También pueden ser descubiertos en forma incidental en pacientes asintomáticos. En la medida que las técnicas de cirugía mínimamente invasivas han evolucionado, la pancreatomecтомía laparoscópica parece ser factible y segura en niños⁴.

El objetivo de nuestro trabajo es comunicar el caso clínico de un niño con TSP para alertar sobre esta patología y actualizar acerca de su manejo quirúrgico.

Caso clínico

Niño de 10 años de edad, que consultó en un servicio de urgencia por dolor abdominal persistente y vómitos. El paciente refirió haber recibido un golpe de moderada intensidad mientras jugaba un partido de fútbol, dos días antes de consultar. Posteriormente, presentó dolor abdominal epigástrico mal caracterizado, intenso, asociado a vómitos alimentarios en seis oportunidades y alza térmica autolimitada hasta 37,7°C. Al momento de su primera atención, el paciente se encontraba quejum-

broso pero en buenas condiciones, afebril y sin hallazgos al examen físico. Debido al antecedente del trauma y al dolor persistente se realizó una ecografía abdominal que mostró un tumor heterogéneo del páncreas, por lo que fue derivado a nuestro centro.

A su ingreso el paciente se encontraba asintomático, afebril, hemodinámicamente estable. El examen físico era normal, destacando un abdomen blando, depresible e indoloro, sin signos de irritación peritoneal y sin masa palpable. Se completó el estudio con tomografía axial computada (TAC) abdominal que mostró un extenso tumor localizado en el cuerpo y cola del páncreas, de 8 cm de diámetro mayor, encapsulado y con algunas áreas hipodensas en su interior, sin calcificaciones. El tumor desplazaba la vena y la arteria esplénica, comprimiéndolas, pero sin evidencia de compromiso vascular ni de metástasis (figuras 1a y 1b). Se planteó como diagnósticos diferenciales PB y TSP. Del resto de sus exámenes de laboratorio destacaban niveles normales de lipasa (81 UI/l, valor normal 23-300 UI/l) y de α -feto proteína (1.3 ng/ml, valor normal < 8,1 ng/l). Se programó una pancreatomecтомía córporo-caudal por vía laparoscópica.

La cirugía se inició estableciendo un neumoperitoneo de 12 mmHg con aguja de Verres e insertando un trócar umbilical de 12 mm. Se utilizó un segundo trócar de 12 mm en el flanco izquierdo y dos trócares auxiliares de 5 mm en ambos flancos. Un quinto trócar de 5 mm se insertó en el epigastrio para retracción del estómago.

La cirugía se realizó con disector ultrasónico y gancho monopolar, accediendo a la transcavidad y respetando los vasos gastroepiploí-

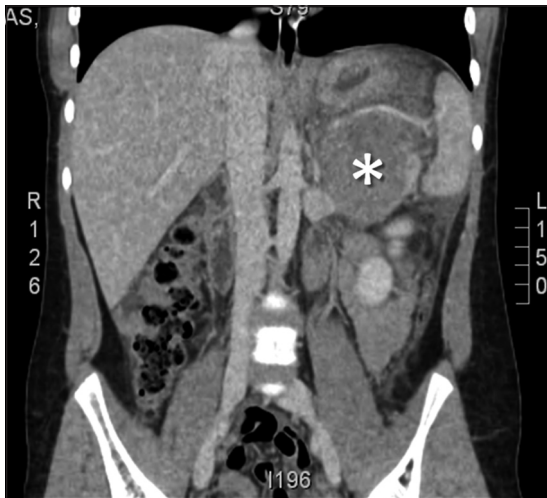


Figura 1a. TAC abdominal con contraste, corte coronal. Se observa una lesión tumoral en la cola del páncreas (*). Nótese la compresión y desplazamiento hacia cefálico de los vasos esplénicos, visibles sobre el tumor.

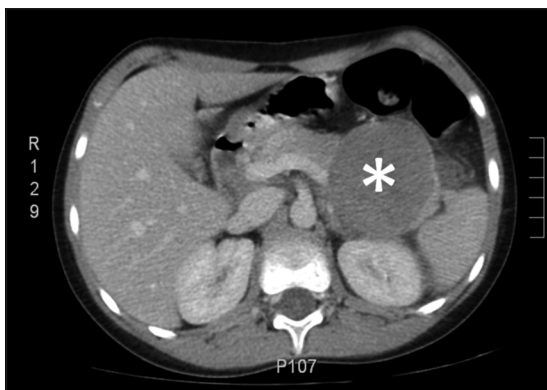


Figura 1b. TAC abdominal con contraste, corte transversal. Se visualiza un tumor heterogéneo, con áreas hipodensas, bien encapsulado, en la cola del páncreas.

cos. Se movilizó completamente el estómago exponiendo el tumor (figura 2a). Se liberó el borde inferior del páncreas identificando las venas mesentéricas superior e inferior, la vena esplénica y la vena porta. Se completó la disección sobre el páncreas identificando el tronco celíaco y la arteria esplénica, con esto se logró pasar detrás del páncreas para proceder a la sección corporal con stapler vascular de 65 mm (figura 2b). Se seccionaron los vasos esplénicos luego de obtener control vascular con *Hem-o-lock*, continuando con la disección

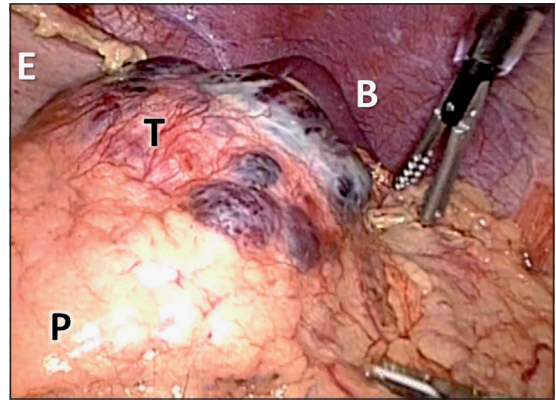


Figura 2a. Captura de imagen de vídeo, cirugía laparoscópica. El omento se ha abierto, accediendo a la transcavidad, el estómago ha sido desplazado hacia cefálico, siendo visible su cara posterior (E). Se observa el páncreas (P) ocupado en su extremo distal por una lesión encapsulada, de aspecto hemorrágico (T). Al fondo de la imagen es visible el bazo (B). El hilio esplénico se encontraba en íntima relación con la lesión tumoral.

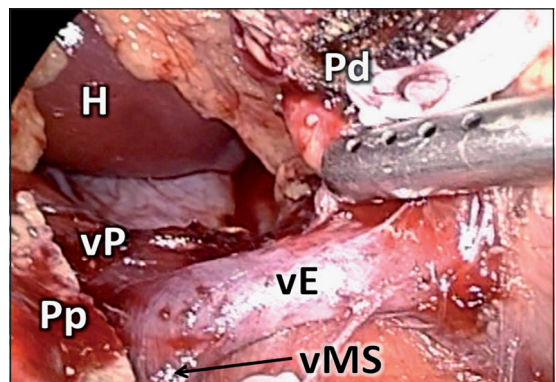


Figura 2b. Captura de imagen de vídeo, cirugía laparoscópica. El estómago se ha levantado y se ha seccionado el páncreas, se observan las líneas de sección proximal (Pp) y el borde de sección distal del páncreas (Pd). Se observan las venas esplénica (vE) y mesentérica superior (vMS) en su confluencia para formar la vena porta (vP). Al fondo del lóbulo caudado del hígado (H).

hacia distal, donde se comprobó que el tumor comprometía íntimamente el hilio esplénico. Se decidió incluir el bazo en la resección, sin entrar en el hilio esplénico, para asegurar una resección completa. Durante el procedimiento hubo una ruptura de la cápsula del tumor en relación a la introducción de un instrumento fuera del campo de visión. Se extrajo un trozo de cápsula por separado sin identificar tumor

macroscópico remanente. La pieza se introdujo en una bolsa y se extrajo a través de una incisión Pfannenstiel. Se realizó aseo, revisión de hemostasia y se dejó un drenaje al lecho pancreático cercano al borde de sección.

El paciente tuvo una evolución postoperatoria sin incidentes, iniciando alimentación por vía oral a las 48 h de la cirugía. El drenaje se mantuvo por cuatro días con escasa secreción de líquido serohemático, comprobándose niveles normales de amilasa (65 U/L) previo a su retiro. El niño fue dado de alta al sexto día postoperatorio.

El análisis de la biopsia diferida informó un TSP del páncreas, con bordes quirúrgicos negativos, sin permeaciones vasculares ni compromiso de ganglios linfáticos regionales. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para beta-catenina (patrón de tinción nuclear y citoplasmático en células tumorales) y CD10, positivo para CD56 en algunas células tumorales y negativo para cromogranina y sinaptofisina.

Durante el seguimiento clínico a 4 meses el paciente se encuentra asintomático y presenta un buen resultado cosmético (figura 3).

Discusión

Los tumores del páncreas en niños pueden clasificarse según su origen en epiteliales y no epiteliales, siendo estos últimos extremadamente infrecuentes. Los tumores epiteliales pueden clasificarse a su vez en tumores exocrinos y endocrinos (tabla 1). Dentro de los tumores exocrinos del páncreas, el PB es el más frecuente en niños pequeños, ocurriendo preferentemente durante la primera década de la vida². Ha habido casos descritos en fetos, asociados al síndrome de Beckwith-Wiedemann^{5,6} y unos pocos casos en adultos. En las imágenes, el PB es un tumor heterogéneo, muchas veces multiloculado, con tabicaciones hiperecogénicas que se realzan con el uso de contraste.

El TSP es más frecuente en niñas adolescentes y mujeres jóvenes, son tumores incidentales y su presencia en pacientes de sexo masculino es excepcional. También presenta una arquitectura interna heterogénea, con áreas sólidas y quísticas, con hemorragia y necrosis.

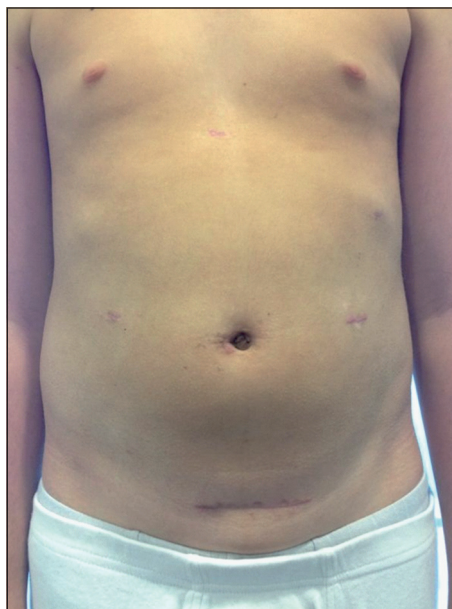


Figura 3. Fotografía postoperatoria, el resultado cosmético favorable es evidente, apreciándose incisiones pequeñas para la inserción de trócares. La incisión suprapúbica se utilizó para extraer la pieza y queda cubierta con la ropa interior.

Un rasgo particular del TSP es la presencia de una cápsula fibrosa y de elementos hemorrágicos. El diagnóstico por imágenes resulta fundamental a la hora de decidir la vía de abordaje y la factibilidad de una resección quirúrgica⁷. La presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal, seguido de masa abdominal palpable. El dolor abdominal es inespecífico y de difícil caracterización, muchas veces puede tratarse de un cuadro crónico de varios meses de evolución. Dado que el páncreas es un órgano retroperitoneal, ubicado bajo el reborde costal, para que un tumor pancreático sea palpable debe alcanzar dimensiones considerables⁸. Otras formas menos frecuentes de presentación son la ruptura tumoral, habitualmente secundaria a trauma, y la pancreatitis aguda. Por esto, en pacientes con pancreatitis aguda, aunque sea leve, siempre debiera realizarse un estudio con imágenes. El TSP puede asociarse a síntomas como saciedad precoz, sensación de plenitud e incluso reflujo gastroesofágico, considerados a veces como funcionales o banales, lo que puede retardar el estudio diagnós-

Tabla 1. Clasificación de los tumores pancreáticos de la infancia

Tumores epiteliales	Tumores exocrinos	Derivados de células ductales	Adenocarcinoma*
		Derivados de células acinares	Pancreatoblastoma Carcinoma de células acinares
		Origen indeterminado	Tumor sólido pseudopapilar
	Tumores endocrinos	Tumores neuro endocrinos gastropancreáticos	1a tumor neuroendocrino bien diferenciado 1b Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado 2 Carcinoma neuroendocrino mal diferenciado
Tumores no epiteliales*	Linfoma, particularmente Burkitt		
	Sarcoma, particularmente rabdomiosarcoma		
	Quistes dermoides		
	Linfangioma		
	Hemangioendoteliona		

tico con imágenes⁹. En la gran mayoría de los niños el diagnóstico de tumor pancreático se establece con una ecografía abdominal realizada en el contexto de un paciente con dolor abdominal inespecífico (tabla 2).

Estos tumores pueden ser bien caracterizados con TAC o resonancia magnética, las que contribuyen a diferenciarlos de lesiones inflamatorias del páncreas, como pancreatitis aguda o pseudoquistes. Ambos exámenes permiten tener una idea de la ubicación y tamaño de la lesión, estructura interna, su relación con los elementos vasculares y la presencia de compromiso regional o a distancia¹⁰. Al momento de su presentación, el 85% de los TSP se limitan al páncreas¹¹.

Al estudio histológico son tumores marcadamente homogéneos, con estructuras sólidas, pseudopapilares y quísticas en distintas proporciones. Esto último significó que, desde la primera descripción de este tumor realizada por Franz en 1959¹², haya recibido múltiples denominaciones según el patrón histológico predominante. En 1981 Kloppel¹³, distingue al TSP como entidad clínica definida y posteriormente la OMS los incluye dentro de su clasificación de tumores del páncreas exocrino como “tumor sólido pseudopapilar”, siendo ésta la denominación utilizada en la actualidad¹⁴.

En el estudio inmunohistoquímico, las células neoplásicas son difusamente positivas para vimentina, la mayoría también lo son para enolasa neuronal específica y sólo algunas po-

Tabla 2. Hallazgos clínicos en 643 pacientes con TSP

Hallazgos clínicos	%
Dolor abdominal	46,50
Masa abdominal	34,84
Asintomático	15,55
Disconfort / dispepsia	3,89
Vómitos	3,89
Náuseas	3,27
Antecedente de trauma	3,11
Fiebre	1,24
Ictericia	1,09
Baja de peso	0,93
Otros síntomas	0,93
Anorexia	0,78
Pseudoquiste pancreático	0,62

(Adaptado de Papavramidis and Papavramidis, “Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature” J Am Coll Surg. 2005; 200(6): 965-72.

cas células, y en forma focal, son positivas para citoqueratinas, synaptofisina y S-100. El patrón citoplasmático y nuclear de beta catenina está presente en prácticamente todas las células del tumor en la gran mayoría de los casos. La expresión de CD56 y CD10 y de otros marcadores neuroendocrinos en forma local es única para los TSP por lo que resultan útiles al momento de establecer el diagnóstico. Estos hallazgos sugieren que los TSP se originan de células que han desarrollado características

exocrinas, pero que tienen capacidad de diferenciación dual¹⁵.

A diferencia de los tumores exocrinos, los tumores endocrinos suelen tener manifestaciones hormonales tempranas y se distinguen por su tamaño pequeño, apariencia homogénea e intenso realce con el contraste endovenoso en los estudios de imágenes. Estos tumores derivan de células del sistema neuroendocrino (APUD)¹⁶, diseminadas a través de la mucosa del tracto gastrointestinal o formando grupos celulares como los islotes de Langerhans en el páncreas, y se denominan tumores neuroendocrinos gastropancreáticos o GEP-NET por sus siglas en inglés¹⁷.

El estudio inicial de niños con sospecha de tumores pancreáticos incluye la caracterización del tumor primario y la evaluación de metástasis a distancia. Al enfrentarnos con un tumor encapsulado, bien localizado y sin evidencia de metástasis la primera aproximación debiera ser un intento de resección quirúrgica curativa. Las terapias adyuvantes o neoadyuvantes, incluyendo manejo hormonal, quimioterapia y radioterapia, debieran reservarse para casos en los que la cirugía curativa no es posible. La evidencia muestra que la eficacia de estos tratamientos es anecdótica, debiendo ajustarse los esquemas según el tipo histológico del tumor y su estadio. En estos casos se

recomienda la realización de biopsia del tumor primario⁸ (figura 4).

Con el avance de las técnicas de cirugía mínimamente invasivas, la resección de tumores pancreáticos benignos o de bajo grado de malignidad por vía laparoscópica ha demostrado ser una técnica factible y que ofrece ventajas cosméticas evidentes, facilita el manejo del dolor perioperatorio y tiene un menor impacto fisiológico en el paciente¹⁸⁻²⁰. El primer caso de pancreatectomía laparoscópica en un paciente pediátrico por TSP fue publicado en 2003⁴. Desde entonces y hasta la fecha es posible encontrar al menos 8 pacientes pediátricos con TSP sometidos a este procedimiento que han sido comunicados en la literatura de habla inglesa^{19,21-24}. Hemos publicado recientemente nuestra experiencia en cirugía del TSP²⁵, donde 7 de 11 pacientes fueron manejados por vía laparoscópica (6 pancreatectomías còrporocaudales y una pancreatoduodenectomía completamente laparoscópica), hubo una conversión a cirugía abierta y se incluyó a una paciente pediátrica de 14 años. Dicha paciente fue dada de alta al 5º día postoperatorio; una semana después de la cirugía se evidenció una fístula pancreática que requirió un aseo quirúrgico, el que fue realizado por vía laparoscópica, permaneciendo hospitalizada por 6 días más. La formación de fístulas pancreáticas es

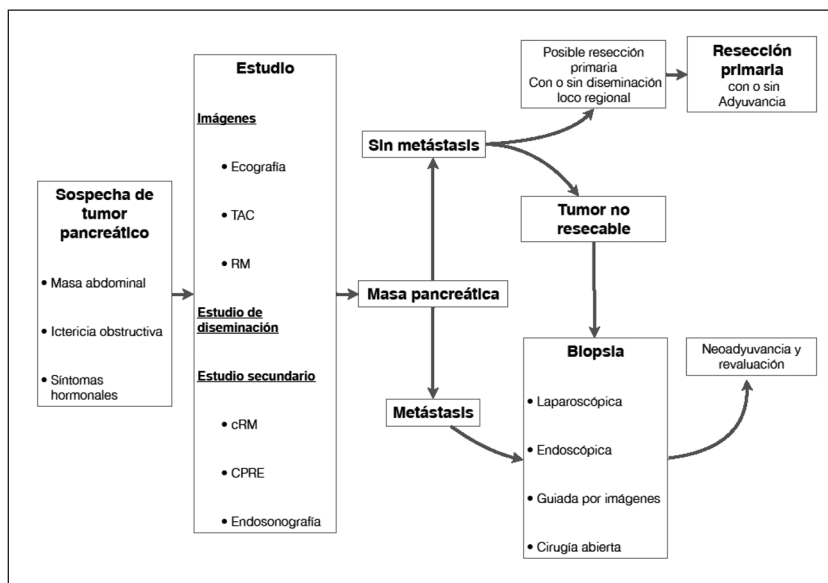


Figura 4. Algoritmo manejo tumores pancreáticos en niños (Modificado de Yu, ref. 8).

una complicación frecuente en las pancreatectomías, tanto abiertas como laparoscópicas (5 a 30%)^{22,26}, y su manejo puede ser facilitado al utilizar drenajes en forma rutinaria²⁵.

La resección quirúrgica radical es el tratamiento de elección del TSP. La enucleación o la resección parcial de estos tumores, que ha sido apoyada por algunos autores³, se ha asociado a recidiva y mortalidad en algunos casos de pacientes pediátricos^{27,28}.

Se han descrito recidivas tumorales y la aparición de metástasis hasta 10 años después de una cirugía²⁹. Si bien no se ha podido determinar en forma estadísticamente significativa los factores de riesgo que pudieran predecir una recidiva tumoral, existen ciertos hallazgos descriptivos que indicarían una mayor posibilidad de presentarla: la presencia de metástasis en la cirugía inicial, invasión vascular o de órganos vecinos, gran tamaño tumoral (mayor de 13 cm), paciente joven al momento de la presentación, ruptura tumoral, resección incompleta²⁹. La realización de biopsias, ya sea por percutáneas o por vía laparoscópica, pareciera ser un factor de riesgo en la aparición de recidivas tumorales, por lo que debieran evitarse en el caso de tumores factibles de resecar^{21,30}. En nuestro paciente, la presencia de una ruptura tumoral asociada al procedimiento laparoscópico podría influir en el desarrollo de recidivas, por lo que hemos establecido un programa de seguimiento cercano, con ecografía abdominal y resonancia magnética de abdomen intercalados cada 6 meses. A pesar de la presencia de una recidiva tumoral, el pronóstico de los pacientes con TSP sigue siendo excelente con un buen seguimiento y tratamiento quirúrgico agresivo²⁹.

El presente caso, junto con el publicado en la serie anterior²⁵, son los primeros casos de cirugía laparoscópica de TSP en niños comunicados en nuestro país.

En conclusión, el TSP es un tumor infrecuente en niños. Su diagnóstico es difícil, muchas veces incidental. Por esto, es importante que en pacientes con síntomas abdominales persistentes, aunque sean inespecíficos, se plantee la realización de estudios de imágenes. La cirugía laparoscópica del TSP en niños es factible y segura. El seguimiento a largo plazo

es fundamental al momento de determinar el rol de la laparoscopia en el manejo de estos tumores. La cirugía mínimamente invasiva de estos pacientes debiera ser realizada por equipos con experiencia en cirugía laparoscópica avanzada, particularmente en las áreas hepato-biliar y pancreática.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Paul Harris, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, por la revisión crítica y sugerencias realizadas al manuscrito.

Referencias

- 1.- *Jaksic T, Yaman M, Thorner P, et al*: A 20-year review of pediatric pancreatic tumors. *J Pediatr Surg* 1992; 27 (10): 1315-7.
- 2.- *Solcia E, Capella C, Kloppel G*: Atlas of tumor pathology: tumors of the pancreas. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
- 3.- *Acuña R, Soto P, Muñoz V, Acuña J*: Tumor sólido pseudopapilar de páncreas, reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (4): 404-8.
- 4.- *Carricaburu E, Enezian G, Bonnard A, et al*: Laparoscopic distal pancreatectomy for Frantz's tumor in a child. *Surg Endosc* 2003; 17 (12): 2028-31.
- 5.- *Pelizzo G, Conoscenti G, Kalache KD, et al*: Antenatal manifestation of congenital pancreatoblastoma in a fetus with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn* 2003; 23 (4): 292-4.
- 6.- *Drut R, Jones MC*: Congenital pancreatoblastoma in Beckwith-Wiedemann syndrome: an emerging association. *Pediatr Pathol* 1988; 8 (3): 331-9.
- 7.- *Chung E, Travis M, Conran R*: Pancreatic Tumors in Children: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2006; 26: 1211-38.
- 8.- *Yu D, Kozakewich H, Pérez-Atayde A, et al*: Childhood pancreatic tumors: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 2267-72.
- 9.- *Papavramidis T, Papavramidis S*: Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200 (6): 965-72.
- 10.- *Hu S, Lin X, Song Q, Chen K*: Solid pseudopapillary tumour of the pancreas in children: clinical and compu-

- ted tomography manifestation. *Radiol Med* 2012; 117: 1242-9.
- 11.- *Lack EE, Cassady JR, Levey R, Vawter GF*: Tumors of the exocrine pancreas in children and adolescents. A clinical and pathologic study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 319-27.
 - 12.- *Frantz VK*: Tumors of the pancreas. In: Atlas of tumor pathology, section VII, fascicles 27 and 28. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1959.
 - 13.- *Kloppel G, Morohoshi T, John HD, et al*: Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas. *Virch Arch A Pathol Anat* 1981; 392: 171-83.
 - 14.- *Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al*: Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. 2nd ed. (WHO international histological classification of tumors). Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1996.
 - 15.- *Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, et al*: Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. Immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1361-71.
 - 16.- *Klöppel G; Heitz PU*: Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 14. W. Doerr & G. Seifert, Eds.: 1079-135. Springer. Berlin. 1981.
 - 17.- *Klöppel G, Perren A, Heitz PU*: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
 - 18.- *Mabrut JY, Fernández-Cruz L, Azagra JS, et al*: Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605.
 - 19.- *Tsai F, Lee J, Chang Y*: Laparoscopic Resection of a Giant Solid Pseudopapillary Neoplasm of Uncinate Process of the Pancreas in a Child. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2011; 21 (19): 979-82
 - 20.- *Alvise C, Giovanni B, Despoina D, et al*: Laparoscopic pancreatectomy for solid pseudo-papillary tumors of the pancreas is a suitable technique; our experience with long-term follow-up and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 352-7.
 - 21.- *Fais P, Carricaburu E, Sarnacki S, et al*: Is laparoscopic management suitable for solid pseudo-papillary tumors of the pancreas? *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 617-21.
 - 22.- *Melotti G, Cavallini A, Butturini G, et al*: Laparoscopic distal pancreatectomy in children: Case report and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1065-9.
 - 23.- *Uchida H, Goto C, Hiroshi Kishimoto H, et al*: Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy for solid pseudopapillary tumor with conservation of splenic vessels in a child. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1525-9.
 - 24.- *Sokolov YY, Stonogin SV, Donskoy DV, Povarnin OY, Vilesov AV*: Laparoscopic pancreatic resections for solid pseudopapillary tumor in children. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 399-401.
 - 25.- *Slako M, Muñoz C, Briceño E, et al*: Tumor sólido pseudopapilar del páncreas: estudio descriptivo de una serie de casos. *Rev Chilena de Cirugía* 2012; 64 (3): 251-6.
 - 26.- *Park AE, Heniford BT*: Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 2002; 236: 149-58.
 - 27.- *Papavramidis T, Papavramidis S*: Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200 (6): 965-72.
 - 28.- *Zhou H, Cheng W, Lam KY, Chan GC, Khong PL, Tam PK*: Solid-cystic papillary tumor of the pancreas in children. *Pediatr Surg Int* 2001; 17 (8): 614-20.
 - 29.- *Kim C, Han D, Kim J, et al*: Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Can malignancy be predicted? *Surgery* 2011; 149 (5): 625-34.
 - 30.- *Levy P, Auber A, Ruszniewski P*: Do not biopsy solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *Endoscopy* 2008; 40: 959.

Síndrome de Moebius, comunicación interventricular asociado a exposición prenatal a misoprostol

HARRY PACHAJOA L.¹, CAROLINA ISAZA DE L.²

1. MD, PhD en Ciencias Biomédicas énfasis en genética. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Universidad Icesi, Colombia.
2. MD, MSc en morfología énfasis en genética. Universidad del Valle, Colombia.

ABSTRACT

Moebius syndrome, ventricular septal defect due to prenatal exposure to misoprostol

Introduction: Moebius syndrome/sequence is characterized by facial and abducens nerve damage and may be associated with congenital orofacial and limb defects. Additionally, in the last two decades, a possible association with prenatal exposure to misoprostol has been reported. **Objective:** To present a case of Moebius Syndrome with complex heart disease (ventricular septal defect and pseudocoarctation of the aorta) associated with prenatal exposure to misoprostol. **Case report:** A 5 year old patient diagnosed with Moebius Syndrome who consulted specialists due to psychomotor retardation, craniofacial, heart and limb defects, and with a history of prenatal exposure to misoprostol is presented. **Conclusions:** Although the etiology of this syndrome is not clear, hypoxia is a pathophysiological mechanism involved, which can be secondary to prenatal exposure to misoprostol.

(**Key words:** Moebius syndrome, misoprostol, teratogenicity, pseudocoarctation of aorta, ventricular septal defect).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 425-428

RESUMEN

Introducción: El síndrome o secuencia de Moebius se caracteriza por la afectación del nervio facial y nervio abducens y puede estar asociado a defectos congénitos orofaciales y de las extremidades. Adicionalmente en las dos últimas décadas se han reortada una posible asociación con exposición prenatal a misoprostol. **Ob-**

Recibido el 04 de agosto de 2012, devuelto para corregir el 20 de noviembre de 2012, segunda versión 8 de marzo de 2013, tercera versión 15 de abril de 2013, aceptado para publicación el 29 de julio de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Harry Pachajoa, MD, PhD
E-mail: hmpachajoa@icesi.edu.co

jetivo: Presentar un caso de síndrome de Moebius con cardiopatía compleja (comunicación interventricular y pseudocoartación de aorta) asociado a exposición prenatal a misoprostol. **Caso clínico:** Paciente de 5 años quien consulta por antecedente de retardo en el desarrollo psicomotor, anomalías craneofaciales, cardíacas y de las extremidades, con antecedente de exposición prenatal a misoprostol, a quien se le diagnóstica síndrome de Moebius. **Conclusiones:** Aunque la etiología de este síndrome no es clara, un mecanismo fisiopatológico involucrado es el de la hipoxia que puede ser secundario a la exposición prenatal a misoprostol.

(**Palabras clave:** Síndrome de Moebius, misoprostol, teratogénesis, pseudocoartación de aorta, comunicación interventricular.)

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 425-428

Introducción

El síndrome o secuencia de Moebius (OMIM 157900) es un síndrome polimalformativo que afecta principalmente el nervio facial (VII nervio craneal) y nervio abducens (VI nervio craneal). El fenotipo es variable y puede incluir defectos congénitos orofaciales y de las extremidades¹.

El mecanismo fisiopatológico no es claro, pero se han propuesto dos teorías: la genética y la isquémica o vascular. En la teoría genética se ha documentado patrones de herencia autosómico dominante, y ligado al X recesivo, y se ha propuesto un locus localizado en el cromosoma 13 (13q12.2-13)², y en la teoría isquémica o vascular la disminución del flujo sanguíneo y hemorragia y/o muerte celular de las células del núcleo craneal en el área craneal en los núcleos 6 y 7 o una necrosis en estas áreas generarían las características de la disfunción de los pares craneales³. Dicha disminución del flujo vascular puede ser secundario a la exposición a misoprostol en el primer trimestre de gestación.

Con el objetivo de ampliar el espectro de los defectos congénitos del síndrome de Moebius y de su posible relación con un evento disruptivo secundario al misoprostol, se presenta un caso de síndrome de Moebius con cardiopatía compleja asociado a exposición prenatal a misoprostol durante el primer trimestre de gestación.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 5 años quien consultó por retardo en el desarrollo psicomotor,

y del lenguaje y defectos congénitos asociados. Producto de primer embarazo de padres no consanguíneos. Como antecedente la madre refirió uso de misoprostol en dosis de 400 mg por vía oral y 200 mg vía vaginal a las 6 semanas de gestación, sin presentar sangrado vaginal. Peso al nacimiento de 2.150 g y talla 49 cm.

Al examen físico se encontró pliegue epicanático bilateral, parálisis facial bilateral de origen central, microtía bilateral, microsomnia hemifacial derecha, macrostomia con desviación de la comisura oral hacia la derecha, filtrum plano, mal oclusión dental, sindactilia cutánea completa del primero y segundo dedo y del tercer y cuarto dedo hasta la falange media de la mano izquierda, en los pies se encontró sindactilia cutánea con compromiso del primer y segundo orjejo bilateral y del tercer y cuarto orjejo la falange proximal del pie izquierdo (figuras 1 y 2). Las medidas antropométricas actuales incluyen perímetro cefálico de 49 cm, peso de 10 kg y talla de 91 cm, todas por debajo del percentil 5.

Como estudios complementarios se reporta un cariotipo bandedo G de alta resolución reportado como normal (46, XX) y ecocardiograma que muestra una comunicación interventricular y pseudocoartación de aorta, ecografía abdominal normal, resonancia cerebral informada como normal, aunque no se realizó uno específicamente para núcleos basales. Por las características mencionadas se hace diagnóstico de síndrome de Moebius.

La madre firma consentimiento informado para la toma de fotografías y su publicación en revistas médicas reservando la identidad del paciente.



Figura 1. Nótese la microtia y la desviación de la comisura.

Discusión

La asociación del síndrome de Moebius con otros defectos por disrupción vascular, apoya la teoría vascular. Bouwes-Bavinck y Weaver en 1986 propusieron una teoría unificadora para explicar los hallazgos del síndrome de Moebius, el síndrome de Poland y la secuencia de Klippel Feil. Ellos sugirieron que la interrupción del desarrollo de la arteria subclavia y sus afluentes, (incluida la basilar, las arterias vertebrales y torácica interna, que irrigan el cerebro, el cuello, los músculos pectorales y las extremidades superiores), en o alrededor de la semana sexta intrauterina, es la causal⁴. Se ha documentado la presencia de secuencia de

Moebius y síndrome de Poland en un mismo paciente con exposición prenatal a misoprostol, confirmando un posible origen causado por un disruptor vascular. Adicionalmente se postula que, en el síndrome de Moebius, la regresión de la arteria primitiva del trigémino, que abastece el cerebro posterior antes de la generación de la arteria vertebral o basilar, puede afectar el desarrollo de los núcleos del nervio⁵.

Otros defectos por disrupción vascular asociados se incluyen la gastrosquisis, donde la arteria probablemente involucrada es la arteria onfalomesentérica⁶, y se ha documentado la presencia en un mismo paciente de hasta cuatro diferentes defectos por disrupción vascular (síndrome de Moebius, síndrome de Poland, secuencia de Klippel Feil y síndrome de Goldenhar)⁷.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 aprobado según las entidades reguladoras de medicamentos de muchos países para la prevención y el tratamiento de úlceras gástricas asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, por su efecto antisecretor de ácidos gástricos, adicionalmente aumenta la contractilidad uterina por lo que es usada como abortivo⁸.

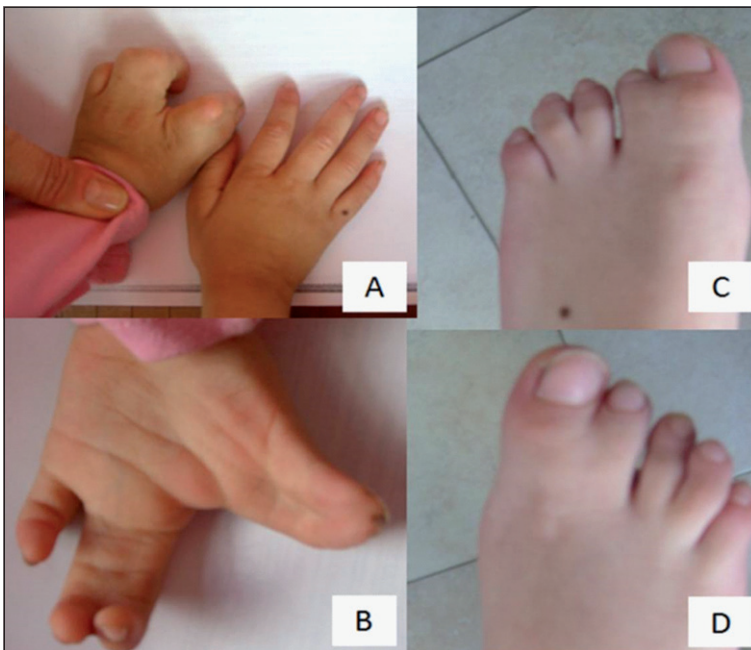


Figura 2. A y B Sindactilia en mano izquierda con fusión del primero y segundo dedo y tercero y cuarto dedo. C y D, sindactilia en pie, con compromiso del primer y segundo artejo.

La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado a la ocurrencia de defectos por disrupción vascular, principalmente el síndrome de Moebius y defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal^{9,10}. Otros defectos congénitos asociados al síndrome de Moebius incluye el epicanto interno, la microftalmía, la microtia, la micrognatia, la aplasia o la hipoplasia unilateral del músculo pectoral mayor, la amelia, la sindactilia, la secuencia de Poland, el pie equino varo y la escoliosis¹¹. La presentación del síndrome de Moebius y cardiopatía es una asociación poco frecuente^{12,13}, pero la presentación de este síndrome con comunicación interventricular y pseudoacoartación de la aorta en un mismo paciente puede sugerir un evento disruptivo común.

Otras entidades de disgenesia oromandibular y de extremidades a tener en cuenta en la paciente son la microsomnia hemifacial, el síndrome de Goldenhar entre otros, que podrían corresponder a los diagnósticos diferenciales¹⁴.

Finalmente, se puede concluir del presente caso que las anomalías que generan un síndrome de Moebius y la cardiopatía compleja pueden sugerir una relación causal con la exposición prenatal a misoprostol secundario a un fenómeno de disrupción vascular. Debido a la asociación de anomalías congénitas relacionadas con exposición prenatal a misoprostol se recomienda una actuación por parte de las instituciones de salud con el fin de prevenir este tipo de eventos, principalmente en países donde el aborto es ilegal.

Referencias

- 1.- *Verzijl HT, Padberg GW, Zwarts MJ*: The spectrum of Moebius syndrome: an electrophysiological study. *Brain* 2005; 128: 1728-36.
- 2.- *Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, et al*: Localization of a gene for Moebius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 1367-71.
- 3.- *Shepard TH*: Mobius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet* 1995, 346 (8977): 780.
- 4.- *Bouwes Bavinck JN, Weaver DD*: Subclavian artery supply disruption sequence: Hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. *Am J Med Genet* 1986; 23: 903-18.
- 5.- *Deda G, Caksen H, Atalay S*: Mobius syndrome associated with ventricular septal defect. *Indian J Pediatr* 2001; 68 (5): 455-6.
- 6.- *Brockmann K, Backes H, Auber B, Kriebel T, Stellmer F, Zoll B*: Overlap of Moebius and oromandibular limb hypogenesis syndrome with gastroschisis and pulmonary hypoplasia. *Am J Med Genet A* 2009; 149A (12): 2832-7.
- 7.- *Cares C, Aravena T*: Asociación Sindrómica: Poland, Goldenhar, Moebius, Klippel-Feil. Presentación de un Caso Clínico. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81 (1): 53-57.
- 8.- *Norman JE, Thong KG, Baird DT*: Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338: 1233-6.
- 9.- *Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, et al*: Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95: 302-6.
- 10.- *Isaza C, Saldarriaga W, Pachajoa H*: Uso inadecuado de misoprostol. ¿Un problema de salud pública? *Columb Med* 2008; 39 (2): 61-5.
- 11.- *Pachajoa H, Isaza C*: Primer caso de síndrome de Moebius-Poland en niño expuesto prenatalmente a misoprostol. *Neurología* 2011; 26: 502-3.
- 12.- *Suvarna J, Bagnawar M, Deshmukh CT*: Moebius syndrome with total anomalous pulmonary venous connection. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 427-9.
- 13.- *Thapa R, Bhattacharya A*: Moebius syndrome with atrial septal defect. *Singapore Med J* 2009; 50 (10): 1030-1.
- 14.- *Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE (eds)*: *Gorlin's Syndromes of the Head and Neck* 5th ed. New York: Oxford University Press; 2010. p. 913-23.

Enterocolitis necrotizante fulminante en un bebé colodión. Caso clínico

YOLANDA MARTÍNEZ-CRIADO¹, ANA MILLÁN L.¹,
ANTONIO PAVÓN D.², JUAN CARLOS DE AGUSTÍN A.¹

1. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil Virgen Del Rocío, Sevilla, España.
2. Servicio de Neonatología, Hospital Infantil Virgen Del Rocío, Sevilla, España.

ABSTRACT

Fulminant necrotizing enterocolitis in a collodion baby. A case report

Introduction: Collodion baby is a rare neonatal ichthyosis. The leathery, hard and yellow skin that covers the body is an ineffective barrier that predisposes to dehydration, heat loss and infections. A better management of these patients has been shown to increase survival, but the comorbidity requires strict and cautious monitoring.

Objective: To describe a case of fulminant enterocolitis in a collodion infant in order to help to identify early this pathology. **Case report:** A 34-week newborn with collodion membrane was admitted to the intensive care unit with severe respiratory distress. The baby was maintained in an incubator with humidity, applying emollients and skin and eye lubrication. Broad-spectrum antibiotic treatment was initiated. The patient presented feeding intolerance on the fifth day of life, developing a fulminant enterocolitis resulting in death. **Conclusion:** The necrotizing enterocolitis associated with a collodion baby has not been described in the literature, causing a delay in diagnosis and contributing to a fulminant course that can lead to death. Keeping in mind this rare comorbidity may facilitate a timely management.

(**Key words:** Collodion baby, necrotizing enterocolitis, ichthyosis, dehydration).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 429-433

RESUMEN

Introducción: El bebé colodión es una ictiosis neonatal muy poco frecuente. La piel apergaminada, amarilla y dura que recubre el cuerpo resulta ser una barrera ineficaz, que predispone a la deshidratación, pérdida de calor e infecciones. El mejor manejo de estos pacientes ha permitido aumentar su supervivencia, pero su comorbilidad requiere de un seguimiento estricto y cauteloso. **Objetivo:** Describir un caso de enterocolitis fulminante desarrollada en un bebé colodión, con el fin de ayudar a la identificación más precoz de esta patología. **Caso clínico:** Recién nacido de 34 semanas, con membrana colodión, que ingresa en la unidad de cuidados intensivo con dificultad respiratoria severa. Se mantiene en una incubadora con humedad, aplicando emolientes y lubricación cutánea y oftalmológica. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro. El quinto día de vida,

Recibido el 9 de julio de 2012, devuelto para corregir el 19 de diciembre de 2012, segunda versión 15 de enero de 2013, tercera versión 26 de febrero de 2013, aceptado para publicación el 1 de julio de 2013.

Todos los autores han participado en el caso. No existe ningún conflicto ético ni de intereses. Los padres dieron la autorización para la divulgación científica del mismo.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Yolanda Martínez-Criado
E-mail: yoli84mc@hotmail.com

comenzó con intolerancia a la alimentación, desarrollándose una enterocolitis fulminante que le ocasionó el fallecimiento. **Conclusiones:** La asociación con enterocolitis necrosante en un bebé colodión no ha sido descrita en la literatura, por lo que, ocasiona una demora diagnóstica y esto contribuye a una evolución fulminante que puede ocasionar la muerte. El tener presente esta infrecuente comorbilidad podrá favorecer su pesquisa para el manejo oportuno.

(**Palabras clave:** Bebé colodión, enterocolitis necrosante, ictiosis, deshidratación).
Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 429-433

Introducción

El bebé colodión es la manifestación fenotípica de las ictiosis congénitas más rara y grave, que se manifiesta en el período neonatal. Existen aproximadamente 270 casos descritos en la literatura. La mayoría evolucionan a una ictiosis laminar cuya herencia es autosómica recesiva, causada por una mutación en el gen de la transglutaminasa 1 (TGM1) que codifica para un transportador de lípidos de los queratinocitos, lo que origina un exceso de queratinización epidérmica y defecto de descamación. Al nacimiento, se caracteriza por una piel apergaminada brillante y dura, con tendencia a fisurarse en las zonas de flexión. Provoca ectropión y eclabium en los casos más graves. Esta cubierta dificulta la alimentación, los movimientos respiratorios y articulares durante los primeros días de vida. La barrera cutánea resulta ineficaz, produciéndose alteraciones en la termorregulación, pérdida de agua con tendencia a la deshidratación hipernatrémica e incremento el riesgo de infección¹⁻³. El diagnóstico inicial es clínico, ya que las biopsias de piel no nos permiten diferenciar entre las distintas enfermedades que causan membrana colodión. El estudio genético es fundamental para confirmar el desarrollo de una ictiosis laminar en el futuro, y para facilitar un consejo genético a la familia.

En los últimos veinte años, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado, en parte gracias al mejor manejo en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el riesgo de sepsis, comorbilidad respiratoria y alteraciones hidroelectrolíticas siempre existe².

La asociación de enterocolitis necrosante con ictiosis en harlequín no ha sido descrita en la literatura. El objetivo de este trabajo, es presentar un caso de un bebe colodión que

desarrolló una enterocolitis necrosante fulminante que le ocasionó la muerte, para ayudar a la identificación precoz de esta patología en pacientes con membrana colodión.

Caso clínico

Recién nacido de 34 semanas, sexo femenino, que ingresó en la UCI neonatal por ictiosis congénita y dificultad respiratoria severa que requirió de ventilación mecánica. Madre de 35 años con estudio genético que objetivó la mutación c.877-2A > G del gen TGM1 del cromosoma 14, haciéndola portadora sana de ictiosis laminar congénita. El padre también era portador sano, con la mutación p.Arg142His del gen de la TGM 1. No existía consanguinidad entre los padres. Hermano con ictiosis laminar autosómica recesiva en la actualidad, y membrana colodión al nacimiento que evolucionó favorablemente sin presentar complicaciones añadidas. Parto por cesárea electiva, de inicio espontáneo, con Apgar de 9-9-10.

Al nacer, la antropometría mostró un peso de 2.150 gr, talla de 40 cm y perímetro craneal de 32 cm. En el examen físico el cuerpo entero se encontraba cubierto de una piel gruesa, amarillenta y brillante (membrana colodión), con múltiples fisuras en zonas de flexión y región perineal (figura 1). Severo ectropion bilateral con edema palpebral y eclabium (labios evertidos en "boca de pez"). Manos y pies ligeramente en posición de semiflexión, con uñas normales (figura 2). Motilidad espontánea mínima. Auscultación cardiaca con tonos rítmicos, sin soplos. Auscultación pulmonar con regular entrada de aire bilateral.

El paciente presentaba dificultad respiratoria severa, con resistencia a la expansión de la caja torácica. En la gasometría se detectó

acidosis respiratoria severa, requiriendo intubación para ventilación convencional en la primera hora de vida ante la imposibilidad de la ventilación no invasiva. A las tres horas de vida se administró una dosis de surfactante mejorando la dificultad respiratoria debida a la inmadurez pulmonar. La auscultación cardiopulmonar no mostró soplos ni alteraciones del ritmo cardiaco. Murmullo vesicular conservado, con crépitos en ambas bases.



Figura 1. Membrana amarillenta, gruesa, dura y tensa. Obsérvese las fisuras y el inicio de la descamación.

Desde su ingreso, se mantuvo en incubadora con humedad y temperatura elevada, usándose lubricantes y emolientes tópicos con una evolución favorable, comenzando con una descamación dérmica al quinto día de vida. Para el ectoprion, se procedió a lubricación con lágrimas artificiales y una pomada antifúngica.

Desde el ingreso se inició profilaxis antibiótica con ampicilina y gentamicina, al cuarto día llegaron cultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae*, iniciándose tratamiento con carbapenem asociado a antifúngicos ante la persistencia del deterioro clínico.

La alimentación enteral se inició a través de sonda nasogástrica, con buena tolerancia inicial. Al quinto día de vida, comenzó con intolerancia oral, vómitos y distensión abdomi-

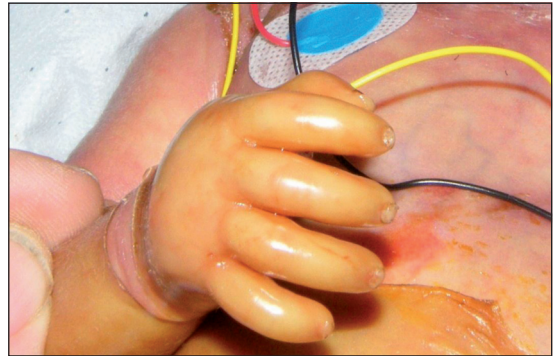


Figura 2. Membrana colodión que provoca contractura articular en posición de semiflexión, dificultando los movimientos espontáneos.

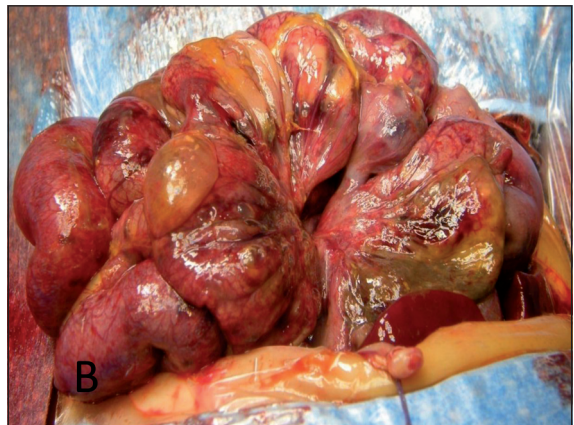
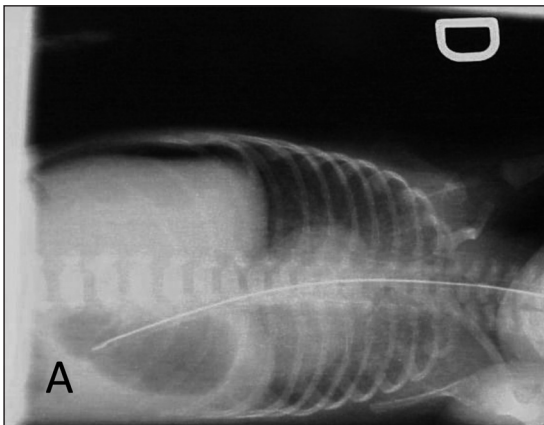


Figura 3. A. Radiografía: neumoperitoneo. B. Intraoperatoria: enterocolitis necrotizante fulminante que afectaba a más del 80% del intestino.

nal. No se observaron cambios de coloración cutánea debidos a la membrana colodión. Se realizó una radiografía simple de abdomen, en la que se visualizó un neumoperitoneo (figura 3A). Ante los hallazgos se procedió a realizar una laparotomía exploradora urgente, observándose múltiples parches de necrosis y perforaciones intestinales que se suturaron, diagnosticándose intraoperatoriamente enterocolitis necrotizante (figura 3B). En el postoperatorio el paciente estuvo inestable desde el punto de vista hemodinámico, precisando de soporte inotrópico y ventilación de alta frecuencia. Nueve días más tarde se realizó laparotomía exploradora o “second look” ante la mala evolución clínica y el empeoramiento analítico, con plaquetopenia y anemia severa que precisaron de transfusiones. En esta revisión se encontraron nuevas perforaciones con una necrosis intestinal total. El diagnóstico intraoperatorio fue de una enterocolitis necrosante fulminante.

A los 17 días de vida falleció. En los resultados de la autopsia, se diagnosticó una neumonía bilateral por *Stenotrophomonas maltophilia* y enterocolitis necrotizante.

Discusión

El bebé colodión representa una dificultad en el tratamiento, no sólo por la predisposición a la infección y la deshidratación hipernatrémica debidos a la barrera dérmica ineficaz, sino también por los problemas de la prematuridad asociada como es nuestro caso¹.

El manejo inicial de un bebé colodión incluye una humidificación de la incubadora, control de la temperatura, soportes nutricionales, cuidados de la piel y los ojos, control del dolor, soporte respiratorio y prevención de las infecciones. Las pérdidas cutáneas de agua y calor por el aumento de la permeabilidad cutánea, deben controlarse humidificando y aumentando la temperatura de la incubadora, así como aplicando emolientes tópicos. La dificultad para realizar los movimientos deglutorios y la inflamación crónica, hace necesario que la alimentación enteral se inicie a través de una sonda nasogástrica en los primeros días y con

un 25% más de calorías que lo que le correspondería para su edad. Para el cuidado cutáneo, se debe aplicar generosamente emolientes varias veces al día, con el objetivo de protegerlo frente a patógenos y disminuir las pérdidas de agua. La aplicación de queratinolíticos tópicos (ácido salicílico, urea) o sistémicos (ácido retinoico) deben de evitarse por la toxicidad asociada, siendo además innecesarios, ya que la descamación suele iniciarse al final de la primera semana².

Es importante el control de dolor que originan las fisuras cutáneas. En muchos casos, las fisuras del tórax dificultan los movimientos respiratorios aumentando el riesgo de complicaciones pulmonares. En nuestro caso, el paciente precisó de ventilación mecánica por dificultad respiratoria severa, y a pesar de un óptimo manejo integral, el desarrollo de una neumonía por un germen multirresistente, *Stenotrophomonas maltophilia*⁴, fue una de las causas del fallecimiento.

Debido a la complejidad del cuadro se requiere de un manejo multidisciplinario. El ectropión presente en los casos más severos, requiere de un control por un oftalmólogo, siendo necesaria la aplicación de lágrimas artificiales y antibióticos oculares⁵. La contractura articular, especialmente en las manos, requiere de un manejo precoz por un rehabilitador pediátrico. En los casos más graves es necesaria la amputación por gangrena digital distal por traumatólogos infantiles⁶.

La sepsis es un problema muy grave y constante, que puede causar la muerte de estos pacientes. La ineficacia de la barrera cutánea con fisuras profundas, hacen necesario la administración de antibióticos y/o antifúngicos profilácticos de amplio espectro desde el nacimiento.

Su comorbilidad con enterocolitis necrosante no ha sido descrita en la literatura. El riesgo de infección bacteriana, la prematuridad, la alimentación con fórmula, la hipovolemia por deshidratación y la elevación de los mediadores inflamatorios son los principales mecanismos patogénicos de enterocolitis necrosante⁷. Todos ellos estaban presentes en nuestro bebé colodión, lo quizás pudo influir en una evolución fulminante. Además, en caso de desarro-

llo de enterocolitis necrosante, la exploración abdominal por la ictiosis se encuentra enmascarada, no siendo posible detectar la distensión, los cambios de coloración o livideces a ese nivel. Sólo la intolerancia a la alimentación y el aumento de las fisuras a nivel abdominal por el aumento de presión ante la distensión de asas, junto con signos de sepsis permitió la sospecha de patología gastrointestinal concomitante. Pero la demora diagnóstica, produjo una necrosis de todo el intestino que originó una perforación, cuyo neumoperitoneo hizo necesario de una laparotomía urgente.

La mortalidad de los bebés colodión ha descendido desde el 50% en los años 60 hasta el 11% en los años 80, debido al avance de la neonatología como al mejor conocimiento y prevención de las complicaciones².

Conclusión

En el caso que exponemos, a pesar de un cuidado óptimo, el paciente presentó una evolución tórpida por la enterocolitis necrotizante y su asociación con una neumonía bilateral por *Stenotrophomonas maltophilia*, un germen multirresistente muy virulento de adquisición típica en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La asociación de enterocolitis necrosante en un bebé colodión no ha sido des-

crita en la literatura, por lo que, ocasiona una demora diagnóstica y esto contribuye a una evolución fulminante que puede ocasionar la muerte. El tener presente esta infrecuente comorbilidad podrá favorecer su pesquisa manejo oportuno.

Referencias

- 1.- Harvey HB, Shaw MG, Morrell DS: Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. J Perinatol 2010; 30: 66-72.
- 2.- Theiler M, Mann C, Weibel L: Self-healing collodion baby. J Pediatr 2010; 157: 169-71.
- 3.- Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al: Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. Arch Dermatol 2011; 147: 681-6.
- 4.- Brooke JS: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 2-41.
- 5.- Bhardwaj U, Phougat A, Dey M, Raut S, Srivastav G, Gupta Y: A rare case of collodion baby with ophthalmic involvement. Nepal J Ophthalmol 2012; 4: 184-6.
- 6.- Liu RH, Becker B, Gunkel J, Teng J: Rapid improvement in digital ischemia and acral contracture in a collodion baby treated with topical tazarotene. J Drugs Dermatol 2010 Jun; 9 (6): 713-6.
- 7.- Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al: Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. J Perinatol 2012; 32: 194-8.

Caso clínico-radiológico

ANIBAL ESPINOZA G.¹, DANIELA PIVCEVIC C.²

1. Radiólogo pediátrico, Clínica Alemana Santiago.
2. Residente UDD Radiología Clínica Alemana- UDD.

Lactante masculino de 5 semanas de edad, producto de un primer embarazo normal controlado. Peso de nacimiento 3.120 g y talla de 51 cm. Lactancia materna satisfactoria, con buen incremento ponderal. Sin antecedentes patológicos hasta 5 días atrás, cuando comienza con vómitos postprandiales no biliosos, lácteos. Los síntomas aumentan en frecuencia y magnitud hasta hacerse explosivos después de cada alimentación. No refiere fiebre, tos, diarrea ni lesiones cutáneas. Es importante destacar que pese a los vómitos, el niño conserva el apetito y “llora de hambre”.

Al examen físico presenta buen estado general. Abdomen blando, depresible e indoloro, asociado a distensión del hemiabdomen superior. Sin signos de deshidratación. No se palpan masas abdominales.

Exámenes de laboratorio: hemograma normal. Signos inflamatorios de fase aguda negativos. Alcalosis metabólica leve en sangre venosa.

Se realiza Ultrasonografía (US) abdominal (figura 1).

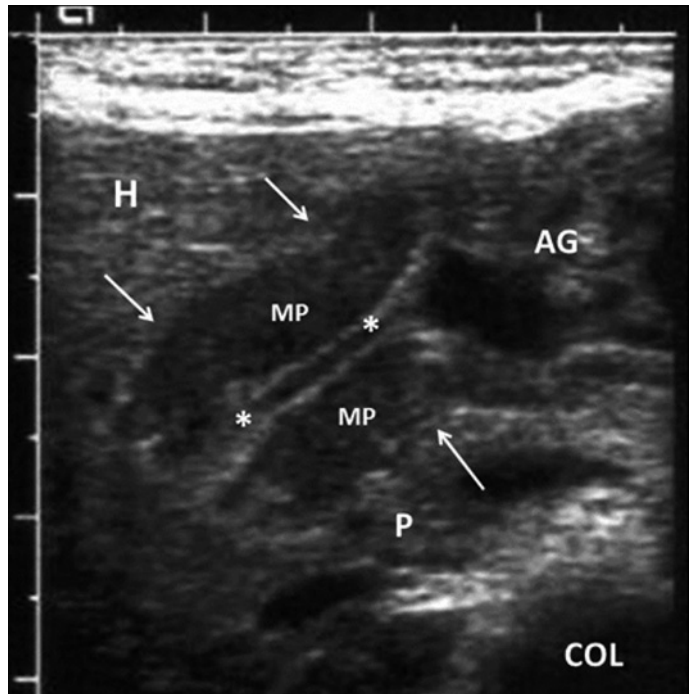


Figura 1. US abdominal. Se ilustra corte transversal obtenido en la región epigástrica. H: hígado. P: cabeza del páncreas. AG: antro gástrico. COL: columna vertebral. ¿Qué estructura delimitan las flechas? ¿Qué representa MP? ¿Qué representan los asteriscos (*)?

¿Cuál es su diagnóstico final?

Recibido el 23 de agosto de 2012, devuelto para corregir el 8 de octubre de 2012, segunda versión 2 de diciembre de 2012, aceptado para publicación el 25 de marzo de 2013.

Correspondencia a:
Anibal Espinoza Gamboa
E-mail: anibalespinoza2005@yhoo.com

Hallazgos

La figura 1 muestra el píloro elongado (flechas), con marcado engrosamiento del músculo pilórico (MP) y elongación del canal pilórico (asteriscos).

Estos hallazgos son característicos de una Estenosis hipertrófica del píloro.

Diagnóstico

Estenosis hipertrófica del píloro (EHP).

Discusión

La EHP es una de las urgencias médico-quirúrgicas más frecuentes en los lactantes menores de 6 meses^{1-3,5}. Se caracteriza por hipertrofia del músculo pilórico y es una de las causas de vómitos persistentes en el recién nacido y en lactantes menores de tres meses de edad¹⁻³. Afecta a 2-3 de cada 1.000 nacidos vivos. La entidad predomina en los varones, en una razón de 4:1, con una tendencia a afectar a los hijos varones primogénitos². No se ha caracterizado un patrón hereditario, pero los niños cuyos padres presentaron EHP, tienen un riesgo del 16% de presentar la enfermedad².

Su etiología exacta es aún desconocida. Se han desarrollado varias teorías relacionadas con un desequilibrio neurohormonal, o de mediadores neuroendocrinos^{1,2,4}. Se ha encontrado en el músculo pilórico, aumento en la expresión de los factores de crecimiento similares a insulina y factores de crecimiento derivados de las plaquetas que podrían llevar a una inadecuada relajación del músculo liso pilórico con un espasmo pilórico mantenido, hipertrofia, hiperplasia y obstrucción^{2,3}.

Presentación clínica

El síntoma cardinal es el vómito explosivo postprandial, no bilioso y progresivo que determina una alcalosis metabólica por pérdida de ácido clorhídrico e hipokalemia asociado a deshidratación^{1,2,5,6}. Inicialmente los niños co-

men con apetito a pesar del vómito y a medida que se desarrolla el desequilibrio hidroelectrolítico y aparece la alcalosis metabólica, puede aparecer letargia. El niño detiene su incremento ponderal, pierde peso y aparece estreñimiento. En las fases más avanzadas de la enfermedad, facilitado por una pared abdominal delgada se hace visible la “onda de lucha peristáltica gástrica”^{1,2,6}. En la exploración física se puede palpar directamente la hipertrofia pilórica, que se ha denominado oliva pilórica, pero aún en manos expertas este hallazgo es difícil de pesquisar^{1,2,4-6}.

Síntomas y signos clínicos

1. Vómito explosivo postprandial no bilioso progresivo con apetito conservado.
2. Oliva pilórica palpable.
3. Onda de lucha peristáltica visible.
4. Baja de peso.
5. Estreñimiento.

Diagnóstico

Aunque el cuadro clínico es bastante característico y conocido, habitualmente el médico pediatra solicita un examen de imágenes que confirme la sospecha clínica. Un diagnóstico clínico errado puede llevar a un retraso en el diagnóstico o a una cirugía innecesaria. Desde hace más de 20 años la US es el método diagnóstico de elección para la EHP.

Dentro de los hallazgos de la US se incluyen^{1,2,5,6} (figura 2):

- Píloro elongado, mayor o igual a 17 mm.
- Aumento del grosor del músculo pilórico > 3 mm.
- Peristaltismo gástrico aumentado.
- Falta de apertura del canal pilórico durante un tiempo de observación, generalmente > 15 min, pero puede ser menor dependiendo de los hallazgos.

Si bien la US es un método operador dependiente, es una técnica accesible, relativamente barata y fácil de realizar por un radiólogo entrenado.

Las ventajas de la US con respecto al estudio digestivo contrastado son el no requerir ad-

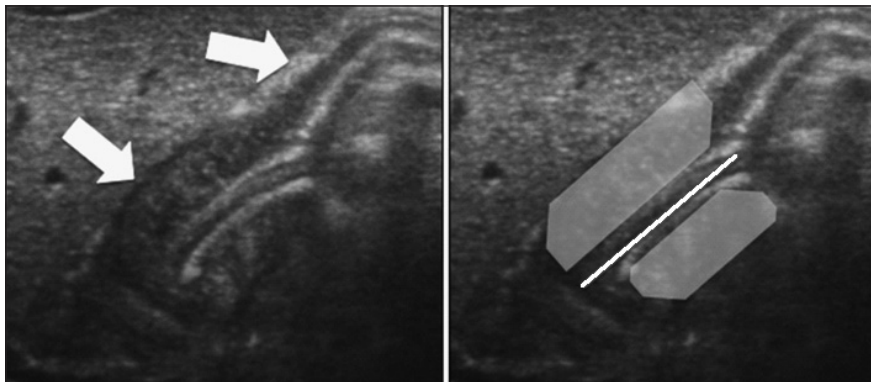


Figura 2. Se observa canal pilórico largo, mayor a 17 mm (línea blanca) y el engrosamiento muscular del píloro mayor a 3 mm (área gris) con el cambio de grosor muscular entre el cuerpo gástrico y el píloro (flechas).

ministración de medio de contraste oral, lo que disminuye el riesgo de aspiración de barrio y no usar radiación ionizante, por lo que puede ser repetido cuando sea necesario, en especial cuando el examen es inicialmente negativo o dudoso^{1,2,5}.

El espasmo pilórico es un fenómeno transitorio que puede simular una EHP, tanto en la US como en el examen contrastado, por lo que el examen debe incluir un tiempo adecuado de observación de la dinámica del canal pilórico^{1,2,5,6}.

La radiografía simple de abdomen no entrega información relevante y no está indicada ante la sospecha clínica de EHP. Puede mostrar un estómago dilatado dependiendo del uso de sonda nasogástrica o vómitos recientes.

El estudio digestivo contrastado de esófago, estómago y duodeno a pesar de sus desventajas relativas, como método diagnóstico conserva su calidad diagnóstica y puede ser una alternativa en aquellos casos donde no se dispone de US, si bien esto es excepcional hoy día, donde se dispone de US en la mayoría de los Centros. Puede entregar información adicional y descartar otras causas de lactante vomitador, como son la malrotación intestinal, anomalías congénitas gástricas y reflujo gastroesofágico^{1,2}.

Dentro de los hallazgos radiológicos en el estudio contrastado se incluyen^{1,2,5,6} (figura 3):

- Vaciamiento gástrico retardado: puede ser tan severo que no permite el paso del bario.
- Peristalsis gástrica aumentada.
- Orientación cefálica del píloro.

- Signo de la cuerda: canal largo y estrecho.
- Signo de los hombros: defecto de llenado del antro y bulbo duodenal, creado por hiperplasia muscular.

El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico excelente^{3,4}. Es fundamental la corrección prequirúrgica de la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico. Desde 1912, se realiza con éxito la piloromiotomía de Fredet-Ramstedt, la cual consiste en seccionar el músculo pilórico hipertrofiado, sin perforar la mucosa¹⁻⁴. En los últimos años la piloromiotomía, dentro de una tendencia mundial, también se realiza en forma laparoscópica^{3,4}.

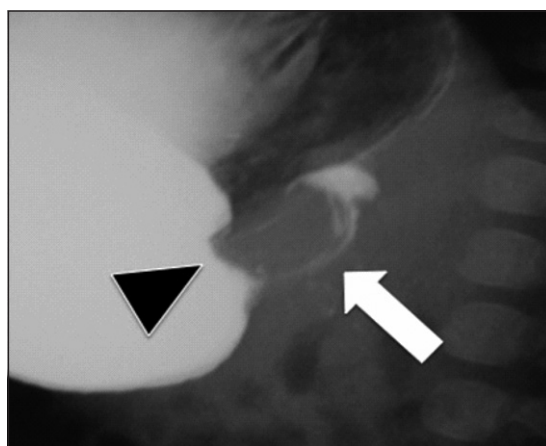


Figura 3. Estudio contrastado de estómago y duodeno. Se observa orientación cefálica del píloro y el canal pilórico es largo y delgado (flecha blanca). La cabeza de flecha negra indica el signo del hombro.

Referencias

- 1.- *Teele RH, Smith EM*: Ultrasound in the diagnosis of idiopathic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1977; 296: 1149-50.
- 2.- *García C, Daza C, Accorsi E, et al*: Ultrasonido en el diagnóstico de estenosis hipertrófica del piloro. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62 (3): 173-7.
- 3.- *Spicer RD*: Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a review. *Br J Surg* 1982; 69 (3): 128-35.
- 4.- *Van der Bilt JD, Kramer WL, van der Zee DC, et al*: Laparoscopic pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis: impact of experience on the results in 182 cases. *Surg Endosc* 2004; 18 (6): 907-9.
- 5.- *Cogley JR, O'Connor SC, Houshyar R, et al*: Pediatric US: What every radiologist should know. *Radiographics* 2012; 32: 651-65.
- 6.- *Hayden Jr CK, Swischuk LE, Lobe TE, et al*: Ultrasound: The definitive imaging modality in pyloric stenosis. *Radiographics* 1984; 3: 517-30.

Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria

ROSARIO ROJAS A.¹, ARNOLDO QUEZADA L.²

1. Inmunóloga Hospital Clínico Universidad de Chile.
2. Inmunólogo, Pediatra Neumólogo Departamento Pediatría Sur Facultad de Medicina Universidad de Chile, Hospital Exequiel González Cortés.

ABSTRACT

Relationship between atopic dermatitis and food allergy

The term “allergic march” refers to the history of different atopic manifestations throughout the patient’s life. Children with food allergy (FA) are more predisposed to the development of other allergic diseases such as atopic dermatitis (AD), asthma and allergic rhinitis. AD and FA coexist to a greater extent in patients with early signs of AD, aggressive and persistent symptoms. Meanwhile, FA is a precipitating factor to AD especially in patients with IgE-mediated FA. Correlation to delayed manifestations of FA may also be found. Epithelial barrier dysfunction, mainly attributed to mutations in the filaggrin gene, has been described as a possible trigger for allergen sensitization by increasing skin permeability. This study describes general characteristics of DA and current research evidence regarding the role of FA in the DA development, management and prevention strategies. Also, the utility of diagnostic tests, treatment and prevention in children with DA and FA are discussed. The restoration of impaired skin barrier to prevent sensitization to antigens may have an important role to prevent the development of allergic diseases, especially respiratory diseases.

(Key words): Food allergy, atopic dermatitis, skin tests, specific IgE, patch test, oral challenge, elimination diet).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 438-450

RESUMEN

La denominada “marcha alérgica” se caracteriza por diferentes manifestaciones atópicas relacionadas y sucesivas a lo largo de la vida del individuo. Los niños que presentan alergia alimentaria (AA) tienen mayor predisposición al desarrollo de otras enfermedades alérgicas entre las cuales destacan dermatitis atópica (DA), asma y rinitis alérgica. La DA y AA coexisten en mayor medida en los pacientes que presentan DA de comienzo precoz, agresiva y persistente. Por su parte, la AA es un factor precipitante de DA en un subgrupo de pacientes especialmente aquellos con AA mediadas por IgE, y también existiría correlación con las manifestaciones de AA de tipo retardadas. La disfunción en la barrera epitelial principalmente atribuida a mutaciones en el gen

Recibido el 22 de septiembre de 2012, devuelto para corregir el 09 de noviembre de 2012, segunda versión 24 de octubre de 2012, aceptado para publicación el 16 de diciembre de 2012.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Arnoldo Quezada L.
E-mail: aquezada@med.uchile.cl

de la filagrina se ha descrito como posible desencadenante de la sensibilización a alérgenos por aumento de la permeabilidad cutánea. Se describen las características generales de la DA y evidencias de investigaciones actuales con respecto al rol de la AA sobre el desarrollo de la DA, su manejo y estrategias de prevención. Se discute la utilidad de los exámenes para el diagnóstico y las indicaciones de tratamiento y prevención en el manejo de niños con DA y AA. La restauración de las alteraciones de la barrera cutánea para prevenir la sensibilización antigénica tendría un rol importante para evitar el desarrollo de enfermedades alérgicas especialmente respiratorias.

(Palabras clave: Alergia alimentaria, dermatitis atópica, pruebas cutáneas, IgE específica, test de parche, provocación oral, dieta de eliminación).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 438-450

Introducción

Tanto la dermatitis atópica (DA) como la alergia alimentaria (AA) son condiciones que con frecuencia señalan el comienzo de la denominada “marcha alérgica”, que se caracteriza por diferentes manifestaciones atópicas relacionadas y sucesivas a lo largo de la vida del individuo. Comúnmente DA y AA coexisten en mayor medida en los pacientes que presentan DA de comienzo precoz, agresiva y persistente¹⁻³.

La asociación de DA y AA se estima en alrededor del 35% de los niños que presentan DA. En la mayoría de los pacientes ambas condiciones son transitorias y mejoran de manera espontánea en la adolescencia. Los pacientes adultos que persisten con DA sólo en un escaso porcentaje presentarán simultáneamente AA².

La AA es un factor desencadenante de exacerbaciones de DA en un subgrupo de pacientes con DA especialmente aquellos con AA mediada por IgE, sin embargo, también existiría cierta correlación con las manifestaciones de AA de tipo retardadas².

Existe evidencia emergente sobre la existencia de una disfunción en la barrera epitelial principalmente dada por mutaciones en el gen de la filagrina (FLG), una proteína estructural epidérmica que forma parte del factor humectante natural, condición que determina una función anormal a nivel de la piel. Esta mutación se ha descrito como posible desencadenante de la sensibilización a alérgenos debida al aumento de la permeabilidad cutánea lo que explicaría la presencia simultánea de DA y AA.

Muchos de los niños que desarrollan DA tienen mayor predisposición al desarrollo de otras enfermedades alérgicas entre las cuales destacan alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica. Alrededor de un 50% de los pacientes con DA desarrollarán otros tipos de manifestaciones atópicas^{1,4,5} (figura 1).

El propósito de este artículo es revisar las características generales de la DA y evidencias de investigaciones actuales con respecto a la relación entre las manifestaciones de DA y AA, su manejo y estrategias de prevención. La información se obtuvo mediante búsqueda en las bases de datos MEDLINE/PubMed y Cochrane Library y se revisaron publicaciones recientes accesibles en idioma inglés, en texto completo.

Dermatitis atópica (DA)

La DA es una enfermedad inflamatoria y pruriginosa de la piel, de curso crónico y recidivante, desencadenada por diversos factores precipitantes que actúan sobre un terreno congénitamente alterado. Los pacientes con DA refieren con frecuencia antecedentes personales o familiares de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica, y presentan niveles séricos de IgE elevados¹.

La prevalencia a nivel mundial de DA se calcula entre un 10 a 30% en niños y entre 1 y 3% en adultos. Estas variaciones dependen del grupo examinado, país, clima y método de recolección de la información, entre otros^{6,7}.

La gran mayoría de los pacientes presentan la forma leve o moderada, siendo muy bajo el

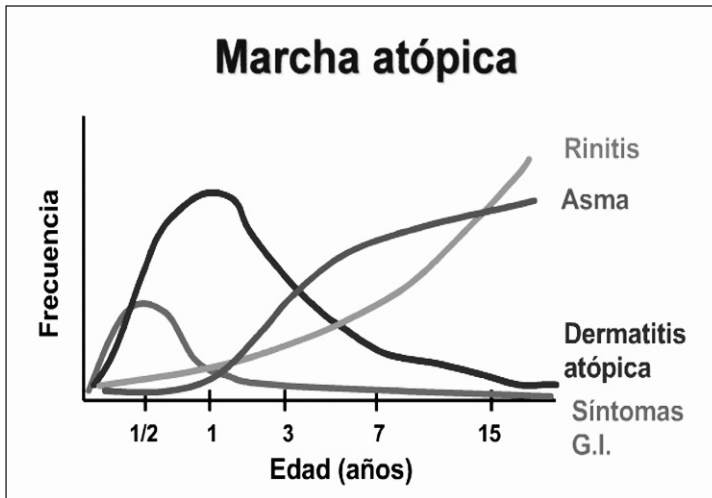


Figura 1. Marcha Atópica, historia natural de las enfermedades alérgicas. (Modificado de *The allergy march*, Sampson, 2002).

porcentaje de casos graves. El 65% de los casos comienzan en el primer año de vida. En el 85% de los pacientes las lesiones se desarrollan antes de los 5 años de edad. Entre el 50 a 70% de los pacientes que inician la enfermedad en la infancia, presenta remisión durante la adolescencia. Sólo el 2% de los casos nuevos ocurren después de los 20 años^{8,9}.

Las cifras de prevalencia se han incrementado 2 a 3 veces durante las tres últimas décadas en países industrializados. La amplia variación en la prevalencia dada principalmente entre las zonas urbanas y rurales identificadas dentro de la población de un mismo país, incluso en grupos étnicos similares, sugiere que los factores ambientales determinan en gran medida la expresión de la DA^{1,2,9,10}.

La condición socioeconómica también tendría un rol sobre su prevalencia, pues un nivel socioeconómico alto se correlaciona con un incremento en la prevalencia de DA. Por otra parte, el tamaño familiar influye, ya que grupos familiares numerosos se asocian a una disminución de la prevalencia de DA. En conjunto, este tipo de comportamiento puede explicarse por la aparición de factores de riesgo asociados a un estilo de vida moderna y la "hipótesis de la higiene"^{1,2,9-11}.

Clinica de la DA

La DA ofrece un amplio rango de manifestaciones clínicas. Entre las más comunes se

incluyen lesiones ecematosas recidivantes o crónicas, muy pruriginosas, con una distribución típica según la edad, constituyendo elementos esenciales para el diagnóstico.

La distribución de las lesiones varía según la edad de los pacientes. Se distinguen tres etapas, las que pueden superponerse y presentar períodos de remisión variable. Durante la etapa del lactante y primera infancia (desde los 2 a 6 meses hasta los 2 años) la DA es generalmente más aguda y afecta principalmente la cara, cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades. En la etapa infantil (entre los 2 y 10 años de edad) los niños que han estado afectados por largos períodos de tiempo presentan liquenificación de las lesiones y localización a nivel de los pliegues flexores de las extremidades. En la etapa del adolescente (entre los 10 y 20 años) y adulto joven la DA tiende a comprometer las superficies flexoras, además de las manos y los pies^{8,9}.

El prurito crónico lleva al rascado que es responsable de la producción inicialmente de lesiones primarias como eritema, pápulas y vesículas y luego de cambios secundarios como erosiones, alteraciones pigmentarias y aumento del grosor y cuadrículado normal de la piel (liquenificación)⁹.

La sequedad de la piel o xerosis es una manifestación característica de esta enfermedad. Además, existen ciertos estigmas que aunque inespecíficos suelen ser frecuentes en estos pa-

cientes como la hiperlinearidad palmo-plantar, pliegue infraorbitario, dermatografismo blanco, palidez facial, hiperpigmentación periorbitaria, disminución o ausencia del borde lateral de las cejas, línea de implantación baja del pelo e hiperqueratosis folicular¹⁰.

Los criterios clínicos más usados en el diagnóstico de DA corresponden a los criterios de Hanifin y Rajka (tabla 1). Otros criterios más simplificados fueron publicados por un grupo de expertos europeos (tabla 2).

Histopatología de la DA

Las lesiones eczematosas agudas se caracterizan por un marcado edema intercelular epidérmico llamado espongiosis, con un infiltrado de células presentadoras de antígeno (CPA) y moléculas de IgE. A nivel de la dermis se puede observar infiltrado de linfocitos T (LT) CD4+ activados con fenotipo de memoria. Las lesiones crónicas de DA presentan remodelación tisular dada por inflamación crónica. Las lesiones liquenificadas presentan una epidermis acantótica (separación de células epidérmicas) con elongación de surcos y mínima espongiosis. A nivel de la dermis se encuentra infiltrado mononuclear de predominio macrofágico. Las lesiones crónicas contienen eosinófilos, células que contribuyen a la inflamación y a la injuria del tejido, a través de la producción de radicales de oxígeno, citoquinas proinflamatorias y liberación de proteínas tóxicas de los gránulos. La piel de pacientes con DA sin lesiones aparentes también presenta alteraciones histológicas¹².

Inmunopatogenia de la DA

La DA es considerada una enfermedad multifactorial ya que no se ha podido establecer un concepto etiopatogénico único. La DA sería el resultado de una compleja interacción entre susceptibilidad genética, medio ambiente, defectos en la barrera de la piel y alteraciones en la respuesta inmune local y sistémica. La DA ha sido propuesta como una manifestación cutánea de un desorden sistémico que también incluye otras entidades como asma, alergia alimentaria y rinitis alérgica. Estas condiciones se caracterizan, por un incremento en los nive-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica según Hanifin y Rajka

Han de cumplirse 3 o más criterios mayores y 3 o más criterios menores
Criterios mayores
Prurito
Morfología y distribución característica: Liquenificación en flexuras en adultos, compromiso de cara, pliegues y superficies extensoras en jóvenes y niños, combinación de estos patrones en niños y jóvenes
Carácter crónico y recidivante
Historia personal o familiar de atopía
Criterios menores
Xerosis, Ictiosis/exageración pliegues palmares, queratosis pilar, Reactividad cutánea inmediata, Elevación valores séricos de IgE, Edad precoz de comienzo, Tendencia a infecciones cutáneas, Eczema de pezón, Queilitis, Conjuntivitis recidivante, Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan, Ojeras u oscurecimiento periocular, Palidez facial o eritema en cara, Pitiriasis alba, Pliegues en parte anterior del cuello, Prurito provocado por la sudoración, Intolerancia a la lana y solventes, Acentuación perifolicular, Intolerancia a algunos alimentos, Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales, Dermatografismo blanco

Fuente: Hanifin J, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Suppl) 1980; 92: 44-47.

Tabla 2. Criterios diagnósticos establecidos por el grupo del Reino Unido

Historia de prurito asociado a 3 o más de los siguientes:
a. Antecedentes de piel seca generalizada
b. Dermatitis flexural visible
c. Comienzo antes de los 2 años de edad
d. Antecedentes personales de asma o rinitis (o familiares de primer grado en menores de 4 años)

Fuente: Brenninkmeijer E, Schram M, Leeflang M, et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. Br J Dermatol 2008; 158: 754.

les séricos de IgE total y eosinofilia periférica. Adicionalmente, numerosos estudios epidemiológicos han establecido una fuerte asociación entre DA, asma y rinitis alérgica. Entre el 20% y el 60% de los casos de DA se asocia a manifestaciones respiratorias (asma-rinitis) y el 40-67% de los pacientes presentan antecedentes personales y/o familiares de atopía¹³⁻¹⁵.

Aproximadamente un 80% de los pacientes con DA presentan un aumento de los niveles séricos de IgE. Sin embargo, debido a que este marcador no está presente en todos los casos de DA, esta enfermedad ha sido dividida en 2 subtipos^{11-13,16-18}.

- a) DA extrínseca (alérgica): afecta entre el 70% y 80% de los pacientes. Existe una sensibilización a alérgenos ambientales por lo que cursa con aumento de los niveles de IgE sérica.
- b) DA intrínseca o no alérgica: afecta entre el 20% a 30% de los pacientes, no existe sensibilización a alérgenos ambientales, y cursan con niveles normales de IgE.

A pesar de esta división, los 2 subtipos de DA tienen presentaciones clínicas indistinguibles en términos de tipo y distribución de lesiones, infiltración de LTCD4+ y otras características histológicas. Consecuente con esto, se plantea la hipótesis que la sensibilización por IgE no es un requisito necesario para el desa-

rollo de lesiones eczematosas de la piel con características de DA^{12,16}. Según este planteamiento, otras alteraciones inmunológicas descritas en los pacientes con DA intrínseca serían suficientes para producir el desarrollo de esta patología. Por otra parte, pacientes con DA extrínseca presentan fenotipos clínicos más severos que los pacientes con DA intrínseca, sugiriendo que la sensibilización por IgE es un índice de gravedad en esta enfermedad^{1,4}.

La DA se caracteriza por ser una enfermedad bifásica (figura 2), con una etapa inicial en la que predomina la respuesta LT helper tipo 2 (Th2) y una segunda fase crónica, eczematosa, donde predomina una respuesta Th1¹³.

La disfunción de la barrera epitelial causada por mutaciones del gen de la filagrina (FLG),

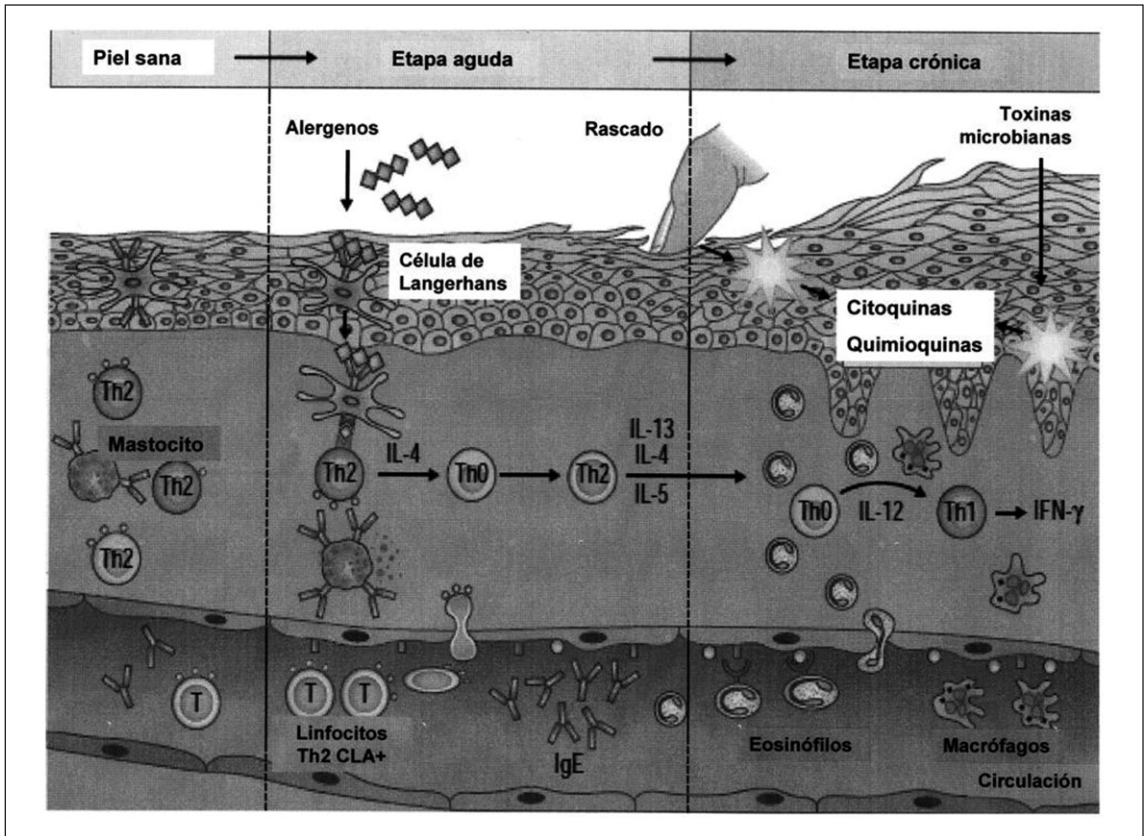


Figura 2. Patología de la dermatitis atópica: progresión según tiempo evolución. En el esquema se observan las principales citoquinas y subtipos celulares involucrados y el cambio del perfil atópico a uno de tipo inflamatorio con el transcurso de la enfermedad. En la primera etapa de la enfermedad el tipo celular preponderante corresponde a los linfocitos T helper tipo 2 y la secreción de citoquinas IL-4, 5 y 13 lo que lleva a una producción preferencial de IgE; posteriormente en la etapa de cronicidad de la enfermedad existe un infiltrado celular de tipo inflamatorio con linfocitos T helper tipo 1 y acumulación de macrófagos y citoquinas proinflamatorias como IL-12 e IFN gamma (Modificado de Leung DYM. J Allergy Clin Immunol 2000).

una proteína estructural epidérmica que forma parte del factor humectante natural, se considera un factor de riesgo emergente para la DA severa de comienzo precoz^{1,6}. El gen de la FLG reside en el cromosoma 1q21 dentro del complejo de diferenciación epidérmica. Las mutaciones del gen de la FLG se han detectado en alrededor de 12% a 15% de la población general. Estudios genético-epidemiológicos muestran una importante asociación entre los defectos del gen de la FLG con el aumento del riesgo de padecer DA (Odds ratio 1,99, IC 95% 1,72-2,31). Además se encontró asociación entre los defectos en el gen de la FLG y una presentación precoz, persistente y más severa de DA².

Alergia alimentaria (AA)

AA se define como una reacción adversa que presenta un individuo tras la ingesta de un alimento, producida por reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, mediadas por células o mixtas (tabla 3). Su prevalencia general en EE.UU. es de alrededor del 4% y varía dentro de los grupos etarios, siendo en niños de 6-8% y en adultos de alrededor de un 3%. Un 90% de las AA se concentran en los alérgenos: huevo, leche de vaca, soya, pescado, trigo, maní y nueces.

La AA involucra la combinación de una sensibilización antígeno específica, la presencia de una reacción de tipo IgE, mixta o celular además de una reacción clínica atribuible a ese alérgeno particular. La sensibilización por sí sola no significa alergia alimentaria, situación que puede ser clínicamente irrelevante e implica que el diagnóstico de AA no se puede realizar frente a la positividad de un prick test, IgE específica y/o test de parche positivo¹.

Rol de la AA en DA

El primer reporte de DA provocada por AA fue descrito por Schloss en 1915, como una erupción cutánea eczematosa en respuesta a alimentos, que mejoraba frente a la eliminación de éstos. A la fecha múltiples estudios de reportes de casos, pruebas controladas con placebo y provocación oral entre otros han demostrado la asociación entre DA y AA.

En enfermos con AA se ha reportado aso-

Tabla 3. Mecanismos inmunológicos de alergia alimentaria

Inmunopatología/enfermedad
Mediado por IgE
Urticaria/angioedema
Reacción gastrointestinal inmediata
Síndrome de alergia oral
Rinitis
Asma
Anafilaxia
Anafilaxia por ejercicio
Asociado a IgE y celular/mixtos
Dermatitis atópica
Gastroenteropatías eosinofílicas
No asociado a IgE
Enterocolitis a proteínas alimentarias
Proctitis a proteínas alimentarias
Enteropatía por proteínas alimentarias
Enfermedad celíaca
Dermatitis herpetiforme
Dermatitis de contacto
Hemosiderosis pulmonar

ciación con DA en cifras tan variables como 35% a 71%^{19,20}. Cuando se asocian DA y AA, hasta un 75% de los sujetos puede tener otra condición atópica²¹. Se ha descrito prevalencia entre 30% y 40% de AA en enfermos con DA moderada a severa y en estos enfermos la AA mediada por IgE tiene significancia clínica cuando existe historia evidente de reacción inmediata a alimentos, o son evaluados por correlación con síntomas, pruebas cutáneas, IgE específica o pruebas de provocación oral²².

Las manifestaciones cutáneas son una de las formas de presentación más frecuente de la AA e incluye a la DA como consecuencia de una reacción mixta en que participan mecanismos mediados por IgE y celulares. Las mutaciones de la FLG en la piel puede aumentar el riesgo de sensibilización alérgica transcutánea y el desarrollo de AA en enfermos con DA²³.

Según el informe del panel de expertos convocados por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases de Estados Unidos, DA y AA tienen una alta asociación⁷, y aunque el rol de la AA en la patogenia y en la severidad de la DA sigue siendo controvertido, en algunos enfermos pediátricos sensibilizados los alérgenos alimentarios son capaces de inducir lesiones urticariales, prurito y exacerbación del eczema, elementos que pueden agravar

Tabla 4. Asociación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria

<p>Estudios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dietas de eliminación se relaciona con mejoría de la DA • Test Provocación Oral (TPO) doble ciego reproducen los síntomas cutáneos • Lactancia materna exclusiva por 3 a 4 meses disminuye el riesgo de desarrollar DA en niños con alto riesgo • El uso de fórmula hidrolizada reduce la alergia a la proteína a la leche de vaca comparado al uso de fórmulas lácteas en niños que no pueden ser alimentados por leche materna
<p>Estudios de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de IgE total e IgE específica • Los receptores de IgE de las células de Langerhans se unen con alta afinidad a la IgE y son capaces de presentar alérgenos a los linfocitos T • Los alérgenos alimentarios son capaces de activar a los mastocitos de la piel • Aumento de la histamina plasmática luego de los TPO • Aumento de los factores relacionados a la liberación de histamina al consumir el alimento alergénico • Aumento de la liberación espontánea de histamina de los basófilos cuando se ingiere el alimento alergénico • Las lesiones de la DA contienen productos de los eosinófilos: Proteína básica mayor y proteína catiónica del eosinófilo • Los eosinófilos son activados durante el TPO • Linfocitos T clonados de las lesiones activas de la DA pueden reaccionar a los alérgenos alimentarios • Niños alérgicos a la leche con DA tienen linfocitos T cutáneos reactivos a la leche

la DA²⁴. La asociación entre DA y diferentes formas clínicas de AA por hipersensibilidad mixtas y no mediadas por IgE como esofagitis eosinofílica, proctocolitis o enterocolitis inducida por alimentos se ha descrito con porcentajes muy variables que van entre 4% y 65%²⁵⁻²⁸.

Los estudios de prevalencia de AA confirmada con provocación doble ciego placebo controlada muestran que un 35% de los pacientes con DA sensibilizados a alimentos tendrían una AA relevante frente a la prueba de provocación oral¹.

Múltiples estudios han demostrado la conexión entre la ingesta alimentaria, desarrollo de síntomas y el aumento de la liberación de mediadores presentes en la DA (tabla 4). Como ejemplo, Sampson demostró que pacientes con DA e IgE específica positiva para algún alérgeno alimentario, tras someterse a una prueba de provocación oral muestran aumento de las concentraciones séricas de histamina en comparación a controles. Posteriormente demostró que la ingesta crónica del alérgeno alimentario se asocia a una mayor liberación de histamina de manera espontánea por basófilos en cultivos celulares de pacientes con DA *versus* controles. Otros estudios han demostrado el aumento de mediadores de eosinófilos frente a la exposición a alérgenos alimentarios^{1,29,30}.

Se ha descrito la presencia de linfocitos T específicos para diversos antígenos alimentarios (maní, ovoalbúmina, caseína) en el suero de pacientes con DA inducida por alimentos. Linfocitos T cutáneos específicos para antígeno han sido clonados desde biopsias de piel en pacientes con DA tanto en piel sana como en piel con lesiones. Se han identificado LT antígeno específicos con marcadores de superficie denominados CLA (*cutaneous leukocyte antigen*) que son capaces de interactuar con E-selectina, una molécula de adhesión celular, para dirigir el tráfico selectivo (“*homing*”) de los LT a la piel lo que explica como los antígenos alimentarios tendrían su efecto en la llegada de los LT a su órgano diana¹.

Evaluación del paciente con DA y sospecha de AA

Las guías clínicas del NIAID recomiendan que el diagnóstico de AA debe ser realizado frente a la combinación de historia clínica, pruebas cutáneas y/o IgE específica asociado a una confirmación mediante la prueba de provocación oral positiva para el alérgeno en estudio⁷. No se recomienda la prueba de provocación oral en sujetos con antecedentes de reacciones alérgicas severas o cuando la his-

toria clínica es claramente concordante con el antígeno sospechado¹. Alrededor del 80% de los pacientes con DA tendrán IgE específica positiva para alérgenos alimentarios o pólenes, en muchas ocasiones multisensibilizados siendo pocas de estas sensibilizaciones clínicamente relevantes. Dado lo anterior deben tomarse precauciones antes de considerar un test positivo relevante en el contexto de DA. Los test cutáneos negativos tienen un valor predictivo negativo (VPN) que alcanza el 95% para una alergia, sin embargo, el valor predictivo positivo (VPP) no supera el 60%. Test serológicos de IgE específica comparten similares VPN y VPP con los test cutáneos.

Los alérgenos alimentarios más relevantes en DA son huevo, leche de vaca, trigo, soya y maní siendo responsables del 75% de la DA asociada a AA^{1,7}. El diagnóstico certero es sin embargo, engorroso dado que se deben excluir los factores confundentes que llevan a mala interpretación subjetiva. La latencia en la manifestación de los síntomas en la DA asociada a AA que puede incluso llegar a las 72 h post prueba de provocación dificulta la observación; sólo un 25% se presenta dentro de las primeras 2 h desde la ingesta. Los resultados de una exposición también varían con respecto a la exposición crónica al alimento.

La historia familiar de atopia y la presencia de DA son factores de riesgo para desarrollar tanto sensibilización a alimentos como AA sintomática, según datos obtenidos en al menos 3 estudios. En uno se encontró que 25% a 33% de niños menores de 5 años con DA moderada a severa tenían AA mediada por IgE confirmada por la presencia de IgE específica, pruebas de provocación oral o historia consistente con reacción alérgica al alimento²². En otro estudio, 82% de 138 enfermos con alergia al maní tenían DA³¹. Finalmente en el tercer estudio, los enfermos que presentaban DA severa en los primeros 3 meses de vida tenían con mayor frecuencia IgE específica a leche de vaca, huevo y maní sugiriendo que este grupo tiene mayor riesgo de manifestar AA mediada por IgE³². Estos estudios sugieren fuertemente que AA y DA moderada a severa se presentan con frecuencia en un mismo niño y que la DA severa de comienzo precoz se asocia con riesgo

alto de sensibilización a alimentos. Otro estudio sugiere que la sensibilización a maní se asocia independientemente con dermatitis periarticular y en pliegues cutáneos, rasgos que caracterizan a la DA³³. El mecanismo de sensibilización temprana a alimentos no está claro.

La gravedad de la reacción alérgica a alimentos es multifactorial y variable, pero la presencia de DA puede condicionar una absorción de alérgenos más rápida y ser otro factor que favorece una mayor severidad^{34,35}.

Si la DA persiste a pesar de manejo óptimo y tratamientos tópicos, o si existe historia evidente de reacción inmediata tras la ingesta de un alimento específico, los expertos sugieren realizar pruebas de AA para leche, huevo, maní, trigo y soya en niños menores de 5 años con DA moderada a severa. El diagnóstico precoz puede facilitar un mejor manejo y reduce el riesgo de exposición a alérgenos alimentarios, recordando que dietas muy restrictivas pueden tener riesgos y que para eliminar un alimento totalmente de la dieta debe haber seguridad que el niño es alérgico a ese alimento. Cuando existe historia de una probable reacción retardada a alimentos se requiere una mayor evaluación clínica por especialista y otras pruebas diagnósticas para AA.

Se requiere una historia clínica acuciosa, tratando de consignar el alimento sospechoso de las manifestaciones clínicas, temporalidad y su recurrencia frente a reexposición. Se recomienda realizar test cutáneo y/o serológico sólo a los alérgenos identificados como relevantes en la historia clínica dado su alto número de falsos positivos y bajo valor predictivo positivo. El test cutáneo permite la exclusión de hipersensibilidad inmediata en la mayoría de los casos que es negativo. La IgE específica sérica presenta valores variables entre estudios, pudiendo tener según algunos resultados mejor VPP que el test cutáneo. Su utilidad radica en los menores de 2 años donde el test cutáneo es menos aplicado y para confirmar reacciones de hipersensibilidad tipo I^{1,2}.

Existen puntos de corte con valores diagnósticos para el 95% de los pacientes en estudios descritos tanto para el diámetro del eritema en test cutáneo como para el título de IgE sérica, sin embargo, éstos no están estan-

darizados y no siempre llevan a un diagnóstico certero ya que no son extrapolables a todas las poblaciones. Podrían ser útiles frente a reacciones severas donde la provocación oral lleva a efectos adversos desproporcionados.

El test de parche, aumenta la sensibilidad y especificidad de IgE y prick test especialmente en reacciones tardías mediadas por hipersensibilidad celular; sin embargo, requiere de estandarización y no se ha comprobado su rol definitivo en el diagnóstico de DA asociada a AA. El test de parche es un método útil en la investigación de hipersensibilidad retardada a alimentos en niños pequeños y como ayuda para identificar alergenos específicos para la indicación de dieta de exclusión, sin embargo, la relevancia clínica de esta prueba debe ser confirmada con dieta de exclusión y provocación.

Los test cutáneos pueden permanecer positivos en el tiempo, aun cuando haya desaparecido la DA frente a la ingesta del alimento sospechado, sin embargo, los títulos de IgE específica tienden a descender en conjunto con la aparición de tolerancia^{1,2,6}.

Test de provocación oral (TPO)

La recomendación general es realizar un TPO después de una dieta de eliminación de al menos 2 sem; al mismo tiempo con la dieta de eliminación debe iniciarse un tratamiento cutáneo agresivo e intensivo lo que permite las mejores condiciones de la piel para realizar y evidenciar las consecuencias del TPO. Durante el TPO se acepta la mantención de corticoides tópicos de baja potencia sin embargo, hay que suspender la fototerapia y el tratamiento con antihistamínicos. Existen protocolos de TPO publicados³⁶. Tras TPO se debe observar la piel considerando un mínimo de evaluación a las 48 h post ingesta, se recomienda el uso de score estandarizado de la piel (ej. SCORAD). Como TPO ideal se recomienda el método placebo doble ciego controlado, lo cual no siempre es posible llevar a cabo en la práctica clínica dado su alto costo monetario y consumo de tiempo.

Dieta de eliminación

Como tratamiento más efectivo de la AA se propone la dieta de eliminación, sin embargo, en muchos casos ésta es mal guiada y tiene una

restricción incompleta lo que lleva a la frustración dado la escasa respuesta clínica. Parecen no existir beneficios con la utilización de la dieta básica o con dieta con pocos alimentos en personas no seleccionadas con eccema atópico^{37,38}.

En el manejo de niños con pruebas cutáneas o serológicas positivas, se debe considerar una prueba con dieta de eliminación, con un intervalo de tiempo limitado para evaluar la repercusión clínica de la restricción. Se deben a su vez reconsiderar los requerimientos nutricionales y programar un esquema suplementario adecuado según los déficits producidos por la dieta de eliminación. Si los resultados son satisfactorios con la dieta de eliminación se debe realizar una provocación oral (TPO) en estado asintomático para descartar efecto placebo y confirmar el diagnóstico ya que el TPO corresponde al "gold standard" diagnóstico de la alergia alimentaria.

En enfermos con AA demostrada que además presentan DA, se recomienda la eliminación de los alergenos específicos, aunque existen datos limitados en este tema. La dieta de eliminación puede disminuir la severidad de la DA, pero no hay evidencia suficiente que demuestre que la evitación de los alergenos alimentarios altere el curso de la enfermedad. En niños sin AA demostrada las dietas de eliminación no están recomendadas en el manejo de la DA u otras condiciones atópicas, incluso tal conducta puede ocasionar deficiencias nutricionales y de crecimiento.

Se han publicado al menos dos revisiones sistemáticas de alta calidad que evalúan el efecto de la dieta de exclusión en el tratamiento de la DA. El primero no encontró beneficios significativos en la prevención de eczema en lactantes cuyas madres cumplieron una dieta de exclusión de alergenos alimentarios durante la lactancia en comparación con madres que recibieron alimentación sin restricciones dietéticas³⁸. El otro metanálisis no encontró evidencias para recomendar dietas de exclusión en el tratamiento de DA de enfermos no seleccionados³⁷.

La reintroducción de alimentos en la dieta en niños previamente alérgicos que han desarrollado tolerancia alimentaria, no necesariamente produce recurrencia o agravación de la

DA. Por cuanto los signos y síntomas de la exposición a alérgenos alimentarios son muy variados y faltan estudios de evitación de los antígenos alimentarios relevantes bien diseñados en pacientes con DA, persiste la controversia si la AA puede exacerbar la DA. Una revisión sistemática que evaluó 9 estudios randomizados controlados³⁹ para valorar los efectos de dieta de exclusión en el tratamiento de la DA confirmada en enfermos no seleccionados encontró escasa evidencia para confirmar el papel de la suspensión de alimentos. Sin embargo, otros estudios^{40,41} encontraron disminución del prurito cuando se suspendió el huevo en la dieta de pacientes con alergia al huevo y DA. En otro estudio sobre la historia natural de AA en niños menores de 18 meses con DA sometidos a dieta de eliminación estricta y pruebas de provocación oral durante un seguimiento de 1 a 2 años, el 26% no tuvo ninguna evidencia de AA²¹. En los niños que desarrollaron tolerancia al alimento específico se pudo reintroducir el alimento en la dieta sin recurrencia de síntomas ni empeoramiento de la DA en un seguimiento entre 6 meses y 4 años. Los niños que mostraron síntomas cutáneos y respiratorios durante la provocación oral al inicio del estudio, tuvieron mayor probabilidad de curarse de la AA en comparación con los niños que al inicio tuvieron sólo síntomas cutáneos o asociación de síntomas en piel y gastrointestinales.

Cuando la asociación DA-AA está bien confirmada deben tratarse en forma simultánea ambas condiciones. Cuidados de la piel, lubricación, emolientes, evitación de irritantes y fármacos tópicos o sistémicos en forma escalonada, en forma conjunta con dieta de eliminación estricta y prolongada (mínimo 8 sem) de los alérgenos alimentarios identificados como relevantes, educación sobre contenido y rotulación de alimentos envasados, y en caso de alergia a proteína de leche de vaca fórmulas extensamente hidrolizadas o en base a aminoácidos según la gravedad, y corticoides u otros inmunosupresores en casos severos.

Prevención

A la fecha no hay estrategia terapéutica demostrada como útil para evitar el desarrollo de

atopia en los individuos predispuestos, sin embargo, estudios proponen la lactancia materna exclusiva por 3 a 4 meses o el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas en niños con alto riesgo de atopia.

Un estudio randomizado controlado mostró que los recién nacidos con historia familiar de atopia alimentados con fórmula tenían mayor riesgo de reacciones alérgicas especialmente DA, en comparación con niños con lactancia materna⁴².

El uso de fórmula de soya durante los primeros 6 meses de edad en lactantes sin clínica de AA no demostró diferencias significativas en la incidencia de alergias, asma, rinitis o DA en comparación con leche materna, fórmulas hidrolizadas o leche de vaca según una revisión que incluyó tres estudios⁴³.

Los beneficios de la intervención dietética en la prevención o retraso de la expresión de enfermedades atópicas se limitan a lactantes con riesgo de desarrollar alergia. La restricción de la dieta materna durante el embarazo o lactancia no tiene evidencias, en cambio la lactancia materna por lo menos durante 4 meses previene o retarda la DA, la alergia a leche de vaca y las sibilancias en los primeros meses de vida en comparación con fórmulas con leche de vaca entera. En lactantes con riesgo de enfermedades alérgicas, especialmente DA, alimentados con lactancia materna no exclusiva durante los primeros 4 a 6 meses, el empleo de fórmulas hidrolizadas tiene un efecto marginal en retardar o prevenir alergia cuando se compara con leche de vaca. No todas las fórmulas hidrolizadas muestran efectos protectivos, existe escasa evidencia que el retraso en la incorporación de alimentación complementaria más allá de los 4 a 6 meses previene el inicio de enfermedades atópicas y no hay datos concluyentes de un efecto protector para recomendar restricciones en la dieta después de los 4 a 6 meses.

Un metanálisis que comparó alimentación prolongada con fórmulas hidrolizadas *versus* alimentación con leche de vaca en lactantes con factores de riesgo encontró disminución significativa de alergia en lactantes en los niños alimentados con fórmulas hidrolizadas, pero no hubo diferencias en la incidencia de

alergias (DA, asma, rinitis y AA) en niños mayores⁴⁴.

Conclusiones

La DA es una enfermedad inflamatoria de la piel, pruriginosa, crónica y recidivante con distribución universal, de curso y pronóstico variable, que ocasiona trastornos físicos y emocionales al paciente y su familia. La mayoría de los casos comienza en la edad pediátrica. En las tres últimas décadas ha tenido un incremento sustancial principalmente en países industrializados, por razones aún no bien esclarecidas.

Un subgrupo de pacientes con DA presentan AA, sin embargo, predomina el grupo que sólo presenta sensibilización no clínicamente relevante a ciertos antígenos alimentarios. La relevancia en el diagnóstico de DA y AA de los test cutáneos y serológicos es controversial debido a su poca estandarización y variación interoblacional. Frente a AA el TPO se recomienda como herramienta diagnóstica y el mejor tratamiento actualmente corresponde a la dieta de eliminación.

La dieta de exclusión de los alimentos específicamente identificados está indicada en el tratamiento de enfermos con DA y AA confirmada por historia evidente o pruebas cutáneas y de provocación oral, ya que en enfermos con DA no seleccionados, la eliminación de alimentos en la dieta tiene escasos resultados favorables y en cambio puede ocasionar alteraciones nutricionales. La dieta de eliminación es capaz de disminuir la severidad de la DA, pero no se ha demostrado que modifique el curso de la enfermedad.

La dieta de exclusión tampoco ha mostrado beneficios como medida preventiva de desarrollar DA cuando se ha indicado a madres durante la lactancia.

El uso de fórmulas artificiales en niños con antecedentes familiares de atopía aumenta el riesgo de enfermedades alérgicas en comparación con niños que reciben lactancia materna. La evidencia no demuestra beneficio preventivo del uso de fórmulas en base a soya, y el uso de fórmulas con proteínas de leche de vaca hidrolizadas tiene escaso beneficio en prevenir

o retrasar la sensibilización alérgica en niños con riesgo atópico. Como ya se comentó, no todas las fórmulas hidrolizadas muestran efectos protectivos similares, el retraso en la incorporación de alimentación complementaria más allá de los 4 a 6 meses tiene escasa evidencia en la prevención de enfermedades atópicas y no hay datos concluyentes para recomendar restricciones en la dieta después de los 4 a 6 meses. El uso de fórmulas hidrolizadas *versus* alimentación con leche de vaca en lactantes con factores de riesgo encontró disminución significativa de alergia en lactantes, pero el beneficio no se extendió a edades mayores.

Actualmente no hay tratamiento para evitar la sensibilización cutánea en la DA. Están en marcha estudios que puedan demostrar la importancia de restaurar las alteraciones de la barrera cutánea y su rol en la prevención de sensibilización antigénica y en el desarrollo de enfermedades alérgicas, especialmente respiratorias⁴⁵. Con estos antecedentes se recomienda tratar efectivamente las lesiones dérmicas para recuperar la función de barrera de la piel.

Referencias

- 1.- *Greenhawt M*: The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 392-7.
- 2.- *Worth A, Sheikh A*: Food allergy and atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 226-30.
- 3.- *Allen K, Dharmage SC*: The role of food allergy in the atopic march. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1439-41.
- 4.- *Adkiss CA, Adkiss M, Bieber T, et al*: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69.
- 5.- *Hahn EL, Bacharier LB*: The Atopic March: The pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-46.
- 6.- *Bieber T*: Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 125-37.
- 7.- *Boyce JA, Assa'aa A, Burks AW, et al*: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-S58.
- 8.- *Dokmeci E, Herrick CA*: The immune system and atopic

- dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 38-143.
- 9.- *Brown SJ, Irvine AD*: Atopic eczema and the filaggrin history. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 128-37.
- 10.- *Kupper TS, Fuhlbrigge RC*: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Immunol* 2004; 4: 211-22.
- 11.- *Bieber T*: Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
- 12.- *Leung DYM, Jain N, Leo HL*: New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 634-8.
- 13.- *Hata TR, Gallo RL*: Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 144-50.
- 14.- *Hill DJ, Hosking CS*: Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 421-7.
- 15.- *Novak N, Bieber T*: The role of dendritic cells in atopic dermatitis. *Clin Exp Allerg Rev* 2004; 4: 140-5.
- 16.- *Kim JS*: Pediatric Atopic Dermatitis: The importance of food allergens. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 156-60.
- 17.- *Simon D, Braathen LR, Simon HU*: Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59: 561-70.
- 18.- *Tokura Y*: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010; 58: 1-7.
- 19.- *Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA*: The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 367-74.
- 20.- *Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA*: The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
- 21.- *Sampson HA, Scanlon SM*: Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
- 22.- *Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA*: Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
- 23.- *van den Oord RA, Sheikh A*: Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433.
- 24.- *Burks W*: Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1617-24.
- 25.- *Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al*: Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
- 26.- *Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS*: Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009; 123: e459-64.
- 27.- *Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A*: Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 95-101.
- 28.- *Nowak-Wegrzyn A, Muraro A*: Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 371-7.
- 29.- *Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, et al*: Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and *in vitro* effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 51-6.
- 30.- *Sampson HA, Jolie PL*: Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 372-4.
- 31.- *Green TD, LaBelle VS, Steele PH, et al*: Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. *Pediatrics* 2007; 120: 1304-10.
- 32.- *Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V*: Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 161-8.
- 33.- *Fox AT, Sasieni P, Du Toit G, Syed H, Lack G*: Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 417-23.
- 34.- *Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM*: Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma* 2008; 45: 862-6.
- 35.- *Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA*: Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
- 36.- *Bock SA, Sampson HA*: Immediate reactions to foods in infants and children. En: Metcalfe D, Sampson H, Simon R. edit. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, 4th edition, Blackwell Publishing, New York, 2008
- 37.- *Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC*: Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 art. no. CD005203.
- 38.- *Kramer MS, Kakuma R*: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 art. no. CD000133.
- 39.- *Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC*: Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy* 2009; 64: 258-64.

- 40.- *Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orii T*: Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 668-79.
- 41.- *Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T*: Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-9.
- 42.- *Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF*: Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990; 300: 837-40.
- 43.- *Osborn DA, Sinn J*: Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 art. no. CD003741.
- 44.- *Osborn DA, Sinn J*: Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 art. no. CD003664.
- 45.- *Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, et al*: The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 536-42.

Esta Sección contiene los artículos originales de las Revistas de Pediatría de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur seleccionados en la XVI Reunión de Editores, realizada en Punta Arenas, Chile en Noviembre de 2012, para ser publicados por los países integrantes durante el año 2013

Clampeo tardío de cordón umbilical: saturación de oxígeno en recién nacidos

MARIANELA SINAVSZKI¹, NADIA SOSA¹, FERNANDO SILVERA², JOSÉ LUIS DÍAZ ROSSELLO³

1. Obstetras parteras. Escuela de Parteras, UDELAR, Uruguay.
2. Prof. Agdo. Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, UDELAR, Uruguay.
3. Ex Director de la Maternidad del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, UDELAR, Uruguay.
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

ABSTRACT

Delayed umbilical cord clamp. Oxygen saturation in newborn

Introduction: Delayed umbilical cord clamping has the benefit of reducing the number of blood transfusions and the incidence of intraventricular hemorrhage in preterm infants, including the prevention of childhood anemia. **Objective:** The aim of this study is to determine the effects of late clamping on capillary oxygen saturation and value the presence of maternal and neonatal complications in the early hours of adaptation to extra-uterine life. **Subjects and Methods:** In 19 infants who underwent to cord clamping at the umbilical cessation of heartbeat, showed the passage of blood through the continuous monitoring of changes in weight. The average time of cessation of the heartbeat of the umbilical cord was 2'39" ($\pm 2'27''$). We controlled specifically capillary oxygen saturation, reaching 89% ($\pm 4,6\%$), 94% ($\pm 4,1\%$) and 96% ($\pm 3,8\%$) at 5, 10 and 15 minutes of life, respectively. The temperature after 10 minutes of life was 36,6°C $\pm 0,6^\circ\text{C}$. After 48 hours of hospitalization not jaundice requiring phototherapy or cardiovascular or respiratory complications were found. No differences in maternal hematimetric values before delivery and the postpartum period or immediate delivery was observed. **Conclusions:** Waiting for the umbilical cord cessation of heartbeat was not associated with complications in mothers or in the adapting to extra-uterine life of newborn babies within 48 hours of life. (**Key words:** Umbilical cord, ligation, oximetry, placental circulation, infant, newborn).

Arch Pediatr Urug 2011; 82 (3): 141-146

RESUMEN

Introducción: El retraso del clampeo de cordón umbilical tiene como beneficios la reducción del número de transfusiones de sangre y de la incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros, además de la prevención de la anemia infantil. El objetivo de este trabajo es determinar los efectos del clampeo tardío sobre la saturación de oxígeno capilar y valorar la presencia de complicaciones maternas y neonatales en las primeras horas de adaptación a la vida extrauterina. **Material y Método:** En 19 neonatos en los que se realizó el pinzamiento de cordón al cese de latidos umbilicales, se demostró el pasaje de sangre mediante el control continuo de la variación de peso. El tiempo promedio de cese del latido del cordón umbilical fue 2'39" ($\pm 2'27''$). Se controló de manera específica la saturación de oxígeno capilar, alcanzando 89% ($\pm 4,6\%$), 94%

Correspondencia a:
Marianela Sinavszki.
E-mail: marianela_msz@hotmail.com

($\pm 4,1\%$) y 96% ($\pm 3,8\%$) a los 5, 10 y 15 minutos de vida, respectivamente. La temperatura a los 10 minutos de vida fue de $36,6^\circ \pm 0,6^\circ\text{C}$. A las 48 horas de internación no se comprobó ictericia que requiriera fototerapia ni complicaciones cardiovasculares o respiratorias. Tampoco se comprobaron diferencias en los valores hematómétricos maternos, antes del parto y en el puerperio inmediato ni en el alumbramiento. **Conclusiones:** Esperar el cese de latido de cordón umbilical no se asoció a complicaciones en las madres ni en la adaptación a la vida extrauterina de los recién nacidos en las primeras 48 horas de vida.

(Palabras clave: Cordón umbilical, ligadura, oximetría, circulación placentaria, recién nacido).
Arch Pediatr Urug 2011; 82 (3): 141-146

ESTE TRABAJO LO PUEDE ENCONTRAR EN EXTENSO EN WWW.SciELO.ORG

Carta al Editor 1

Lectura clínica de una sentencia judicial: algunas precisiones sobre el análisis de la profesora Couceiro (Rev Chil Pediatr 2013; 84 (2): 205-217)

Señor Director:

En la Revista Chilena de Pediatría de marzo-abril 2013 se publica un artículo especial de la profesora Azucena Couceiro¹ en el que se analizan las implicancias clínicas y jurídicas de una sentencia judicial de la Corte de Apelaciones de Valdivia sobre el caso de un paciente menor de edad portador de una Leucemia Linfooblástica aguda². Estamos frente a un “caso difícil y delicado” —como lo califica reiteradamente la Corte— donde no existe una única solución por parte del sistema jurídico, ya que los derechos fundamentales en conflicto amparan distintas visiones morales o planes de vida³. A nuestro juicio el análisis de la profesora Couceiro merece algunas precisiones:

1. Considerar que la sentencia de la Corte de Apelaciones es un “hito jurisprudencial” en Chile, respecto de la forma en que se deben tomar las decisiones sobre los menores en ámbito clínico, es ir más allá del objetivo fundamental que la propia Corte se fijó en el fallo, a saber: “decidir cuál es el margen constitucional y legal en que el Estado puede actuar para forzar la práctica de un tratamiento médico, y cuáles, son, por consiguiente, los límites en esta materia”. La Corte no fundamenta el fallo sobre una teoría del menor maduro en la toma de decisiones clínicas. Simplemente argumenta que el fallo de primera instancia en el Tribunal de Familia no respetó el derecho legal y constitucional del menor a intervenir en el proceso, a expresar su opinión y a que ésta sea tenida en cuenta en función de su edad y madurez. En consecuencia, no está calificando la autonomía de un niño de 12 años para decidir plenamente, en calidad de “menor maduro”^{4,5}, respecto de la aceptación o rechazo al tratamiento. Por el contrario, deja la decisión en manos de la

familia, destacando el derecho de ella a decidir “con la información suficiente aportada en el contexto de la relación médico-paciente”.

2. Hay una contradicción entre el análisis de la profesora Couceiro y la consideración fundamental del fallo de la Corte. La Corte argumentó que una decisión judicial no puede interferir en la relación médico-paciente forzando un tratamiento cuando existen “mínimas” probabilidades de curación, que para este caso era un 40% de sobrevida, lo que fue estimado por la Corte como de “poca garantía de efectividad”. Añadió que el Estado sólo puede intervenir ante el rechazo de los padres si el tratamiento médico de un menor garantiza un alto grado de probabilidad de recuperación y la intervención médica “no suponga un deterioro físico o psíquico del paciente que afecte su esencial dignidad como persona, o que afecte de un modo intolerable su calidad de vida”. Se entiende que estos dos criterios deben operar copulativamente.

La profesora Couceiro no evalúa la indicación médica en un escenario tan desfavorable como lo hace la Corte. En cambio, según se desprende de su análisis, este caso estaría más bien en la frontera entre dos escenarios: un escenario en el que la indicación médica tiene un pronóstico aceptable y un aumento de riesgos por deterioro de la calidad de vida del menor (en cuyo caso “el mejor interés del niño” se garantiza, a su juicio, mediante la negociación del equipo médico con los padres, tomando en cuenta la opinión del menor, y proponiéndoles alternativas); y un escenario en que no existe una adecuada ratio riesgo/beneficio (en cuyo caso, la decisión debe quedar enteramente en manos de los padres).

3. En el análisis de la autora, el segundo escenario es dejado lado, sin ponderar adecuadamente que una decisión fundada y razonada de la madre sólo es posible, como dice la Corte, “con la información suficiente aportada en el contexto de la relación médico-paciente”. Estamos de acuerdo con la declaración de la Corte de que el fallo del Tribunal de Familia interfirió en la relación médico-paciente al forzar un tra-

tamiento para salvar la vida a toda costa, vulnerando el derecho de decisión de los padres y el de opinión del menor. Pero no se puede obviar que también declaró que la mejor decisión a favor de los intereses del niño depende de que su representante, la madre, cuente con toda la información médica relevante que le permita tomar la mejor decisión para él. Es por eso que la Corte acoge la petición del médico tratante de proteger al niño garantizando que tenga efectivamente la opción de recibir el tratamiento, una vez entregada la información a la madre para su decisión y escuchando previamente al menor.

4. En la deliberación del caso, la autora olvida uno de los cursos intermedios que se infiere del fallo de la Corte, cual es restablecer la relación médico-paciente mediante la solicitud de contactar a la madre para entregarle la información completa y adecuada, instancia en la que se puede legítimamente persuadirla de sus decisiones, así como la oportunidad de poder derivar el caso al Comité de Ética del Hospital para contar con sus recomendaciones en base a un análisis multidisciplinario.

Finalmente concluimos que, de acuerdo a las precisiones formuladas, la sentencia de la Corte, si bien argumenta cuidadosamente sobre el derecho a la vida y el interés superior del menor, no puede considerarse como un hito en el sentido de llegar a plantear la necesidad de manejar un nuevo modelo de relación clínica para el ámbito de la pediatría.

Referencias

- 1.- *Couceiro A*: Lectura clínica de una sentencia judicial: el derecho a la vida y su aplicación en la toma de decisiones clínicas. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84 (2): 205-17.
- 2.- *Corte de Apelaciones de Valdivia*: Sentencia Autos Rol 5321-2009 (2009), 14 de mayo de 2009.
- 3.- *Atienza M*: Los límites de la interpretación judicial. De nuevo sobre los casos trágicos. *Isonomía* 1997; 6 (4): 7-30.
- 4.- *Gracia D, Jarabo Y, Martín N, Ríos J*: Toma de decisiones con el paciente menor de edad. *Med Clin (Barc.)* 2001; 117: 179-90.
- 5.- *Simon P, Barrio I*: La capacidad de los menores para tomar decisiones sanitarias: un problema ético y jurídico. *Rev Esp Pediatría* 1997; 53: 107-18.

Dr. Jaime Burrows O.
Pediatra, Magíster en Bioética.
Académico Centro de Bioética
Facultad de Medicina, UDD-CAS.

Prof. Alberto Lecaros U.
Abogado, Magíster en Bioética.
Académico Centro de Bioética
Facultad de Medicina, UDD-CAS.

Carta al Editor 2

Respuesta a Carta al Editor sobre el artículo “Lectura clínica de una sentencia judicial” (Rev Chil Pediatr 2013; 84 (2): 205-217)

Señor Director,

En este número de Revista Chilena de Pediatría se publica una carta en la que el Dr. Jaime Burrows y Prof. Alberto Lecaros realizan algunas precisiones sobre el artículo especial “Lectura clínica de una sentencia judicial”, del que soy autora.

Comienzo agradeciendo la carta, que demuestra tanto el interés que ha suscitado el tema del artículo como la detenida lectura que de él se ha realizado. Por otra parte, la contestación permitirá aclarar algunos aspectos relevantes.

1. A diferencia de lo que sostienen los autores, la calificación de “hito jurisprudencial” puede considerarse acertada, pues la sentencia ha sido un acontecimiento clave dentro del ámbito clínico, en relación, al menos, con tres temas: las decisiones de representación (en particular sujetos y criterios); la toma de decisiones de los menores de edad y, en concreto, la noción de menor maduro; y el rechazo de tratamientos. Además, estos tres temas remiten a un tema de mayor envergadura, el modelo de relación clínica, esto es, como mínimo la articulación entre beneficencia y autonomía, o entre un modelo más tradicional de relación clínica y un modelo contemporáneo.

Por otra parte, la calificación de “hito jurisprudencial” es válida con independencia de la conformidad con el contenido del fallo y de su fundamentación. Es decir, puede sostenerse tanto por quienes está de acuerdo como por quienes no lo están. Además, dicha calificación es válida con independencia del objetivo de la Corte con su fallo: la consideración de la sentencia como “hito” es un juicio externo, emitido por un lector o crítico, aportando para ello suficientes argumentos, y no por los autores del fallo.

2. Que la sentencia no indique expresamente que se ocupa de la teoría del menor maduro

no impide afirmar que su fundamentación y su fallo se refieren a esta cuestión, o a la más amplia de la toma de decisiones clínicas en relación con menores de edad. La sentencia estudia “quién” debe tomar decisiones en estos casos, aumentando la posibilidad y exigencia ética y jurídica de que el menor participe cuanto mayor sea su autonomía, o sea su capacidad de recibir y comprender la información y de decidir con base en ella sobre el caso concreto. Precisamente, como se repite reiteradamente en el artículo, en esto consiste la doctrina del menor maduro: haber alcanzado un grado de autonomía que faculta al menor para ir tomando decisiones por sí mismo. Esto es, se ocupa la sentencia del alcance de la autonomía de los pacientes –también de los menores– en la toma de decisiones clínicas, cuyo envés son los límites a la intervención de terceros –Estado, profesionales, e incluso representantes legales–, cuestión que remite a los límites legales y constitucionales.

3. Además, la sentencia estudia “qué” se decide: el objeto de la decisión autónoma es la vida y la salud, pero también acaba siendo un modo de delimitar el alcance de la autonomía en este ámbito. Si se admite el rechazo de tratamiento se está admitiendo que la facultad de ejercicio de la autonomía, o el ejercicio del derecho a la integridad física y moral/integridad personal, es mayor que si esto no fuese posible. La imposibilidad de rechazar un tratamiento implicaría admitir que existe un deber de vivir o conservar la vida, exigible bien al paciente capaz, que no podría rechazar un tratamiento, bien al profesional, que tendría la obligación de mantenerlo a toda costa.

Esto se podría traducir como lesión del derecho a la integridad del paciente, que no podría rechazar tratamiento alguno, y debería tolerar injerencias no voluntarias, como paternalismo profesional, apoyándose siempre en la superioridad de la vida en sentido biológico, y no en el de la calidad de vida que se mencionan en otros apartados de la respuesta, y de la propia sentencia.

Dicho de otro modo, la sentencia exige reflexionar sobre los límites constitucionales, legales e iusfundamentales, y también sobre

los límites éticos, clínicos y políticos que ello conlleva.

4. Finalmente acaba la sentencia refiriéndose al “cómo”, pues aun admitiendo que el criterio para tomar decisiones de representación sobre menores ha de ser el de mayor interés, dicho criterio se define de forma y por personas distintas en razón del grado de autonomía del menor: a) por sus representantes legales en el caso de falta completa de autonomía; b) por ellos mismos (representantes), con participación del menor si éste es capaz de conocer el significado de la intervención y de manifestar sus valores o preferencias; c) o exclusivamente por el menor, si alcanza el estatuto de menor maduro, por más que convenga oír y atender la posición de sus padres y, sin duda, siempre la de los profesionales.

Más aún, la manifestación autónoma del menor es importante para definir la “calidad de vida”, que orientará y condicionará la determinación del significado del mayor interés en este caso concreto. En otras palabras, aunque la sentencia no utilice específicamente el término de “menor maduro”, reconstruye diferentes etapas o estadios de la autonomía del menor, por lo que resulta correcto, descriptivo y elocuente hablar de lo que se entiende en el ámbito jurídico por menor maduro.

5. Parece haber una confusión entre lo que dice la sentencia, y la aplicación que se hace de la misma en el artículo. Efectivamente, la sentencia no está calificando la autonomía de este niño de 12 años para decidir plenamente, en calidad de “menor maduro”, pero tampoco esa afirmación aparece en el artículo.

Plenamente es un adjetivo que señala la característica de una acción, en este caso la de decidir, y probablemente ni tan siquiera los adultos podamos decidir plenamente. Por el contrario, la teoría del menor maduro –y también el artículo- señala las diversas posibilidades de intervención en el proceso de toma de decisiones: ser informado, asentir y consentir. Y lo que sí dice la sentencia es que el niño debió de ser incorporado en ese proceso, porque la edad de 12 años es significativa en el desarrollo moral, y porque “*habiendo vivido antes la experiencia de un tratamiento de qui-*

mioterapia, estima esta Corte que, aunque fuera nada más que para una mejor ilustración, debió consultarse su parecer”.

Una cosa, por tanto, es el proceso y aquellos que obligatoriamente deben intervenir en el mismo –niño, familia y profesionales-, y otra a quién corresponda en cada caso, en función de las variables que se señalan en el artículo –situación clínica, pronóstico, madurez del menor, etc.- la decisión final. La sentencia señala, y éste uno de sus grandes valores, que el menor debe intervenir en el proceso para definir su propia calidad de vida, y que esto es tan importante que no se puede obviar en el proceso. Por su parte, en el artículo se dice que “*a partir de los 12 años el menor debe asentir, por más que sean los representantes quienes consientan*”.

5. Sobre la deliberación del caso y la posibilidad de acudir a un Comité de Ética, de nuevo aparece la confusión antes mencionada. No soy yo, como autora, quien hace la deliberación, en cuyo caso podría haber planteado otras alternativas. Lo que el artículo pretende señalar y explicitar es la deliberación que se lleva a cabo en la propia sentencia, y cómo pondera y plantea diversas alternativas. Sin duda, coincido con los autores en que acudir a un Comité de Ética es una opción más, para nada obligatoria, pero sí posible.

En cuanto a reestablecer la relación médico-paciente, efectivamente, así lo dice la sentencia y así aparece en el artículo: “*se debe tratar de ubicar a la madre, cerciorarse una vez más de que comprende la situación actual, y explicarle que, pese a su rechazo inicial, puede tomar otra decisión*”. Ahora bien, me interesa señalar un matiz relevante: los autores de la carta utilizan el verbo “persuadir”, pero no así la sentencia. ¿Debemos inferir, por tanto, que los profesionales deben tratar de modificar la decisión de la madre? Entiendo que en este sentido la sentencia no señala como objetivo persuadir a nadie, sino asegurar la comprensión de la situación, y dar la posibilidad a la madre de mantener o de modificar su decisión, dadas las consecuencias que ello tiene para el niño.

Por último, y a diferencia de la afirmación final de los autores de la carta, el artículo fundamenta cómo a partir de esta sentencia, el modelo compartido de toma de decisiones que

supone el proceso de consentimiento informado, y que en el caso de los menores se apoya en la teoría del menor maduro, constituye una nueva forma de manejar la toma de decisiones en Pediatría. Esto es mucho más perentorio en aquellos intervalos de edad en el que los menores adquieren capacidad progresiva de participar en el proceso, y de que esta participación sea relevante para la toma de decisión

final, llegando incluso a ser decisiva cuando su edad y madurez permitan catalogarlo de menor maduro.

Azucena Couceiro, Md PhD

Prof. Teoría de la Medicina y Humanidades Médicas

Dpto. Especialidades Médico-Quirúrgicas UPV/EHU-España

Carta al editor 3

Alimentación infantil y publicidad

La industria de alimentos infantiles, es y ha sido indudablemente una gran aliada en el ejercicio de nuestra profesión de pediatras.

Sin embargo, cada cierto tiempo, estas industrias deciden efectuar promociones de sus productos probablemente sin la asesoría adecuada de profesionales de salud expertos sino sólo en base a estrategias de marketing que promocionan sus productos sin considerar todos los aspectos técnicos adecuados.

Es nuestro deber entonces mantener una vigilancia y advertir oportunamente a las empresas involucradas de los riesgos del mal uso de los productos promocionados.

En el caso del producto PEDIASURE®, actualmente promocionado en diversos medios, incluyendo un “matinal” de la televisión de amplia llegada al público, se presenta como un alimento alternativo para niños “selectivos”, independiente de su estado nutricional y aún en condición de “niño sano”, y como alternativa para niños que no ingieren o rechazan alimentos de una dieta saludable. Este alimento fue diseñado como un suplemento nutritivo muy útil para pacientes enfermos, desnutridos y/o con mala absorción intestinal, por lo que tiene alto contenido de macronutrientes y micronutrientes que pueden ser excesivos e innecesarios para un niño normal.

En un momento en que entre los principales problemas de salud en Chile son el sobrepeso, la obesidad, la que afecta incluso a niños muy pequeños, el sedentarismo y el excesivo consumo y oferta de alimentos altos en energía,

azúcares, grasas y sodio, ofrecer a niños eutróficos un alimento de alta densidad energética y dulce parece ir en contra de todas las medidas de salud pública razonables.

Es necesario considerar además que entre los 6 meses y los 2 años de vida el niño debe aprender a comer diferentes tipos de alimentos, consistencias y sabores, que son los que aceptará en su vida futura, por lo que ofrecerle un alimento de la naturaleza del PEDIASURE® interferirá obviamente en dicho aprendizaje y en el desarrollo de hábitos alimentarios saludables.

Hacemos un llamado a las autoridades correspondientes a hacer cumplir las regulaciones existentes en la mirada de proteger al consumidor de la publicidad engañosa, especialmente la de alimentos dirigidos a la población infantil, y a generar nuevas normativas que impidan el abuso en la promoción de alimentos especiales.

Por lo anteriormente explicado, la Rama de Nutrición de la Sociedad de Pediatría ha considerado pertinente enviar una carta a los ejecutivos del laboratorio que produce el citado alimento, llamando la atención sobre estos puntos y esperando que nuestra opinión técnica sea acogida, considerando la preocupación por el bienestar de los niños y niñas de nuestro país.

Dra. Silvia Ibáñez

Médico Pediatra

A nombre de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría

Nota: A la fecha de publicación de esta carta, el Laboratorio Abbott ya ha retirado su publicidad del matinal, consideración que agradecemos profundamente.

Carta al editor 4***Guías de Práctica Clínica en Pediatría***

La séptima edición de las “Guías de Práctica Clínica Pediátrica” corresponde al permanente esfuerzo de fortalecer la red asistencial y docente en la atención del niño sano y enfermo, tanto en nuestro Hospital Clínico como en la atención ambulatoria del Servicio de Salud Metropolitano Central y las regiones de referencia de los Ríos, Los Lagos, Aysén y Magallanes.

Contribuyeron a la Séptima Edición profesionales médicos y de colaboración médica del Hospital Clínico San Borja Arriarán y especialistas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile: Departamentos de Pediatría Campus Centro, Sur y Campus Oriente, Instituto de Investigación Materno Infantil, Instituto de Ciencias Biomédicas e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo. También agradecemos la partici-

pación de especialistas de los hospitales Luis Calvo Mackenna, Roberto del Río, Exequiel González Cortés, Sótero del Río, Luis Tizné, Josefina Martínez de Ferrari, Ramón Barros Luco, José Joaquín Aguirre y Hospital de la Fuerza Aérea de Chile. Profesionales médicos de las Clínicas Alemana, Las Condes, Indisa y Las Lilas. Pediatras del Centro de Salud Integral y del Adolescente, Corporación Ser Joven. Especial mención a la colaboración de los especialistas de la Universidad Internacional de Florida y División de Gastroenterología Infantil de la Universidad de Tufts, Boston EE.UU.

Nuestro mayor agradecimiento a todos los médicos especialistas y profesionales de colaboración médica que contribuyeron a esta séptima edición, con la esperanza de que el esfuerzo que ha significado su realización vaya en beneficio de los niños, sus familias y del equipo de salud que les otorga atención.

Dr. Francisco Barrera Q.
Editor Científico

Revista Chilena de Pediatría

Reglamento de Publicaciones

ASPECTOS GENERALES

1. **Envío.** La Revista Chilena de Pediatría recibe para su publicación solamente artículos originales con temas de investigación clínica o experimental, medicina social, salud pública y bioética relacionados con el niño y que no hayan sido publicados en otras revistas. La Revista Chilena de Pediatría se reserva los derechos sobre ellos. El orden de publicación de los trabajos queda al criterio del Comité Editorial y en última instancia del Director de la Revista, los que se reservan el derecho de rechazar artículos por razones técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto, o material gráfico.

Los artículos enviados a publicación en la Revista Chilena de Pediatría deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, cumpliendo estrictamente con las indicaciones de los REQUISITOS UNIFORMES PARA LAS PUBLICACIONES ENVIADAS A REVISTAS BIOMÉDICAS del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, reproducidas en detalle en Rev Chil Pediatr 1999; 70: 145-61. http://www.icmje.org/urm_full.pdf, abril 2010.

El artículo debe ser escrito en doble espacio, letra times 12, MS Word o equivalente. La extensión del texto no debe sobrepasar 10 páginas, excepto los trabajos de revisión que pueden llegar a 15 páginas, 3 para comunicaciones cortas o cartas al editor.

El artículo debe ser enviado mediante el sistema editorial electrónico de publicaciones OJS que Revista Chilena de Pediatría aplica desde enero 2010 (www.revistachilenadepediatria.cl); el autor debe adquirir un nombre de usuario y contraseña, ingresar al sistema, calificar el artículo según el tipo al cual corresponde (original, caso clínico, etc), e ingresarlo con el detalle que el sistema OJS indica. No se aceptarán artículos en otro formato.

Al momento de enviar el artículo via OJS, debe enviarse vía fax la Carta Compromiso y la Tabla Resumen Revisión Editorial, que se encuentran en la Sección para Autor bajo el encabezado "Lista de comprobación de envío" del sistema editorial on line y al final del Reglamento de Publicaciones de cada Revista.

2. **Publicaciones múltiples.** La siguiente declaración sobre publicaciones múltiples fue aprobada por el Comité Internacional de Revistas Médicas (grupo Vancouver) en mayo de 1983. Se ha editado para que sirva como guía a autores y editores: Se entiende por publicación múltiple aquella que se realiza más de una vez sobre la misma información, contenido, análisis, etc., aunque su redacción o presentación sean diferentes. En este sentido, la publicación múltiple incluye la publicación paralela y la publicación reiterada. Se entiende por publicación paralela aquella en que la publicación secundaria está destinada a lectores cuyo idioma nacional es diferente al de la publicación primaria, que, de esta manera, quedaría fuera del alcance de ellos, por lo que se denomina también publicación en dos idiomas. Esta clasificación incluye publicaciones secundarias destinadas a médicos que no suelen emplear métodos de registro y recuperación sistemática de información en sus lecturas profesionales. La publicación reiterada o duplicada indebidamente es la publicación múltiple destinada a grupos de lectores compartidos por ambas publicaciones (primaria y secundaria) y que, muy probablemente, emplean sistemas similares de registro y recuperación de información profesional.

La política de los editores de revistas hacia estas publicaciones múltiples es la siguiente:

La publicación paralela se acepta si: a) los editores de ambas revistas involucradas están completamente informados. El editor de la segunda publicación deberá tener una fotocopia, reimpresión o copia del original de la primera versión; b) la prioridad de la primera publicación es respetada por la segunda con un intervalo de por lo menos 2 semanas; c) el contenido de la segunda publicación es escrito para un grupo diferente de lectores, en otras palabras, 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.

3. **Proceso de arbitraje.** La Revista Chilena de Pediatría en su proceso de arbitraje adhiere a los principios delineados por The Council of Science Editors (CSE) que se encuentran disponibles en http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Todo artículo enviado a la Revista Chilena de Pediatría es sometido a un proceso de arbitraje por pares, dos expertos en el tema abordado en la investigación, y por un tercer árbitro que evalúa el trabajo desde el punto de vista metodológico.

En caso de existir conflictos de interés entre los autores y determinados expertos nacionales o extranjeros, se debe adjuntar una nota en la sección "Comentarios para el Editor" del sistema electrónico de envío, indicando el nombre de las personas que no se desea participen en el proceso arbitral. Esta información será manejada en forma estrictamente confidencial.

4. Directrices para Publicaciones Científicas en Salud. Proyecto EQUATOR. EQUATOR Network es una iniciativa internacional cuyo objetivo es mejorar la confiabilidad y el valor de la bibliografía de investigación médica por medio de la promoción de prácticas claras y precisas para la presentación de informes de estudios de investigación.

Esta organización es dirigida por un grupo ejecutivo internacional que reúne a destacados expertos en metodología de investigación sanitaria, estadística, presentación de informes y trabajo editorial. Entre sus patrocinadores figura la Organización Panamericana de Salud, OPS, Oficina Regional de la Organización Mundial de la salud, OMS.

El año 2007 se fijaron 2 objetivos principales para los próximos cinco años: 1. Proporcionar recursos e instrucción para permitir la mejora de la presentación de informes de investigación en salud, y 2. Supervisar el progreso de las mejoras en la presentación de informes de investigación sanitaria.

En su página de presentación www.equator-network.org/, traducida al español en <http://www.espanol.equator-network.org/home/>, se encuentra el acceso a 3 áreas de contenidos, Directrices, Autores y Editores. En el área destinada a Autores se encuentra una extensa y detallada información sobre Recursos para autores, destinada a dar asistencia en la elaboración de publicaciones de investigación de alta calidad, a través de las secciones de Planificación y realización de su investigación, Redacción de su Investigación, Escritores médicos/Recursos adicionales, y Consideraciones y directrices éticas.

Revista Chilena de Pediatría recomienda encarecidamente a los autores de artículos de investigación biomédica revisar en detalle la importante información que EQUATOR pone a su disposición, con el objetivo de optimizar la calidad de la publicación científica pediátrica en Chile.

ASPECTOS ESPECÍFICOS

Las contribuciones serán clasificadas de la siguiente forma:

1. EDITORIALES

Las editoriales son ensayos breves que expresan los puntos de vista de los autores en un tema médico o de interés general pediátrico, como también en relación con un artículo de investigación o revisión publicado en el mismo ejemplar. Las editoriales ofrecen perspectivas sobre la forma en que el artículo se relaciona con otra información sobre el mismo tema. En general son solicitadas por el comité editorial de la revista a un autor o grupo de autores especialistas sobre el tema.

Con relación a su contenido puede tratarse de un tema de actualidad, no necesariamente relacionado con el contenido de la revista; en otros casos presenta el punto de vista de la revista referente a un tema; también puede referirse a políticas editoriales y será firmado por los responsables de la editorial. La extensión máxima recomendable es de hasta cinco páginas de texto, contará con menos de diez referencias bibliográficas, sin utilizar cuadros o figuras y no incluye resumen.

2. CASO CLÍNICO

El reporte de Casos Clínicos tiene como objetivo educar e informar sobre aspectos específicos de una patología específica o Síndrome no descrito previamente, presentar un Caso Clínico conocido pero de escasa frecuencia, o informar de procedimientos diagnósticos o terapéuticos poco conocidos o de reciente conocimiento.

Su estructura debe ser similar a la de un Artículo Original, reemplazando las secciones "Paciente y Método" y "Resultados" por "Caso Clínico". Debe contener una Introducción, Objetivo de su presentación, Caso Clínico detallado y Conclusiones de los Autores respecto de lo presentado.

3. ARTÍCULO ORIGINAL

Los Artículos Originales reportan el resultado de los estudios de investigación en Ciencias Básicas o Clínicos. Debe contener información suficiente y disponible para que los lectores puedan evaluar los resultados obtenidos, repetir los experimentos presentados, y evaluar los procedimientos intelectuales que contiene el artículo. Este tipo de artículo debe ser altamente estructurado, contener un Título, un Resumen, una Introducción, Pacientes (Material) y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. No se aceptarán manuscritos que no cumplan con esta estructura, la cual debe igualmente ser aplicada en el Resumen en idioma castellano e inglés.

Las secciones del manuscrito deben estructurarse como sigue:

3.1 Página del título

En la lista de autores señalar en números sucesivos su filiación institucional, profesión y especialidad.

3.2 Resumen

La segunda página debe contener: a) Un resumen de no más de 200 palabras, que describa los propósitos del estudio, los pacientes y método aplicado, los resultados principales en forma cuantitativa cuando corresponda y las conclusiones más importantes (no emplee abreviaturas no estandarizadas). b) Un resumen en inglés con no más de 200 palabras, con las mismas características que el anterior. El resumen debe ser estructurado de acuerdo a las secciones que componen el artículo, esto es, objetivo, pacientes y método, resultados y conclusiones en forma explícita y esquemática. Debe incluir al menos tres palabras claves que se encuentren en Mesh (www.pubmed.gov... etc).

3.3 Introducción

Resuma la racionalidad del estudio u observación y exprese claramente el propósito del artículo. Cuando sea pertinente a su estudio, haga explícita la hipótesis cuya validez pretenda analizar. No revise extensamente el tema y cite solamente las referencias bibliográficas que sean estrictamente pertinentes. Finalice esta sección con el Objetivo del trabajo.

3.4 Pacientes y Método

Describa claramente la selección de sujetos en estudio. Identifique los métodos, instrumentos, y procedimientos empleados, con la precisión necesaria para permitir a otros observadores reproducir sus resultados. Cuando se trata de métodos establecidos y de uso frecuente límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos ya han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalos con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se efectuaron experimentos en seres humanos, indique si los procedimientos satisfacen normas éticas establecidas de antemano, revisadas por un comité “ad hoc” de la institución en que se efectuó el estudio, o concordantes con la Declaración de Helsinki (1975). Si la investigación presentada ha requerido un Consentimiento Informado, se debe agregar al artículo una copia de éste junto a la carta-aceptación del Comité de Ética correspondiente. Identifique todos los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Cuando sea conveniente, identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales, ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique el número de sujetos, de observaciones, cálculo del tamaño muestral, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación estadística utilizado.

3.5 Resultados

Presente sus resultados con una secuencia lógica. Esta secuencia debe aparecer concordante en el texto, las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. No repita en el texto la descripción de todos los datos que se presentan en una tabla o figura, destaque o resuma en el texto sólo las observaciones importantes. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión

3.6 Discusión

Discuta y destaque los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que usted propone a partir de ellos. No repita los datos que aparecen en Resultados. Haga explícitas en la Discusión las implicaciones de sus hallazgos y sus limitaciones, y relacione estas observaciones con otros estudios relevantes identificándolos mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los objetivos del estudio que señaló en la Introducción, pero evite proponer conclusiones que no están sólidamente respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos que aún no están terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero identifíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga recomendaciones. Finalice esta sección con las Conclusiones que los autores extraen de la experiencia presentada.

3.7 Agradecimientos

Expresé su reconocimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían asignar responsabilidad o apoyo de los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Se recomienda incluir referencias nacionales cuando sea posible, numere las citas bibliográficas en el orden en que las menciona por primera vez en el texto. Identifique las referencias en el texto mediante numerales arábigos, colocados entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se cita en el texto la tabla o figura en particular. Los nombres de las revistas deben abreviarse según el estilo usado en el Index Medicus. No incluya como referencias a “observaciones no publicadas” ni a “comunicaciones personales”, las que pueden insertarse entre paréntesis en el texto. Puede incluir trabajos que están oficialmente aceptados por una revista y en trámite de publicación; en este caso indique la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista, entre paréntesis, la expresión “en prensa”. Los trabajos que han sido enviados a publicación pero todavía no han sido oficialmente aceptados, no deben colocarse entre las referencias, sino que pueden ser citados en el texto, entre paréntesis, como “observaciones no publicadas”. El orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

- a) *Artículos en revistas*: Apellido e inicial del nombre del o de los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, mencione sólo los tres primeros y agregue et al. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado de acuerdo a la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen de la revista, página inicial y final del artículo. Ejemplo: 16. Guzmán S., Nervi F., Llanos O. et al.: Impaired liquid clearance in patients with previous acute pancreatitis. Gut. 1985;26:888-891.

-
- b) *Capítulos en libros*: Ejemplo: 18. Croxatto H.: Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino E. ed. *Endocrinología y Metabolismo*, Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823-840.
Para otros tipos de publicaciones, atenerse a los ejemplos dados en *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-161.
- c) Formato Documento Electrónico (ISO)
JINGUITUD A., Adriana y VILLA, Hugo. ¿Es frecuente la deshidratación hipernatémica como causa de readmisión hospitalaria en recién nacidos?
Rev. Chil. Pediatr. 2005, 76,no. 5 pp471-478. (o..... *Rev Chil Pediatr.* 2005,76:471-478) <http://www.scielo.cl/>, última visita 03-01-2010

3.9 Tablas

Presente cada tabla en hoja aparte según se indica en la sección correspondiente del sistema OJS. Numere las tablas en orden consecutivo y coloque un título breve encabezando cada tabla. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estándar que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Denomine figuras a cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, etc.). No envíe reproducciones fotográficas, incluya las imágenes y tablas en el formato electrónico como archivo JPG o TIFF, siempre con una resolución mínima de 300 dpi. Las letras, números y símbolos deben verse claros y nítidos en toda la superficie de la fotografía; y tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los símbolos, flechas o letras empleadas para identificar imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener tamaño y contraste suficiente para ser distinguidos de su entorno. Cite cada figura en el texto en orden consecutivo. Si una figura es reproducción de material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor o editor para reproducirla en su trabajo. La publicación de ilustraciones en color debe ser consultada con la Dirección de la revista y será de costo del autor. La suma total de figuras y tablas no debe exceder la cantidad de 5.

3.11 Unidades de medida

Emplee las unidades correspondientes al sistema métrico decimal (*Annals of Internal Medicine* 1979;90:98-99). Recuerde que en español las cifras decimales deben ser separadas con coma y por convención los miles y los múltiplos de mil se indican con un espacio en lugar de punto.

3.12 Apartados

Deben ser solicitados por escrito, después de recibir la comunicación oficial de aceptación y programación definitiva del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor directamente en la imprenta.

3.13 Autores

En la nómina de autores sólo deben figurar las personas que hubiesen participado de manera suficiente en el trabajo, y, por lo tanto, pueden ser hechas públicamente responsables de su contenido. La autoría debe limitarse a quienes contribuyeron efectivamente en el estudio: a) Diseño del estudio; b) Recolección de datos y/o pacientes; c) Análisis de Resultados; d) Redacción del manuscrito; e) Evaluación estadística.

Otros (especificar). Señalar la contribución de cada autor según se detalla en la Carta Compromiso.

Los autores deben ser profesionales correctamente identificados con su nombre, apellido e inicial del segundo apellido; especialidad, subespecialidad e Institución a la que pertenece. En el caso de estudiantes de pregrado, pueden participar de coautores, excluyendo específicamente la calidad de primer autor o autor de contacto.

3.14 Reconocimiento de contribuciones que no alcanzan autoría

En un lugar apropiado en el artículo (en la página del título, como nota al pie de la página o apéndice del texto según los requisitos de cada revista) deberán especificarse una o más declaraciones: a) contribuciones reconocidas que no justifican autoría; b) reconocimiento de ayuda técnica; c) reconocimientos de apoyo material y financiero, y d) relaciones financieras que pueden constituir conflicto de interés. El apoyo financiero o material de cualquier fuente deberá especificarse. Si el trabajo es aceptado también se debe incluir otras relaciones financieras que signifiquen conflicto de intereses, pero inicialmente éstas deberán ser señaladas en la carta adjunta.

4. ACTUALIDADES

Este tipo de artículo en general es solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Es escrito por expertos reconocidos en el tema, y contiene una visión general del problema, los aspectos más recientemente descritos, la experiencia personal del (de los) Autor (es), y una propuesta sobre el futuro del conocimiento sobre el tema tratado, desde un punto de vista clínico y/o experimental.

5. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Los artículos de revisión resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico basado en una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Debido a que los resultados de los estudios individuales de investigación pueden verse afectados por muchos factores, combinar los resultados de diferentes estudios sobre el mismo tema pueden ser de utilidad para llegar a conclusiones acerca de la evidencia científica para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad específica.

Entre sus características deben incluir un Resumen estructurado que contenga los principales aspectos examinados, describir las fuentes de las cuales los autores han extraído la información, y describir la metodología empleada para la búsqueda y selección de los artículos en que basan la revisión.

6. CARTAS AL EDITOR

Las cartas al editor ofrecen una manera para que los lectores de la revista expresen sus comentarios, preguntas o críticas sobre artículos publicados. Los reportes de investigación breves y reportes de casos también pueden ser publicados como cartas al editor. Esta sección habitualmente ocupa páginas numeradas de la revista, por lo cual dichas comunicaciones son registradas en los índices bibliográficos y pueden ser utilizadas, en caso necesario, como referencias bibliográficas. Su extensión no debe ser mayor a una (1) página, no contener más de cinco referencias, y debe incluir un título o encabezado que permita su identificación.

**Envío de artículo para publicación
Carta Compromiso**

De acuerdo al Reglamento de Publicaciones de la Revista Chilena de Pediatría, envío a Ud. el artículo titulado

para ser considerado para su publicación en esa Revista científica, señalando lo siguiente:

1. Es un artículo original, con temas de investigación clínica o experimental, salud pública, medicina social o bioética, que cumple íntegramente con los REQUISITOS UNIFORMES PARA LAS PUBLICACIONES ENVIADAS A REVISTAS BIOMÉDICAS del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, reproducidas en detalle en la Revista Chilena de Pediatría, 1999; vol. 70 (2): 145-61.
2. Es un artículo inédito, que no ha sido enviado a revisión y no se encuentra publicado, parcial ni totalmente, en ninguna otra revista científica nacional o extranjera.
3. No existen compromisos ni obligaciones financieras con organismo estatal o privado de ningún tipo que puedan afectar el contenido, los resultados y las conclusiones de la presente publicación. En caso de existir fuentes de financiamiento o compromisos financieros de alguna índole, estas se detallan en carta adjunta.
4. Señale su contribución al trabajo presentado, identificando con la letra correspondiente junto a su nombre para las siguientes categorías: a. Diseño del estudio. b. Recolección de datos y/o pacientes. c. Análisis de Resultados. d. Redacción del manuscrito. e. Evaluación estadística. f. Otros (especificar).

Nombre y firma de los autores que certifican la aprobación final al trabajo. Indicar autor responsable y dirección para correspondencia, indicando expresamente si acepta que su correo electrónico sea mencionado en la publicación:

Nombre

Contribución

Firma autor

Dirección autor responsable: _____

Teléfono: _____ **Fax:** _____

Correo electrónico: _____ @ _____

Confidencial

Señale en esta área los eventuales conflictos de intereses en relación a posibles árbitros del presente trabajo

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

TABLA RESUMEN REVISIÓN EDITORIAL		
	DECLARADO Declared	NO CORRESPONDE Not Applicable
CONSENTIMIENTO / ASENTIMIENTO INFORMADO Informed Consent / Assent		
COMITÉ DE ÉTICA Ethics Approval		
FINANCIAMIENTO Financial Disclosure		
CONFLICTO DE INTERÉS Conflict of Interest		
ESTUDIOS ANIMALES Animal Care Committee		

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. Consentimiento/Asentimiento informado

- a. Declarado/Declared.** Se adjunta copia del formulario de consentimiento/asentimiento informado (Requisito para investigaciones originales con seres humanos). Asentimiento requerido cuando los participante tienen entre 14 y 18 años; debe incluir además el consentimiento por tutor o adulto responsable.
- b. No corresponde/Not applicable.** El estudio no requiere Consentimiento/Asentimiento informado.

Fila 2. Comité de Ética

- c. Declarado/Declared.** Se adjunta carta de aprobación por Comité de Ética local, regional o Institucional (obligatorio en toda investigación que involucre a seres humanos).
- d. No corresponde/Not applicable.** El estudio no requiere aprobación por Comité de Ética.

Nota: Se debe adjuntar una copia del formulario de consentimiento/asentimiento informado (Requisito para investigaciones originales con seres humanos). Asentimiento requerido cuando los participante tienen entre 14 y 18 años; debe incluir además el consentimiento por tutor o adulto responsable.

Fila 3. 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 4. 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 5. Estudios Animales

- a. Declarado/Declared.** Se adjunta carta de aprobación para la experimentación con animales de parte del Comité de Ética local, regional o institucional.
- b. No corresponde/Not applicable. No existen experimentos en animales en este manuscrito**

ABREVIATURAS PARA UNIDADES DE MEDIDA

La siguiente lista indica las abreviaturas o símbolos de uso internacional que representan las unidades de medidas empleadas con mayor frecuencia en los trabajos publicados por la revista. Los autores deben utilizar estas abreviaturas o símbolos en el texto, tablas y figuras de los trabajos que envían a la Revista Chilena de Pediatría para su publicación.

TERMINOLOGÍA	Abreviatura o símbolo correcto	Abreviaturas alternativas que no deben usarse (incorrectas)
cuentas por minuto	cpm	CPM
cuentas por segundo	cps	CPS
curie	Ci	
grados celsius	°C	
desintegraciones por minuto	dpm	DPM
desintegraciones por segundo	dps	DPS
equivalente	Eq	
gramo	g	gr
hora	h	hr
unidad internacional	IU	
kilogramo	kg	Kg
litro	l	Lt
metro	m	mt
minuto	min	
molar	M	
mole	mol	
osmol	osmol	
revoluciones por minuto	rpm	RPM
segundo	s	seg
kilo-(prefijo)	k	
deci-(prefijo)	d	
centi-(prefijo)	c	
mili-(prefijo)	ml	
micro-(prefijo)	μ	
nano-(prefijo)	n	
pico-(prefijo)	p	
promedio (término estadístico)	x	
no significativo (estadístico)	NS	
número de observaciones (estadístico)	n	N°
probabilidad (estadístico)	p	P

Nótese que a ninguna abreviatura o símbolo se le agrega “s” para indicar plural.

Una lista más completa de abreviaturas o símbolos de uso común en biología y medicina aparece publicada en *Annals of Internal Medicine* 1979; 90: 98-99.

Referencias

1. *International Committee of Medical Journal Editors*. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *JAMA* 1997; 277: 927-934.
2. Requisitos uniformes para las publicaciones enviadas a revistas biomédicas. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-161.

Revista Chilena de Pediatría

Publication Policy

GENERAL ISSUES

1. **Submission.** Revista Chilena de Pediatría only accepts for publication original papers describing clinical or experimental Research, Social Medicine, Public Health or Bioethics as they relate to children. They must not have been published in other Journals. Revista Chilena de Pediatría reserves all rights on manuscripts submitted. Order of publication is decided by the Editorial Committee and is the final responsibility of the Director of the Journal. They reserve the right to reject articles for technical or scientific reasons, as well as suggest or perform reductions or modifications to the text or graphics.

Articles sent for publication to Revista Chilena de Pediatría must follow these instructions, as described in Uniform Requirements for Publications Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Editors of Medical journals, as reproduced in detail in *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-61. http://www.icmje.org/urm_full.pdf, april 2010.

The manuscript must be submitted in double space, font times 12, MS Word or equivalent, at most 10 pages. Reviews may extend to 15 pages, and short communications or letters to the editor must be 3 pages only in length.

The manuscript must be electronically submitted through the OJS system applied by Revista Chilena de Pediatría since January 2010 (www.revistachilenadepediatria.cl); the author must obtain a user name and password, enter the system, qualify the type of article (original, clinical case, etc.) and enter it with the detail the OJS system indicates. Articles will not be accepted in any other format.

At the time of sending the article via OJS, a Letter of Agreement must be sent through FAX, which is found in the "Author" section, under the heading "List of verification of submission" of the editorial system on line.

2. **Multiple publication.** A declaration of multiple publication was approved at the International Committee of Medical Journals (Vancouver Group) in May 1983. It has been edited as a guide for authors and editors. Multiple publications are those which are focused on the same information, content and analysis although its editing and presentation is different. Multiple publication may be parallel or repeated. Parallel publication is that produced for readers whose main language is different from the primary publication, and therefore would not have access to the primary publication; this is also called bi-lingual publication. This classification includes secondary publications targeting physicians who do not commonly use indexing methods in their regular updating methodology. Repeated or duplicative publication refers to multiple publication for readers who are shared by primary and secondary sources and possibly use similar indexing methods.

Journal editors' policy regarding multiple publications is as follows:

Parallel publication is accepted if a) editors of both Journals are informed, and the editor of the second Journal has a reproduction of the first version, b) priority of the first publication is respected in an interval of at least 2 weeks, c) the content of the second version is written for a different group of readers, in other words, it is a simple translation of the first one from which sometimes a condensed version will be sufficient, d) the second version faithfully reflects the information and interpretations of the first, e) a footnote in the first page of the second version informs readers and documenting agencies that the work was edited and is being published for a parallel audience, utilizing the same information. The first page footnote should give sufficient and adequate reference to the first version, f) in the curriculum vitae and reports of productivity, parallel publications must be indicated in an unequivocal manner.

Repeated or duplicative publication is not accepted. Authors who violate this rule will be sanctioned. Preliminary disclosure or publication, that is divulging scientific information described in a manuscript which has been accepted but not published yet is considered in many Journals to be a violation of publication rights. In exceptional cases and only with the approval of the Editor, information can be prematurely disclosed, i.e. to prevent risk in a population.

3. **Review.** Revista Chilena de Pediatría adheres to the principles defined by The Council of Science Editors (CSE) available in http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

All manuscripts submitted to Revista Chilena de Pediatría are peer reviewed by two experts in the subject dealt in the research, and one expert who evaluates the methodology. Manuscripts returned to the author to incorporate the observations of the reviewers will have 45 calendar days to submit the corrected version.

In case of conflict of interest between authors and experts, a note should be added at the "Editor's Comments" section of the electronic system of input, indicating the names of those who should not be asked to review. This information will be kept confidential.

4. The EQUATOR Network is an international initiative that seeks to improve reliability and value of medical research literature by promoting transparent and accurate reporting of research studies. The EQUATOR Network is directed by an international Steering Group that brings together leading experts in health research methodology, statistics, reporting and editorial work. It was founded, among others, by the Pan American Health Organization, a regional office of the World Health Organization. In 2007 the Group established the core programme with two primary objectives for the next five years: 1. to provide resources and education enabling the improvement of health research reporting, and 2. to monitor progress in the improvement of health research reporting.

Three main areas can be found in the Homepage, Resources for authors, Resources for reporting guidelines developers, and Resources for editors and peer reviewers. In the Author's Area it can be found a detailed information about the following re-

sources: Planning and conducting a research, writing a research, medical writers - additional resources, and Ethical guidelines and considerations. Revista Chilena de Pediatría strongly supports this initiative, asking to authors of biomedical manuscripts to visit EQUATOR page seeking to improve reliability and value of medical research literature.

SPECIFIC ISSUES

Contributions will be classified as follows:

1. EDITORIALS

Editorials are brief essays expressing the author's point of view on a Medical or General Pediatric issue. It can also deal with a research publication of review published in the same issue. Editorials offer perspectives on how information relates to other data in the area. In general, they are requested by the Editorial Committee to an author or a group of authors on a subject.

Regarding content, it may be related to an up-to-date subject, not necessarily related to the content of the issue, in other cases it may present the Journal's point of view regarding a subject, it might also refer to editorial policies, and it will be signed by those responsible for the Editorial.

Maximum recommended length is five pages of text, with ten or less bibliographic references, no Tables or Figures, and no Summary.

2. CLINICAL CASE

The goal of Clinical Case Reports is to educate and inform regarding specific aspects of a specific pathology or Syndrome previously not described, present a known case of low frequency, or inform of poorly known or recently developed diagnostic or therapeutic procedures.

Structure should be similar to an Original Article, replacing sections entitled "Patient and Method" and "Results" by as section named "Clinical Case". It should include an Introduction, Objective, Clinical Case in detail, and Conclusion the authors remark from what has been presented.

3. ORIGINAL ARTICLE

Original Articles report the results of research studies in Basic or Clinical Sciences. It should contain enough information so that the reader can evaluate the results, repeat the experiments, and evaluate the intellectual processes that are contained in the article. This type of manuscript should be highly structured. It should include a Title, Abstract, Introduction, Patients/Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions. Manuscripts that do not comply with this structure will be rejected. This structure must be applied also to the Abstract, which must be submitted in Spanish and English.

Detailed instructions for the Sections follow:

3.1 Title Page

In the list of Authors, institutional affiliation, profession and specialty should be included.

3.2 Abstract

The second page must contain: a) A summary of 200 words or less describing the purpose of the study, patients and method, main results in quantitative form if applicable, and main conclusions. Non-standard abbreviations are not accepted. B) A summary in English, same as previously described.

These summaries must be structured according to the sections of the article, that is: objective, patients/material and method, results, conclusion in brief, explicit form. It should include at least three keywords included in Mesh (www.pubmed.gov....etc).

3.3 Introduction

This section should summarize the rationale of the study or observation, and clearly express the purpose of the study. When pertinent, the tested hypothesis should be made explicit. The subject does not be reviewed extensively, and citations must be limited to those pertinent to the work presented. This section ends with the Objective of the research.

3.4 Patients and Methods

This section describes clearly subject selection for the study. Method, instruments and procedures are identified with enough precision to allow other observers to reproduce the results. When using established and frequently used methods, it is sufficient to name and cite references. When methods are published but not well known, references are provided with a brief description. When methods are new, or previous methods are modified, precise descriptions must be included, with justification for its use and explanation of limitations.

When experiments are carried out on humans, it is essential that a statement be made that process was reviewed following the Helsinki Declaration (1975) by an "ad hoc" committee at the institution where the research was performed.

If Informed Consent was required, a copy must be added, together with the letter of acceptance of the Ethics Committee. All pharmaceuticals and chemical compounds must be identified by its generic name, dose and form of administration. Whenever possible, patients should be identified through correlative numbers, not through their chart numbers, initials, or names. The number of subjects and observations must be detailed, also the sample size, statistical methods and statistical level of significance used.

3.5 Results

Results must be presented sequentially, in concordance to the text, Tables, and Figures. Data can be shown in Tables or Figures, but not both. Results should not be described as well as shown in a Table or Figure. The text should only summarize or highlight the most significant observations. Presentation of results obtained in this research should not be mixed with the discussion of the topic.

3.6 Discusión

This section should highlight the new and important aspects of the subject provided by your research and the conclusions you propose based on them. Data from results need not be repeated. Implications of your findings must be made explicit, their limitations explained, and relationship with other studies must be made, where each study is identified through the respective citation. This is the place to connect objectives and conclusions. Conclusions should be avoided if not solidly backed up by data. Studies not yet completed by the author or other authors should not be used as support or points of discussion. New hypotheses may be offered when appropriate, and clearly identified as such. Recommendations may be offered when appropriate. This section ends with Conclusions obtained by authors from the experience.

3.7 Acknowledgements

Only persons and institutions who provided significant contributions to the work may be acknowledged.

3.8 References

Whenever possible, national references should be included. Citations should be listed in the order mentioned in the text. References should be identified in the text in Arabic numbers in parenthesis, placed at the end of the paragraph where they are alluded to. Those references cited only in Tables or Graphs should be numbered in the first place where the text alludes to the corresponding Table or Graph. The names of Journals must be abbreviated according to Index Medicus convention. No reference should be given to “unpublished observations” or “personal communication”, which may be inserted in parenthesis in the text. Papers officially accepted for publication may be included; in that case, the reference must include, in parenthesis, the words “in press”. Work sent for publication but not officially accepted may not be added to references, but cited in the text in parenthesis as “unpublished observations”.

The order for each citation must be as follows:

- a) *Journal articles*: Last name and initial for the autor(s). Mention all authors if under six, if over seven authors, mention the first three, adding ‘*et.al*’. Only commas separate names. The complete title follows, in its original language. After that, the name of the Journal publishing the article should follow, abbreviated according to international nomenclature (Index Medicus), year of publication, volume, initial and final page of the article in the Journal. Example: 16. Guzmán S., Nervi F., Llanos O. et al.: Impaired liquid clearance in patients with previous acute pancreatitis. *Gut*. 1985;26:888-891.
- b) *Book chapters*: Ejemplo: 18. Croxatto H.: *Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón*. En: Pumarino E. ed. *Endocrinología y Metabolismo*, Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823-840.
- c) For other publication styles, use examples cited in *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 145-161.
- d) *Electronic Documernt Format (ISO)*
JINGUITUD A., Adriana y VILLA, Hugo. ¿Es frecuente la deshidratación hipernatrémica como causa de readmisión hospitalaria en recién nacidos? *Rev. Chil. Pediatr.* 2005, 76,no. 5 pp471-478. (o *Rev Chil Pediatr.* 2005,76:471-478) <http://www.scielo.cl/>, última visita 03-01-2010.

3.9 Tables

Each Table should be presented in a separate page, as indicated in the relevant section of the OJS system. Tables should be numbered in consecutive order, with a brief title heading each Table. A brief or abbreviated heading should identify each column, above it. Horizontal lines should separate general titles and heading only. Data columns should be separated by spaces and not lines. When notes are required to clarify content, they should be added at the foot, not at the head of the Table. Clarifications at the foot of the Table should be added whenever non-standard abbreviations are used. Each Table should be cited consecutively in the text.

3.10 Figures

Figures include any type of illustration which is not a Table (Graphs, X-rays, EKGs, Echos, etc). Photographic reproductions are nor accepted. Images and Tables should be sent as a .JPG or.TIFF file, with a minimum resolution of 300dpi or better.

Letters, numbers and symbol should be clearly seen in the full surface of the photograph, and have sufficient size to be legible when reduced for publication. Symbols, arrows or letters used to identify images in photographs of microscopic preparations must be of sufficient size and contrast to be detected from the environment. Each figure must be cited in the text consecutively.

If a figure is reproduced from published material, the source must be identified, and written permission from author or editor must be obtained to reproduce it in the paper.

Color illustrations must be discussed with the Journal Editor, and will be charged to the author.

The total number of Tables and Figures may not add to more than Five (5)

3.11 **Measurements**

Units of measurement must correspond to the Decimal Metric System (Annals of Internal Medicine 1979;90:98-99). In Spanish, decimals are marked with a comma, and thousands and multiples of a thousand are separated by a period.

3.12 **Reprints**

Reprints must be requested in writing after receiving acceptance of the publication. Cost is paid directly to the press by the author.

3.13 **Authors**

Author list may only include those individuals who participated significantly in the work published, and can therefore become responsible to the public for the content. Contributors are those who contributed effectively in the study a) design, b) data collection, c) data analysis, d) statistical analysis, e) manuscript editing, f) others (should be specified). Specific contribution should be detailed in the Acknowledgement Letter. Authors must be professionals properly identified by name, initial of middle name and last name or last names. They should also identify their Specialty and Sub-specialty, and the Institution they belong to. In the case of students, they may participate as co-authors, but may not be principal or contact authors.

14.14 **Acknowledgements and various contributions.**

As an appendix to the text, the following should be added: a) recognized contributions that are not authorship; b) recognition of technical assistance (nacimiento); c) recognition of material and financial support, and d) financial relationships that might constitute a conflict of interest.

Financial or material support of any nature must be specified. If the paper is accepted, all other financial relationships that might constitute a conflict of interest must be included as specified in the Attached Letter.

4. **UP-TO-DATE**

This type of article is usually requested by the Editorial Committee of the Review. It is written by known experts in the subject, and contain a general vision of the issue, recently described aspects, personal experience of the Author(s), and a proposal for the clinical and experimental future in the area.

5. **REVIEW ARTICLES**

Review articles summarize and analyze available information regarding a specific subject based on a careful search of the medical literature. Since individual studies can be affected by many factors, combination of their results can be useful in reaching conclusions on the prevention, diagnosis or treatment of a specific illness.

They should include a structured Abstract containing main aspects examined, sources where the information was obtained, methodology for search and selection of articles used for the review.

6. **LETTERS TO THE EDITOR**

Letters to the Editor are a way to entertain the readers' comments, questions or criticisms regarding published articles. Brief research and case reports may also be published as letters to the editor. It may not be longer than one (1) page in length, and contain more than five references. It should include a title or heading to permit identification.

These communications are registered in bibliographic indices and may be used as bibliographic references if necessary.

ARTICLE SUBMISSION FOR PUBLICATION

Letter of acknowledgement

According to the Publication Policy of Revista Chilena de Pediatría, I am submitting the following manuscript.

To be considered for publication in that scientific Journal, stating the following:

1. This is an original article, based on clinical or experimental research, public health, social or bioethical medicine, that fully follows the UNIFORM REQUISITES FOR PUBLICATIONS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS of the International Committee of Medical journals, http://www.icmje.org/urm_full.pdf, april 2010.
2. This is an unpublished manuscript, not sent for revisión, not published partially or fully in any other national or foreign Journal
3. There are no financial obligations of any kind with any State or private organization that might affect the content, results or conclusions of this research. Should there be financial sources of any kind, these are detailed in the attached letter.
4. Contributions to the submitted work are detailed, as identified with the corresponding letter: (a) Study design (b) Data or patient collection (c) Data or Result Analysis (d) Manuscript Editing (e) Statistical Analysis (f) Other (specified)

Name and signature of all authors certifies approval of the manuscript submitted, Indicate responsible author and address for correspondence, clearly indicating if your email address may be mentioned in the publication.

Address: _____
Phone: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____@_____

Please answer the following table.

ABBREVIATIONS FOR UNITS OF MEASURE

The following list indicates internationally accepted abbreviations or symbols most frequently used in publications in this Journal. Authors should use them in manuscripts submitted to *Revista Chilena de Pediatría* for publication.

TERMINOLOGY	Abbreviation or correct symbol	Alternative Abbreviations not to be used (incorrect)
Counts per minute	cpm	CPM
Counts per second	cps	CPS
curie	Ci	
degrees celsius	°C	
desintegrations per minute	dpm	DPM
desintegrations per second	dps	DPS
equivalente	Eq	
gram	g	gr
hour	h	hr
international unit	IU	
kilogram	kg	Kg
litre	l	Lt
meter	m	mt
minute	min	
molar	M	
mole	mol	
osmol	osmol	
revolutions per minute	rpm	RPM
seconds	s	seg
kilo-(prefix)	k	
deci-(prefix)	d	
centi-(prefix)	c	
milli-(prefix)	ml	
micro-(prefix)	μ	
nano-(prefix)	n	
pico-(prefix)	p	
average (statistical)	x	
non significant (statistical)	NS	
number of observations (statistical)	n	N°
probability (statistical)	p	P

Note that no abbreviation ends in "s" to show plural.

A more complete list of abbreviations and symbols of common use in biology and medicine is published in *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.

Reglamento de ingreso de socios a la Sociedad Chilena de Pediatría

De acuerdo a lo establecido en los Estatutos de la Sociedad Chilena de Pediatría, Decreto N° 1376, de fecha 22 de Septiembre de 1970 del Ministerio de Justicia, las reformas de los mismos aprobadas en la Asamblea Extraordinaria del 29 de Noviembre de 2001 en Pucón, y del acuerdo en Reunión de Directorio del 4 de Septiembre de 2006 que crea la categoría de Socio Afín, el ingreso como Socio a la Sociedad Chilena de Pediatría puede realizarse en las categorías de socio activo, colaborador, y afín, y se reglamenta de la siguiente manera:

Ingreso como SOCIO ACTIVO

- Solicitud escrita al Directorio cuyo formato se encuentra a disposición de los postulantes en la página web de la Sociedad: www.sochipe.cl
- Curriculum Vitae actualizado
- Fotocopia Certificado de Título de Médico Cirujano otorgado por una Universidad nacional o extranjera con convalidación
- Fotocopia Certificado de Título de Pediatra reconocido por ASOFAMECH o CONACEM

Ingreso como SOCIO COLABORADOR

- Solicitud escrita al Directorio.
- Curriculum Vitae actualizado.
- Fotocopia Certificado de Título de Médico Cirujano u otra profesión universitaria afín a la pediatría

Ingreso como SOCIO AFIN

- Solicitud escrita al Directorio extendida por el Presidente de la Rama o Comité de la Sociedad Chilena de Pediatría a la cual el postulante no médico quiere pertenecer.
- Curriculum Vitae actualizado
- Fotocopia Certificado de Título Universitario en carrera afín a la pediatría o en relación a trabajos con niños.

Reglamento del “Premio Dr. Julio Schwarzenberg Löbeck 2013”

Artículo 1°:

El “Premio DR. JULIO SCHWARZENBERG LÖBECK” se concederá una vez al año por la Sociedad Chilena de Pediatría; llevará después del apellido LÖBECK el año que corresponda.

Artículo 2°:

Para ser acreedor al premio es necesario ser médico-cirujano, chileno, pediatra al menos durante los últimos tres años y socio activo de la Sociedad Chilena de Pediatría. Los postulantes no podrán pertenecer al Directorio que determine el premio anual correspondiente, ni a la Dirección de la Revista.

Artículo 3°:

Es responsabilidad de los Directores de la Sociedad entregar al Presidente el nombre del o de los médicos pediatras que trabajen en los servicios hospitalarios que ellos representan y que pueden ser merecedores de esta distinción. Esta responsabilidad es de los Presidentes de las Filiales en las respectivas regiones del país.

El Presidente de la Sociedad podrá también recibir solicitudes patrocinadas al menos por tres socios activos u honorarios y con la fundamentación suficiente para la consideración del Directorio.

Artículo 4°:

Los Directores de la Sociedad, Presidente de Filiales, Directores de Ramas y los socios interesados en colaborar para elegir al merecedor del Premio, deberán preocuparse de buscar en su medio de trabajo al que mejor cumpla con los requisitos establecidos. Podrán hacerse encuestas anónimas; entrevistas personales para recoger opiniones; descripción de labores cumplidas por miembros de un grupo, etc. Resumen de los antecedentes se entregará al Presidente, y después, si el Directorio lo acuerda, podrán pedirse antecedentes complementarios.

Artículo 5°:

El Directorio en pleno estudiará en el mes de noviembre de cada año los antecedentes que haya reunido el Presidente hasta ese momento.

En el concurso se ponderarán de preferencia y por orden de importancia los siguientes aspectos del trabajo y personalidad de los candidatos.

- a) Esfuerzo y abnegación en atención de los niños.
- b) Trato afectuoso a los pequeños pacientes y una relación humanitaria con los padres o familiares.
- c) Esfuerzos concretos por el perfeccionamiento científico personal.
- d) Demostrar haber contribuido al desarrollo o participado activamente en grupos humanos que tengan directamente relación con la atención de los niños (hospitales, consultorios, instituciones privadas, etc.).
- e) Demostración de apoyo, en cualquier sentido, a la Sociedad Chilena de Pediatría.
- f) Óptima relación con subalternos y superiores jerárquicos.

Artículo 6°:

El Directorio estudiará los antecedentes presentados, las deliberaciones serán secretas; determinará quién es el ganador, pero puede también declarar desierto el concurso. Los antecedentes entregados se destruirán después del concurso; no se archivarán debido al carácter mismo que tiene la información. El resultado del concurso es inapelable.

Artículo 7°:

El premio será a una sola persona y se puede obtener una sola vez. El Directorio comunicará por escrito al médico premiado en el plazo de una semana y solicitará su aprobación para determinar la fecha de entrega.

Artículo 8°:

El premio consistirá en un diploma y en la suma de un millón de pesos (\$ 1.000.000) o su equivalencia en el futuro. Su financiamiento es responsabilidad del Directorio de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Artículo 9°:

El concurso para este premio se realizará en el mes de noviembre de cada año.

Neolucid[®]

Dermolimpiador facial y corporal sustituto del jabón tradicional libre de detergentes y sustancias que secan e irritan la piel.

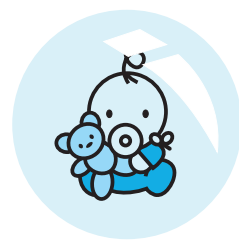


Neolucid[®] Loción Limpiadora con su exclusiva formula es el producto ideal para la higiene diaria de la piel de su bebe

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

NUEVO
CICAPLAST BAUME B5

Con agua termal de La Roche-Posay



Multi-reparador para zonas irritadas

Calma y repara la piel alterada, irritada y sensibilizada de toda la familia.

[PANTENOL 5%]

Para calmar la irritación y rojeces.

[MADECASSOSIDE]

Acelerador de la reparación de la piel, en conjunto al complejo protector [Cu/Zn/Mn].

[TEXTURA ANTI-ARDOR]

Enriquecido con agua termal de La Roche-Posay y aceite de Karité.



Ideal para la dermatitis del pañal y peri oral.

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA.