

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Indexada en Medline/PubMed desde 2014

Volumen 87, Nº 6 Noviembre - Diciembre 2016

ISSN: 0370-4106 / www.scielo.cl

- 439 **EDITORIAL**
 - Deficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos críticos: ¿llegó el tiempo de dejar atrás los estudios observacionales?
- 442 **ACTUALIDAD**
 - Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten?
- 449 **ARTÍCULOS ORIGINALES**
 - Características clínicas y manejo de lactantes menores de 1 año con sospecha de alergia a proteína de leche de vaca
 - Consistencia interna y validez de criterio de la versión mexicana del *Child Behavior Checklist 1.5-5* (CBCL/1.5-5)
 - Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario del óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital, desde la perspectiva del sistema público de salud
 - Alergia al látex en un hospital pediátrico. Caracterización y factores de riesgo
 - La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes
 - Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos
- 487 **SERIE CLÍNICA**
 - Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos
- 494 **CASOS CLÍNICOS**
 - Síndrome H: primer caso pediátrico reportado en América Latina
 - Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico
 - Carcinoma papilar de tiroides en un niño con hipotiroidismo congénito dishormonogénico. Reporte de un caso
- 510 **CARTAS AL EDITOR**
 - Cráneo en trébol y fisura facial bilateral: cuidados adicionales
 - Comentario de los autores a la Carta al Editor: «Cráneo en trébol y fisura facial bilateral: cuidados adicionales»
 - Sobre los criterios de inclusión y exclusión. Más allá de la publicación
 - Respuesta a la Carta al Editor: Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular
 - La edad adecuada para el estudio de la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori*
 - Respuesta a la carta del Dr. Rinaldo Pellicano con relación al artículo "La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes"
- 515 **ÍNDICE DE AUTORES**
- 518 **ÍNDICE DE REVISORES**
- 519 **ÍNDICE DE MATERIAS**





AYÚDALOS A **LLEGAR** MÁS ALTO

SIGUE INTENTANDO QUE SE ALIMENTE ADECUADAMENTE
Mientras tanto apoya su nutrición con PediaSure.

Su combinación única de proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes, les da la nutrición completa y balanceada que necesitan para su desarrollo y superar sus desafíos.

Consulta con tu Pediatra.

Complemento nutricional para niños de 1 a 10 años con dificultades alimentarias*.

Alimento para regímenes especiales de uso médico.

No es para uso parenteral. No usar en personas con galactosemia.

Disponible en las principales farmacias y supermercados del país.

Se recomienda su uso bajo supervisión médica.

*Kerzner, B. Pediatrics 2015; Vol 135(2):344 353



NUTRICIÓN COMPLETA
TRANQUILIDAD COMPLETA

Abbott

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Volumen 87, Nº 6 Noviembre-Diciembre 2016

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). Indexada en Medline/ PubMed desde 2014.

ISSN 0370 - 4106 (versión escrita), ISSN 0717 - 6228 (versión electrónica).

Representante legal: Luis Felipe González Fernández
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

Asistente Editorial:
Vania Huerta Freire

<input type="checkbox"/>	Valor Anual de suscripción nacional	:	\$	90.000
	Número único año 2015	:	\$	15.400
	Número único año 2014	:	\$	14.600
	Número único otros años	:	\$	11.000
<input type="checkbox"/>	Becados y profesionales de la salud	:	\$	53.000
<input type="checkbox"/>	International subscription rates			
	Air mail Americas	:	US\$	240
	Air mail other regions	:	US\$	297

Venta de publicidad:
Sociedad Chilena de Pediatría

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Director-Editor

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

Sub Director Coeditor

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

Editor Emérito

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

Comité Editorial

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

Guillermo Lay-Son Rodríguez
Magíster en Ciencias Médicas Centro de Genética y
Genómica Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Mauricio Farfán Urzúa
Profesor Asociado. Doctor en Ciencias Biomédicas.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Pablo Cruces Romero
Medicina Intensiva Pediátrica
Centro de Investigación en Medicina Veterinaria.
Universidad Andrés Bello.

Anibal Espinoza Gamboa
Médico Especialista en Radiología Pediátrica. Hospital
San Borja Arriarán/Universidad de Chile. Clínica
Alemana-Universidad del Desarrollo

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

Eduardo Hebel Weiss
Profesor Asociado, Departamento de Pediatría
y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina.
Universidad de la Frontera de Chile

Raúl Bustos Betanzo
Jefe UCI Pediátrica
Clínica Sanatorio Alemán Concepción

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

Comité Editorial Internacional

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

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

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

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

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

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

Asesores Editoriales de Sección

Artículos Originales

Arturo Borzutzky
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Daniel Springmuller
Pontificia Universidad Católica de Chile.

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

Jose Miguel Herrera
Universidad Andrés Bello. Clínica Indisa.

Pedro Zambrano
Clínica Universidad Los Andes - Clínica Dávila

Casos Clínicos

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

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

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

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

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

Imágenes

Florencia de Barbieri M.
Pontificia Universidad Católica.

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

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

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

Ximena Ortega
Clínica Las Condes, Universidad de Chile.

Asesor Editorial de Metodología

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

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA
SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA
Tel.: (56-2) 2 237 15 98 y (56-2) 2 237 97 57
Calle Alcalde Eduardo Castillo Velasco 1838, Ñuñoa, Santiago, Región Metropolitana, Chile.
<http://www.sochipe.cl>
La Revista Chilena de Pediatría (ISSN 0370-4106) está indexada en:
SCOPUS • SciELO y MEDLINE/PubMed



ELSEVIER

Edición:
Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Av. Josep Tarradellas, 20-30. 08029 Barcelona.
Tel.: 932 000 711. Fax: 932 091 136
rchp@elsevier.com
www.elsevier.es/rchp

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:
Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la Sociedad para todas las demás fotocopias. Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas.

A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la Sociedad para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito de la Sociedad.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Nota. Ni Elsevier, ni la Sociedad Chilena de Pediatría, ni la REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U., declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Sociedad Chilena de Pediatría

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

Directorio 2015-2016

Presidente

Luis Felipe González F.

Vicepresidente

Humberto Soriano B.

Secretaria General

Rossana Faúndez H.

Tesorero

Juan José Escobar R.

Secretaría de Actas y Reglamentos

Teresa Alarcón Orellana

Representante Secretaría de Educación Continua

Sofía Aros A.

Secretaría de Filiales

Eduardo Coopman M.

Jaime Tapia Zapatero

Secretaría de Ramas y Comités

Elma Suau C.

Secretaría de Socios

Claudia Paris D.

Hana Rumie C.

Secretaría de Relaciones Institucionales

Jaime Tapia Zapatero

Secretaría de Medios y RR.PP

Humberto Soriano Brücher

Francisco Moraga Mardones

Past President

Hernán Sepúlveda R.

Secretaría de Educación Continúa

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:

Ximena Vascope M.

Iquique:

Oscar González V.

Antofagasta:

Luis Kiger M.

El Loa:

Eduardo Coopman

Atacama:

Ricardo Espinoza M.

La Serena:

Marcela Astorga L.

Valparaíso:

Aida Maggi M.

Aconcagua:

Roberto Figueroa S.

Zona Sur:

O'Higgins-Colchagua:

Marcos González M.

Maule:

Ruth Muñoz Espinoza

Ñuble:

Marconi Fuentes V.

Concepción:

Junia Silva V.

Bío-Bío:

José Luis Gatica J.

Araucanía:

Paulina Venegas N.

Los Lagos:

Lidia González L.

Aysén:

Carmen Lucero L.

Punta Arenas:

Gustavo Pizarro T.

Presidentes de Ramas

Adolescencia

Lilianette Nagel B.

Anatomía Patológica

Elena Kakarieka W.

Atención Primaria

Inés Guerrero M.

Cardiología Infantil

Fernando Herrera L.

Endocrinología y Diabetes

Virginia Pérez F.

Gastroenterología

Paulina Canales R.

Genética

Rosa Pardo V.

Ginecología

María Rosa Olguí D.

Hematología-Oncología

Mirtha Cavieres A.

Infectología

Leonor Jofre M.

Immuno-reumatología pediátrica

Liliana Schlesinger F.

Nefrología

Pilar Hevia J.

Neonatología

Jorge Torres T.

Neurología

Claudia Amarales

Nutrición

Mario Vildoso

Oftalmología

Francisco Conte S.

Pediatría Ambulatoria

René Soto W.

Pediatría Hospitalaria

Gonzalo Menchaca O.

Cuidados Intensivo

Pablo Cruces

Salud Mental

Nereyda Concha C.

Presidentes de Comités

Becados

Inti Estella Barbagelata G.

Ética

Inés Araneda A.

Lactancia Materna

María Inés Brugal S.

Medicina del Deporte

Francisco Verdugo M.

Salud Ambiental Infantil

Lidya Tellerías C.

Medios y Salud Infantojuvenil

Valeria Rojas O.

NANEAS

Carolina Sanhueza S.

Parasitología

Isabel Noemi H.

SIDA

Elba Wu H.

Emergencias Pediátricas

Ida Concha M.

Pediatría Social

Carlos Becerra F.

Seguimiento RN alto riesgo

Mónica Morgues

PINDA

Myriam Campbell B.

Deglución

Teresa Alarcón O.



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



VOLUMEN 87, Nº 6 NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2016

EDITORIAL

- Deficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos críticos: ¿llegó el tiempo de dejar atrás los estudios observacionales?
James Dayre McNally 439

ACTUALIDAD

- Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten?
Elisa A. Aranda, Magdalena Araya 442

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Características clínicas y manejo de lactantes menores de 1 año con sospecha de alergia a proteína de leche de vaca
Germán Errázuriz, Yalda Lucero, Sergio Ceresa, Mónica Gonzalez, Maureen Rossel, Andrés Vives 449

- Consistencia interna y validez de criterio de la versión mexicana del *Child Behavior Checklist 1.5-5* (CBCL/1.5-5)
Lilia Albores-Gallo, Laura Hernández-Guzmán, Cecilia Hasfura-Buenaga, Enrique Navarro-Luna 455

- Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario del óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital, desde la perspectiva del sistema público de salud
Carlos Kilchemmann Fuentes, Carlos Vallejos Vallejos, Andrés Román Navarro 463

- Alergia al látex en un hospital pediátrico. Caracterización y factores de riesgo
Michael Bailey, Ximena Norambuena, Gigia Roizen, Jorge Rodríguez, Arnoldo Quezada 468

- La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes
Paula Troncoso, Andrea Villagrán, Macarena Vera, Alberto Estay, Marlene Ortiz, Carolina Serrano, Caroli Hernández, Paul R. Harris 474

- Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos
Raúl Bustos B., Iván Rodríguez-Nuñez, Rubén Peña Zavala, Gonzalo Soto Germani 480

SERIE CLÍNICA

- Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos
Ricardo Erazo, Jaime González, Consuelo Quintanilla, Claudia Devaud, Consuelo Gayoso, Ximena Toledo, Erna Rauch, Claudia Rizzo, Carolina Alvarez, Marne Salazar, Daniela Salvo, Josep Dalmau, Orietta Carmona 487

CASOS CLÍNICOS

- Síndrome H: primer caso pediátrico reportado en América Latina**
Hugo Hernán Abarca Barriga, Milana Trubnykova, Victoria Polar Córdoba, Katherine Joyce Ramos Díaz, Nérida Aviles Alfaro 494
- Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico**
María Beatriz Millet, Patricia Mena N., Héctor I. Pérez, Tatiana Espinoza 500
- Carcinoma papilar de tiroides en un niño con hipotiroidismo congénito dishormonogénico. Reporte de un caso**
María José Orellana, Angelo Fulle, Diego Carrillo, Lucía Escobar, Alicia Ebensperger, Raúl Martínez, Hana Rumié Carmi 504

CARTAS AL EDITOR

- Cráneo en trébol y fisura facial bilateral: cuidados adicionales**
Marcos Roberto Tovani-Palone 510
- Comentario de los autores a la Carta al Editor: «Cráneo en trébol y fisura facial bilateral: cuidados adicionales»**
Denisse Alvarez-Manassero, Gioconda Manassero-Morales 511
- Sobre los criterios de inclusión y exclusión. Más allá de la publicación**
Ramiro Manzano Nunez, Herney Andrés García Perdomo 511
- Respuesta a la Carta al Editor: Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular**
Natalia Conca 512
- La edad adecuada para el estudio de la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori***
Rinaldo Pellicano 513
- Respuesta a la carta del Dr. Rinaldo Pellicano con relación al artículo “La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes”**
Paula Troncoso Trujillo, Paul R. Harris 514

ÍNDICE DE AUTORES 515

ÍNDICE DE REVISORES

Agradecimiento revisores 2016 518

ÍNDICE DE MATERIAS 519



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



VOLUME 87, ISSUE 6 NOVEMBER - DECEMBER 2016

EDITORIAL

- Vitamin D deficiency in pediatric critical illness: Time to move on from observational studies?
James Dayre McNally 439

CLINICAL OVERVIEW

- Treating coeliac disease. How do we measure adherence to the gluten-free diet?
Elisa A. Aranda, Magdalena Araya 442

RESEARCH REPORTS

- Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein
Germán Errázuriz, Yalda Lucero, Sergio Ceresa, Mónica Gonzalez, Maureen Rossel, Andrés Vives 449
- Internal consistency and criterion validity and reliability of the Mexican Version of the Child Behavior Checklist 1.5-5 (CBCL/1.5-5)
Lilia Albores-Gallo, Laura Hernández-Guzmán, Cecilia Hasfura-Buenaga, Enrique Navarro-Luna 455
- Cost effectiveness and budget impact analysis of inhaled nitric oxide in a neonatal unit from the perspective of the public health system
Carlos Kilchemmann Fuentes, Carlos Vallejos Vallejos, Andrés Román Navarro 463
- Latex allergy in a paediatric hospital. Characteristics and risk factors
Michael Bailey, Ximena Norambuena, Gigia Roizen, Jorge Rodríguez, Arnoldo Quezada 468
- Maternal infection due to *Helicobacter pylori* does not increase the risk of the infection in the first trimester of the life of their infants
Paula Troncoso, Andrea Villagrán, Macarena Vera, Alberto Estay, Marlene Ortiz, Carolina Serrano, Caroli Hernández, Paul R. Harris 474
- Vitamin D deficiency in children admitted to the paediatric intensive care unit
Raúl Bustos B., Iván Rodríguez-Nuñez, Rubén Peña Zavala, Gonzalo Soto Germani 480

CLINICAL SERIES

- Subacute anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. A serie of 13 paediatric cases
Ricardo Erazo, Jaime González, Consuelo Quintanilla, Claudia Devaud, Consuelo Gayoso, Ximena Toledo, Erna Rauch, Claudia Riffo, Carolina Alvarez, Marne Salazar, Daniela Salvo, Josep Dalmau, Orietta Carmona 487

CLINICAL CASES

- H syndrome: First reported paediatric case in Latin America**
Hugo Hernán Abarca Barriga, Milana Trubnykova, Victoria Polar Córdoba, Katherine Joyce Ramos Díaz, Néida Aviles Alfaro 494
- Deficiency of surfactant protein: Case report**
María Beatriz Millet, Patricia Mena N., Héctor I. Pérez, Tatiana Espinoza 500
- Papillary thyroid carcinoma in a child with congenital dysmorphogenetic hypothyroidism. Case report**
María José Orellana, Angelo Fulle, Diego Carrillo, Lucía Escobar, Alicia Ebensperger, Raúl Martínez, Hana Rumié Carmi 504

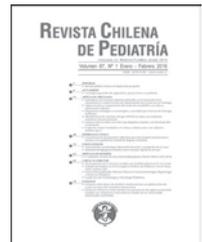
LETTERS TO THE EDITOR

- Cloverleaf skull and bilateral facial clefts: Additional care**
Marcos Roberto Tovani-Palone 510
- Comments by the authors to the Letter to the Editor: «Cloverleaf skull and bilateral facial clefts: Additional care»**
Denisse Alvarez-Manassero, Gioconda Manassero-Morales 511
- Inclusion and exclusion criteria. Beyond the publication**
Ramiro Manzano Nunez, Herney Andrés García Perdomo 511
- Reply to Letter to the Editor: Aetiological diagnosis in meningitis and encephalitis using molecular biology techniques**
Natalia Conca 512
- The appropriate age to study the incidence of *Helicobacter pylori* infection**
Rinaldo Pellicano 513
- Answer to Dr. Rinaldo Pellicano's letter about the article "Maternal infection due to *Helicobacter pylori* does not increase the risk of the infection in the first trimester of the life of their infants"**
Paula Troncoso Trujillo, Paul R. Harris 514

AUTHOR'S INDEX 515**REVIEWER'S INDEX**

- Acknowledgment to reviewers 2016** 518

MATERIAS INDEX 519



EDITORIAL

Vitamin D deficiency in pediatric critical illness: Time to move on from observational studies?



Deficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos críticos: ¿llegó el tiempo de dejar atrás los estudios observacionales?

James Dayre McNally^{a,b}

^a Division of Critical Care, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

^b Research Institute, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada



Critical illness occurs in millions of children worldwide each year. Novel means of decreasing mortality, speeding rehabilitation, and reducing long term morbidity would be

of great value to the children, their families, and the health care system. Unfortunately, many proposed interventions have limited potential for widespread impact as they target uncommon problems or can be utilized in only a minority of Intensive Care Units (ICUs) due to cost or complexity. In this issue of Revista Chilena de Pediatría, Bustos and colleagues provide data on a new area of research with significant potential to positively impact Pediatric Intensive Care Unit (PICU) outcomes on a global scale.¹ Their study evaluated vitamin D status among critically ill children in Chile, identifying vitamin D deficiency to not only be common but associated with greater illness severity and worse outcome. As eluded to in their discussion, optimization of vitamin D status could represent an ideal means of improving pediatric critical care outcomes both locally and worldwide as supplementation is generally considered safe, simple and inexpensive.

It has been close to 100 years since vitamin D was first identified and deficient body stores convincingly linked to significant bone disease. Moreover, it has been 4 decades since vitamin D was linked to pathology beyond calcium and bone. Since, an impressive number of observational studies and clinical trials have been performed evaluating the role of vitamin D in the health of non-classical organ systems and natural history of related disease processes.

E-mail address: dmcnally@cheo.on.ca

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.09.001>

0370-4106/© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Given established pleiotropy involving organs central to the development and recovery from critical illness it is somewhat surprising that the ICU community only recently "discovered" vitamin D. Consider, for example, that the first ICU observational study suggesting a role for vitamin D was only published in 2009.² Since this initial hypothesis generating work the adult research community has wasted little time performing and publishing dozens of observational studies from ICU's around the world. With measurements on tens of thousands of adult subjects, there is now overwhelming evidence that vitamin D deficiency is not only common but associated with worse clinical outcomes, including mortality. Although concerning, these findings have been received as an opportunity and the adult critical care community has proceeded to clinical trials.

But what about the PICU? Optimization of vitamin D status could be just as, if not more, important for the developing child struck by critical illness. Although adult research is relevant, it is important that the pediatric critical care community separately evaluate the importance of vitamin D deficiency and how best to approach supplementation. Ideally, pediatric critical care research on vitamin D would proceed in parallel with adult studies. Regrettably this has not been the case. In contrast to the adult research, the first PICU studies were not published until 2012,^{3,4} with vitamin D measurements available from relatively fewer countries and on thousands instead of tens of thousands of patients. Consequently, observational studies like the one performed by Bustos and colleagues continue to make important contributions to the field. For example, their results serve to not only verify findings from previous observational reports, but as the first study from South America, help confirm vitamin D deficiency as a problem on all inhabited continents. In addition, Bustos and colleagues have also contributed important information to the debate about whether vitamin D status is relevant to clinical outcome. In addition to reporting that vitamin D deficiency is associated with greater organ dysfunction, Bustos and colleagues have the distinction of being the first pediatric study to report a statistically significant increase in mortality. Although the mortality findings are consistent with adult research, it is important to emphasize that not all PICU studies have identified relationships between vitamin D and clinical course.⁵ The conflicting results may be a consequence of small study sizes and poor power, and a systematic review and meta-analysis has been initiated with goal of pooling data to more precisely define the relationship. Nonetheless, given the well-known issue with confounding in observational studies, clinical trials will be required to definitively determine whether there are benefits to optimizing vitamin D status during critical illness.

The potential value of vitamin D supplementation and need for clinical trials have been recognized by the adult ICU community, as evidenced by the expeditious completion of 8 pilot RCTs and a moderate sized phase III.⁶ Again, what about the PICU? To date, outside of a small study focused on severe burns, there are no published clinical trials evaluating high dose vitamin D supplementation in the PICU setting.⁷ The reason most likely relates to both the delay in publication of PICU observational studies and uncertainty about how best to supplement vitamin D in the critically ill child. Although amplified in pediatrics, this uncertainty is evident in the adult research community as well. A review

of ICU trials performed to date demonstrated significant heterogeneity in the selection of metabolites, dose, and route of administration.⁶ Fortunately, the way forward is becoming clear and the PICU research community benefits from these trials. Of the supplementation approaches studied the enteral loading therapy appears the most promising as it not only rapidly and safely normalizes vitamin D status but appeared to improve clinical outcome. In the only phase III RCT to date (VITdAL-ICU), Amrein and colleagues reported that a 540,000 IU enteral cholecalciferol load appeared to decrease mortality and improve long-term functional outcome in vitamin D deficiency critically ill adults.⁸ Further in their pilot RCT, Han and colleagues reported that enteral cholecalciferol loading reduced PICU length of stay significantly when compared to the placebo group.⁹ Over the past two years, significant progress has been made toward the identification of an appropriate dosing regimen for pediatrics studies. A systematic review and meta-regression of pediatric high dose vitamin D trials demonstrated weight based enteral loading of cholecalciferol at 10,000 IU/kg (maximum 400,000 IU) to be the most appropriate regimen for rapid and safe normalization of vitamin D status.¹⁰ A pilot dose evaluation clinical trial was initiated in 2016 (VITdAL-PICU, clinicaltrials.gov) and recruitment should be complete by the end of 2017.

So what steps remain and when will answers be available for critically ill patients and their health care providers? Not surprisingly, definitive results should come sooner in the adult setting. The same research group that performed the VITdAL-ICU trial has developed a protocol for a large multicenter international phase III adult trial that will focus on confirming that vitamin D supplementation reduces mortality in critically ill patients with severe vitamin D deficiency. In contrast, it is unclear when a large phase III trial will be performed and completed in the PICU setting. In addition to determining the correct loading regimen, the field needs to decide on the outcome measure for the trial. The PICU research community could be tempted to focus on survival, given the positive findings in some observational studies including the one by Bustos and colleagues.¹ Although it is often considered the most important outcome following critical illness, it may not be the best outcome for PICU clinical trials for multiple reasons. First, PICU mortality is often significantly below adult rates, and a focus on survival will lead to large sample size, raising study costs and reducing feasibility. Further, focusing on survival means that any benefits related to other patient oriented outcomes (e.g. health related quality of life) would not be accounted for. This concern is more than theoretical as the adult VITdAL-ICU study suggested that vitamin D deficient patients receiving rapid normalization had improvements in a number of long-term outcomes including risk of respiratory tract infections, falls, and measures of physical functioning.⁸

Increasingly, vitamin D deficiency is being recognized as a problem in the PICU. Critically ill patients, their families and health care providers want an answer to the question about whether to test for and rapidly normalize vitamin D status. Thanks to a dedicated ICU community, like Bustos and colleagues, the answer will come. The question is whether it will come as fast as it could? As a safe, simple and cheap intervention with potential to benefit both critically ill adults and children in ICU's around

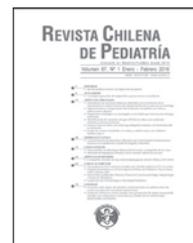
the world, this question should become a priority. Time will tell whether it is treated as such.

Conflicts of interest

The author has no conflicts of interest to declare.

References

1. Bustos B, Rodriguez-Nunez I, Peña Zavala R, Soto Germani G. Vitamin D deficiency in children admitted to the paediatric intensive care unit. *Rev Chil Pediatr.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.008>.
2. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1912–4.
3. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics.* 2012;130:429–36.
4. Madden K, Feldman HA, Smith EM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics.* 2012;130:421–8.
5. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012;38:2055–62.
6. McNally JD, Amrein K. Vitamin D deficiency in pediatric critical care. *J Pediatric Intensive Care.* 2016.
7. Nama N, Menon K, Iliriani K, et al. A systematic review of pediatric clinical trials of high dose vitamin D. *Peer J.* 2016;4:e1701.
8. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1520–30.
9. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016;4:59–65.
10. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, et al. Rapid normalization of Vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135:e152–66.



ACTUALIDAD

Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten?☆



Elisa A. Aranda^a y Magdalena Araya^{b,*}

^a Programa de Subespecialidad en Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 30 de octubre de 2015; aceptado el 18 de enero de 2016

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Dieta libre de gluten;
Adherencia;
Seguimiento;
Gluten

Resumen La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico inmune mediado por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables, auto anticuerpos anti-endomisio, anti-transglutaminasa (tTG) y/o anti-péptidos de gliadina deamidados (PGD) en sangre, más daño variable de la mucosa intestinal. En Chile el 0,76% de los mayores de 15 años tiene IgA-tTG positiva y la prevalencia de EC se estima en ~0,6%. En familiares de primer grado de celíacos se ha identificado ~17% de casos tTG positivos. Hasta hoy el único tratamiento es la dieta libre de gluten (DLG), que para ser efectiva debe ser estricta, permanente y durante toda la vida. La DLG no contiene cero gluten, sino que lo disminuye hasta un «punto de corte», que en Chile es 3 ppm (o mg/kg de producto). La mortalidad de la EC es mayor que la de la población general, y la falta de adherencia al tratamiento se asocia a complicaciones (procesos autoinmunes y cáncer principalmente). La DLG es difícil de mantener estrictamente, y las transgresiones son por lejos la principal causa de falta de respuesta al tratamiento. El seguimiento también es difícil, porque no existen marcadores objetivables que midan la adherencia. En la práctica clínica se utiliza la medición de auto anticuerpos anti-endomisio, tTG y/o PGD; más recientemente se están evaluando las entrevistas por una nutricionista especializada, cuestionarios validados y la medición de péptidos 33-mer en heces como alternativas o complementos de la evaluación de adherencia. En este artículo se revisan las herramientas de seguimiento actualmente utilizadas, poniendo énfasis en aquellas disponibles en Chile.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Coeliac disease;
Gluten-free-diet;
Adherence;

Treating coeliac disease. How do we measure adherence to the gluten-free diet?

Abstract Coeliac disease (CD) is a systemic autoimmune disorder triggered by gluten consumption in genetically susceptible individuals. It exhibits several clinical features, such as

☆ Esta actualidad forma parte de un ciclo de 5 actualidades consecutivas sobre el tema de Epigenética, a ser publicados en los números de 1 a 5 Vol. 87 de Revista Chilena de Pediatría 2016.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maraya@inta.uchile.cl (M. Araya).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.01.007>

0370-4106/© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Follow-up; Gluten

blood auto-antibodies (anti-endomysial antibodies EMA, anti-transglutaminase antibodies tTG, anti-deamidated gliadin peptides PGD), plus variable degrees of damage in the small intestinal mucosa. In Chile, tTG is positive in 0.76% in individuals >15 years, with the prevalence of CD being estimated at 0.6%. Approximately 17% of first-degree relatives of coeliac patients have been reported tTG positive. To date, the gluten free diet (GFD) is the only known treatment for CD. To be effective, this must be lifelong, permanent, and strict. Gluten content in the GFD is not zero, but is limited to a cut-off of 3 ppm (or mg/kg of product) in Chile. Mortality higher than that of the general population has been reported among coeliac patients, and poor adherence to GFD is associated with complications (mainly autoimmune processes and cancer). GFD is difficult to maintain strictly and poor adherence is by far the main cause of lack of response to treatment. Follow-up of adherence is also difficult because there are no objective measurements to assess it. In clinical practice determination of serum EMA, tTG and PGD is routinely used for these purposes, although more recently, the interview by an expert dietitian, validated questionnaires and measurement of faecal 33-mer peptide are being assessed as alternatives or complements to measure adherence to GFD. A review is presented with the current concepts on the available tools to follow up patients on GFD, emphasising those available in Chile.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico inmune mediado por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas en individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una combinación muy variable de manifestaciones clínicas, la presencia de anticuerpos específicos en sangre, principalmente anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasa (tTG) y anti-péptidos de gliadina deamidados (PGD), y daño también variable de la mucosa intestinal¹. La disponibilidad de pruebas serológicas de alta precisión, sumadas a las biopsias de intestino delgado que confirman el diagnóstico, llevó a un aumento de la frecuencia global de los diagnósticos hechos, de cifras de 1:1.500 a 1:3.000 descritas hace algunas décadas, a 0,5% a 1% de la población². En Chile el 0,76% de la población tiene IgA-tTG positivo («población susceptible»), y la prevalencia de la enfermedad propiamente dicha se estima actualmente en ~0,6%³. Entre familiares de primer grado de celíacos se ha identificado un ~17% de casos tTG positivo⁴.

La EC tiene tratamiento altamente efectivo, la dieta libre de gluten (DLG)⁵, que lleva a la resolución de la sintomatología y de las alteraciones histológicas propias de la enfermedad en la gran mayoría de los casos^{5,6}. Para ser efectiva la DLG debe ser estricta, permanente y mantenida durante toda la vida. Esta dieta excluye el consumo del gluten del trigo, centeno y cebada y algunos híbridos de estos cereales (kamut y el triticale)⁷. Sin embargo, «libre de gluten» no significa que el gluten se elimina en el 100% de la dieta, sino que debe estar en cantidades por debajo de lo que se conoce como «punto de corte», que en Chile actualmente es 3 ppm (o 3 mg/kg de producto). La falta de tratamiento se asocia a complicaciones como desarrollo de procesos autoinmunes y cáncer. También se ha reportado que los celíacos tienen mayor tasa de mortalidad que la esperada. El incumplimiento de la DLG es la principal y gran causa de la falta de respuesta al tratamiento^{7,8}, por lo que es crucial para el tratamiento hacer seguimiento de la

DLG. Esto es difícil porque no existen marcadores objetivos que la midan. Durante la última década ha aumentado la frecuencia de 2 cuadros cercanos, pero hasta ahora considerados distintos a la EC, la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo⁹, los que junto al síndrome de intestino irritable, efectos de *Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols* y otras intolerancias alimentarias han hecho más complejo, tanto el diagnóstico diferencial como el seguimiento de los pacientes, ya que los requerimientos de adherencia a la DLG varían según cada cuadro. Esto también ha hecho más notorio el dilema de cómo medir adherencia, poniendo en evidencia la gran frecuencia de aplicación de criterios errados. Por esto es que hemos considerado de interés revisar las herramientas de seguimiento disponibles para evaluar la adherencia a la DLG, enfocada a la EC, analizando el contexto en que se usan y poniendo especial énfasis en aquellos métodos que están disponibles en nuestro país.

Serología

Desde la década de los 80 está disponible la medición de los anticuerpos séricos tTG y EMA (tabla 1)^{10,11}. Aunque los resultados pueden diferir dependiendo del laboratorio, en general su sensibilidad y especificidad es alta, mayor al 90% (tabla 2). Más recientemente, los anticuerpos PGD han demostrado tener también alta sensibilidad y especificidad, pero aún existen resultados controversiales^{12,13}. En nuestro país, en la actividad clínica habitual la adherencia a la DLG se mide mediante tTG, con menor frecuencia EMA, y en general PGD no están libremente disponibles a la población.

Anticuerpos anti transglutaminasa 2

Este examen se basa en que los pacientes celíacos desarrollan anticuerpos contra la transglutaminasa tisular presente en la mucosa intestinal, detectables mediante una técnica de ELISA (tabla 1)¹. Son altamente sensibles y específicos,

Tabla 1 Características de los anticuerpos antiendomiso, anti-transglutaminasa y anti-péptidos de gliadina deamidada utilizados para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca

Examen	Tipo de análisis	Reactivo/antígeno	Fortaleza	Debilidad	Observaciones
EMA	Inmunofluorescencia indirecta	Esófago de mono, cordón umbilical	Alta precisión, alta especificidad	Menor disponibilidad de reactivos Puntos de corte variables Requiere personal entrenado	Puede producir resultados semicuantitativos si se usa titulación Su precisión disminuiría con la DLG
tTG	ELISA	Hígado de cuy, tTG humana, tTG humana recombinante	Alta precisión, alta sensibilidad IgG-tTG disponible Resultados cuantitativos	Los ensayos no están estandarizados	Constituye el método de elección actual para buscar EC Se requiere establecer puntos de corte si se pretende no hacer biopsia Su precisión disminuiría con la DLG
PGD	ELISA	Péptidos sintéticos	Útil en el menor de 2 años Podría detectarse antes que tTG Usada junto con IgA-tTG podría aumentar la precisión Resultados cuantitativos	La precisión podría ser menor que la de tTG y EMA, excepto en menores de 2 años y en los pacientes que requieren IgG-PGD	Tiene mejor precisión que los AGA (nativos) históricos Su precisión disminuiría con la DLG

EC: enfermedad celíaca; EMA: anticuerpos antiendomiso; PGD: anticuerpos anti-péptidos deamidados de gliadina; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa; AGA: anticuerpos anti gliadina; DGL: dieta libre de gluten.

Tabla 2 Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos EMA, tTG y PGD

Anticuerpo	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)	Observaciones
IgA-EMA	> 90% (78-100)	> 98% (90-100)	Usado para confirmar a los pacientes IgA-tTG positivos
IgA-tTG	> 95% (67-100)	> 95% (92-100)	El más usado para iniciar la búsqueda de enfermedad celíaca
IgG-tTG	> 70% (55-100)	> 90% (80-100)	Útil en pacientes con deficiencia de IgA
IgA-PGD	> 90% (81-98)	> 90% (86-99)	Útil en niños
IgG-PGD	> 90% (80-99)	> 90% (90-100)	Útil en niños y pacientes con deficiencia de IgA

EMA: anticuerpos antiendomiso; IgA: inmunoglobulina A; PGD: anticuerpos antipéptidos deamidados de gliadina; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa.

y en la actualidad se usan para iniciar la búsqueda de la EC (tabla 2)^{1,10}. Los resultados de tTG deben ser informados como valores numéricos, junto con la especificación de la clase de inmunoglobulina (Ig) medida, el fabricante, el valor de corte definido para el kit específico y los niveles considerados altos, limítrofes y bajos^{1,10}. Los informes que expresan los resultados como «mayor de» impiden evaluar la evolución de pacientes que al diagnóstico tienen valores muy altos, por ejemplo sobre 160 U, y que pueden demorar meses o años en lograr valores por debajo del punto de corte. Para

la interpretación de los resultados se debe tener en cuenta el nivel de IgA sérica, la edad del paciente, el patrón de consumo de gluten y la ingesta de fármacos inmunosupresores. Si la exposición al gluten fue por un corto período, o si el paciente ya había retirado el gluten de la dieta por un período de tiempo mayor de 2 semanas antes de realizar la determinación, el resultado negativo no es fiable¹, y el paciente debe someterse a un período de consumo de gluten previo a la realización de la tTG. Los kits recientemente desarrollados usan anticuerpos dirigidos a nuevos

epítopes, distintos a los originalmente usados, buscando ser más sensibles que las versiones iniciales.

Habitualmente los valores de tTG están elevados en el momento del diagnóstico y luego bajan hasta quedar por debajo del punto de corte en el plazo de 6 a 24 meses de DLG¹, en la gran mayoría de los pacientes, aunque entre los pacientes adultos hay mayor porcentaje de casos en que tTG permanece alto⁵. Se utilizan primero para hacer el rastreo (*screening*) previo a la biopsia y luego para el seguimiento del paciente y su dieta. Actualmente, y a menos que se especifique lo contrario, los laboratorios clínicos miden las versiones IgA-tTG. Esto explica la necesidad de, además, medir inicialmente la IgA total sérica para evitar falsos negativos. En sujetos con deficiencia de IgA sérica se debe repetir el examen determinando la versión IgG-tTG^{1,5,14}. Varios estudios sugieren que altas concentraciones de tTG en el suero pueden predecir atrofia vellositaria mejor que valores bajos o límite^{1,10,15}. Estos estudios sugieren que niveles altos de tTG pueden ser definidos como aquellos que exceden 10 veces el límite que define la normalidad para ese laboratorio.

Anticuerpos antiendomiso (EMA)

La base para esta medición es que los celíacos expuestos a gliadina producen anticuerpos contra el endomiso de las fibras musculares. Estas se pueden detectar en las capas musculares de esófago de mono, donde genera un patrón de tinción específico de las fibras que circundan los paquetes de células de músculo liso, visualizables por inmunofluorescencia indirecta (tabla 1)^{10,16}. En general, la determinación es cualitativa (presencia/ausencia) y mide versiones IgA-EMA. Los resultados deben incluir la especificación de la clase de Ig utilizada, la dilución de corte, interpretación (positivo o negativo), dilución más alta usada para definir positividad y el tejido sustrato cuando no se usa esófago de mono. La prueba se evalúa por medio de un microscopio de inmunofluorescencia indirecta, y por lo tanto depende del observador. Esto se considera su principal limitación, pero aun así la sensibilidad descrita para IgA-EMA es entre el 86-90% y la especificidad del 97% o más (tabla 2). Cuando se realizan EMA y tTG2 concomitantemente, la sensibilidad y especificidad conjuntas son cercanas al 100%^{1,10}. Se ha descrito que en pacientes con aplanamiento vellositario total la sensibilidad de EMA es mayor que en aquellos con atrofia parcial¹⁶. Cuando se usa la medición de este u otro anticuerpo para seguir al paciente en tratamiento, se debe tomar el cuidado de medir el anticuerpo inicialmente positivo y usando los mismos métodos de laboratorio que se utilizaron anteriormente.

Anticuerpos antipéptidos deamidados de gliadina

Estos anticuerpos son los últimos que se han desarrollado^{13,17}, y la experiencia con ellos es aún insuficiente. Después de pasar el epitelio, la deamidación selectiva de la gliadina por medio de la transglutaminasa tisular lleva a la sustitución de glutamina por ácido glutámico¹⁸, lo que cambia la carga eléctrica de la molécula y aumenta la afinidad del complejo por los bolsillos HLA de las células presentadoras de antígenos¹⁹. El examen

está construido para medir la presencia del complejo formado por los péptidos deamidados y la transglutaminasa, mediante técnica de ELISA (tabla 1). Al igual que con tTG, el resultado del examen debe comunicarse como valor numérico, especificando la clase de Ig usada, el fabricante, el valor de corte definido por ese kit específico. No es suficiente expresarlo en positivo/negativo¹. La sensibilidad y especificidad de PGD es alta (tabla 2), pero todavía no está claro cómo se compara con los tTG; algunos autores proponen usarlos principalmente en niños menores de 2 años de edad, mientras que otros postulan que serían de precisión diagnóstica comparable o ligeramente inferior a IgA-tTG¹⁸; sin embargo, estudios recientes sugieren que las tTG podrían ser significativamente más sensibles y específicas¹³. Existe también alguna evidencia que sugiere que PGD sería útil para hacer seguimiento. Monzani et al.²⁰ encontraron en niños que tanto IgA-PGD como la medición concomitante de IgA/IgG-PGD tuvieron una sensibilidad más alta que la IgA-tTG para detectar el cumplimiento estricto de DLG, aunque la especificidad de IgA-PGD fue significativamente más baja que IgA-tTG²⁰. Al igual que con tTG, la medición de IgG-PGD permite la identificación de los casos con déficit de IgA, con mayor sensibilidad en niños pequeños²¹. Se requieren más estudios para establecer hasta qué punto la medición de anticuerpos sanguíneos es eficiente para medir adherencia a largo plazo.

Inmunoglobulina A total

La deficiencia selectiva de IgA es más frecuente entre los pacientes celíacos que en población general¹. Dado que la medición habitual de tTG y PGD es en sus versiones IgA-, es fundamental que en el momento de la pesquisa inicial se mida la IgA total sérica. En aquellos pacientes identificados deficientes en IgA se debe medir IgG-tTG e IgG-PGD^{1,18}. Se ha reportado que hay enfermedades en las que puede detectarse IgA-tTG positiva en ausencia de EC, como la giardiasis^{22,23}, pero estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores. Los falsos positivos también se han descrito, por ejemplo en pacientes con gammapatía monoclonal IgA, enfermedad hepática crónica, linfoma y enfermedad reumatológica¹⁸.

Biopsia intestinal

Constituye el elemento clave para el diagnóstico, y en ocasiones también es necesaria para el seguimiento. La biopsia intestinal debe incluir muestras de las distintas partes del duodeno (al menos 4) y de bulbo (al menos una). Las alteraciones características de EC incluyen que el epitelio se hace cúbico pseudo estratificado y con el ribete estriado poco visible o ausente, hay aumento del número de linfocitos interepiteliales (> 25/100 enterocitos), elongación de las criptas y aplanamiento de las vellosidades con disminución de relación altura V:C, índice mitótico aumentado, e infiltración de la lámina propia (principalmente por células plasmáticas y linfocitos). Estas modificaciones han sido clasificadas por Marsh en una graduación de 1 a 3²⁴; actualmente el criterio vigente es que para hacer diagnóstico es necesario que el daño histológico sea grado Marsh 2 o más, y que los grados 0 y 1 no son diagnósticos de EC^{1,5}. Algunos autores, sin embargo,

plantean que la infiltración epitelial por leucocitos podría representar un estado inicial de EC. Será necesario esperar nuevas evidencias que permitan confirmar o descartar esta posibilidad. En las situaciones límites es importante tomar en cuenta el resto de los datos disponibles, tanto clínicos como serológicos para decidir el diagnóstico.

El grado de los cambios histológicos de enteropatía celíaca es variable al diagnóstico, habitualmente es intenso, y en algunos casos puede ser detectable solo en el bulbo duodenal. El informe histológico debe incluir la descripción de la orientación, presencia o no de elongación de las criptas, relación altura de V:C, número de linfocitos interepiteliales por cada 100 enterocitos y la clasificación de los cambios observados según Marsh-Oberhuber. Aunque típicos de EC, estos cambios no son patognomónicos de ella, y tanto al diagnóstico como durante el seguimiento se pueden encontrar también en otras entidades, como hipersensibilidad a proteína de leche de vaca o soja, diarrea intratable de la infancia, infestación masiva por *Giardia lamblia*, inmunodeficiencias, esprúe tropical o sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Aunque la clasificación de Marsh-Oberhuber es ampliamente utilizada, actualmente hay autores que cuestionan esta clasificación y se están proponiendo nuevas ideas de cómo evaluar las alteraciones histológicas^{25,26}.

Hoy en día se acepta que un paciente ya diagnosticado y en DLG no es necesario que se someta a una nueva biopsia para reevaluación histológica. El curso habitual después del diagnóstico es que disminuyen los síntomas, los anticuerpos bajan hasta quedar por debajo del punto de corte y la histología mejora, ya sea total o parcialmente. La caída de los anticuerpos puede tomar de pocos meses a un año o algo más. Cuando la respuesta a la DLG es pobre la causa más común de ello es el incumplimiento a la dieta, ya sea por exposición voluntaria o inadvertida a alimentos que contienen gluten «oculto», o porque están contaminados con gluten⁹. Si se descarta la mala adherencia a la dieta se debe evaluar la posibilidad de una EC refractaria, en la cual la evaluación histológica toma nuevamente importancia. Durante el primer año de seguimiento importa más la tendencia serológica a la baja que los valores absolutos; por otro lado, considerando las variaciones de un laboratorio a otro, es aconsejable que las mediciones se realicen en un mismo lugar.

Entrevista y cuestionario de adherencia a la dieta

Luego del diagnóstico el paciente y su familia deben recibir asesoría dietética profesional para aprender qué es y cómo se logra una dieta sin gluten, hecha por un nutricionista entrenado y experto en EC. Los anticuerpos tTG, EMA y PGD no son infalibles, y la evidencia indica que pueden demorarse en bajar; Nasr encontró que el 65% de los pacientes en DLG mejoraba a los 2 años, el 85,3% a los 5 años y el 89,9% luego de 5 años de seguimiento²⁷. Dado que solo excepcionalmente se utilizan las biopsias intestinales para controlar la evolución de la enfermedad, y no hay otras herramientas capaces de medir objetivamente la adherencia a la dieta, hoy se plantea internacionalmente la posibilidad de desarrollar otros métodos capaces de medir adherencia a la DLG; en muchos países el seguimiento es

responsabilidad de nutricionistas pertenecientes al equipo de salud a cargo del paciente y tienen amplia experiencia. Publicaciones recientes comparan el rendimiento de la entrevista con el médico, el nutricionista, la serología y la biopsia de duodeno, revelando la importancia de la evaluación de la dieta por un profesional experto; autores como Hall y otros postulan que «[...] la evaluación por experto, basada generalmente en una entrevista o diario de alimentación, se considera el método más objetivo y no invasivo para medir adherencia»²⁸⁻³¹. Estas propuestas tienen la desventaja de no estar aún estandarizadas, lo que limita la precisión, reproducibilidad y comparabilidad; por otro lado, la disponibilidad de los profesionales capaces de evaluar la adherencia de manera competente es escasa.

Leffler et al. desarrollaron un cuestionario con estos propósitos, utilizando técnicas psicométricas estándar³⁰. En estudios recientes este instrumento fue comparado con métodos que incluían la evaluación dietética y títulos de IgA-tTG; fue sensible y específico para medir adherencia a DLG, mostrando una buena correlación con mediciones de tTG-IgA y con la entrevista por experto. Los componentes del cuestionario son potencialmente válidos para cualquier población, ya que se basan en preguntas generales de síntomas, autoeficacia y hábitos de evasión del gluten. Sin embargo, los mismos autores señalan que es necesario confirmar que sea aplicable a otras poblaciones, con otras culturas e idiomas. Por otro lado, si se confirma que la puntuación de este cuestionario se correlaciona con el grado de daño intestinal, podría ser utilizado como marcador biológico para evaluar la actividad de la enfermedad.

Medición de péptido 33-mer

Se denomina gluten a las proteínas de almacenamiento del trigo, centeno, cebada. En individuos sanos alrededor del 98% de las proteínas de la dieta son digeridas por proteasas gastrointestinales hasta aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos; sin embargo, las proteínas del gluten no son digeridas eficientemente por el sistema digestivo humano, y algunos péptidos, producto de digestión incompleta, permanecen en la luz digestiva. La α -gliadina 33-mer es uno de estos péptidos, altamente afín a células T. Se le considera uno de los principales responsables de la cadena de reacciones que lleva a desarrollar la enfermedad en los pacientes genéticamente susceptibles¹⁹. Recientemente, y buscando detectar péptidos tóxicos en muestras de alimentos, se desarrollaron 2 anticuerpos monoclonales (MoAbs), G12 y A1^{32,33}; luego se desarrolló una técnica de ELISA sándwich altamente sensible utilizando estos 2 MoAbs, capaz de reconocer el péptido 33-mer originado a partir de gliadinas, hordeínas y secalinas. El límite de detección fue de 0,6 ng/gliadina/ml, lo que corresponde a 0,6 ppm de gliadina o 1/3 de la concentración obtenida por otros métodos descritos hasta la fecha. Utilizando hidrólisis en un modelo de digestión *in vitro* los inmunoensayos basados en el MoAb G12 33-mer permitieron establecer que sobre el 30% de péptidos de gliadina reactivos se mantienen intactos después de la digestión enzimática fisiológica. En función de estos resultados se planteó que la detección de gluten digerido en las heces mediante estos anticuerpos sería útil en la vigilancia de DLG y ayudaría a definir los casos de EC refractaria.

El mismo grupo de investigadores, en un estudio de sujetos celíacos³⁴, pacientes con otras enfermedades digestivas y controles sanos encontraron que la medición de 33-mer fecal fue capaz de detectar gluten en sujetos sanos (controles) después de consumir dieta habitual con gluten, dieta libre de gluten y dieta con gluten agregado en cantidades conocidas (100 mg gluten/día). En los pacientes celíacos recién diagnosticados y puestos en DLG se detectaron cambios en los valores medidos antes y después del inicio de la DLG, y también se pudieron detectar diferencias cuando —estando en DLG— se les desafió con pequeñas cantidades conocidas de gluten oral³⁴.

A menudo los pacientes celíacos consideran que el consumo de hasta 50 mg gluten/día no sería dañino para ellos³⁵. En el estudio realizado por Comino et al. (2012) la ingesta de 50 mg (en pan procesado) pudo ser detectada en las heces³⁴. Aunque el método parece interesante y promisorio, para aceptarlo como método alternativo de medición de adherencia es crucial evaluar cómo influye la enorme variabilidad interindividual que presentan los celíacos, y también el rol de la microbiota intestinal, que al menos conceptualmente, a partir de su propio metabolismo, podría aportar péptidos que produzcan reacción positiva con los MoAbs propuestos, o utilizar como sustrato parte de los péptidos 33-mer, disminuyendo o anulando la positividad del examen.

Desafío con gluten o contraprueba

En general, hoy en día el desafío con gluten no es necesario para confirmar el diagnóstico o seguir la evolución de la enfermedad¹. Sin embargo, es útil: a) cuando hay mala aceptación del paciente a seguir la DLG y existe duda sobre el diagnóstico inicial o este no incluyó la biopsia intestinal, cualquiera sea la edad del paciente; y b) en adolescentes que son reticentes a seguir la DLG por no desarrollar sintomatología intensa cuando ingieren gluten. Resultados preliminares (no publicados) que la contraprueba resulta útil como herramienta de seguimiento de la enfermedad para mejorar el manejo de la DLG a lo largo del tiempo y demostrar la necesidad de tratamiento. De acuerdo a las últimas Guías ESPGHAN 2012, «se considera que un paciente ha recaído (y por lo tanto el diagnóstico de EC es confirmado) si los anticuerpos se positivizan y/o si aparece sintomatología clínica y/o histología concordante»¹. Por otro lado, «en ausencia de serología (+) o de síntomas y de alteraciones histológicas detectables, para efectos prácticos el desafío es considerado completo después de 2 años, aunque hay que tener presente que el seguimiento del paciente debe continuar porque la recaída puede ocurrir posteriormente»¹. Si se decide realizar una prueba de desafío debe evitarse los períodos de alta velocidad de crecimiento; siempre debe ser realizado bajo estricta supervisión, preferiblemente por un gastroenterólogo pediatra; debe ir precedido por la tipificación HLA, si es que no se ha realizado previamente y de una evaluación histológica de la mucosa duodenal. Mientras se realiza el desafío, se debe asegurar que el paciente ingiera una cantidad habitual de gluten en la dieta (15 g/día). Durante el desafío se debe seguir al paciente con las versiones que correspondan de anticuerpos (IgA- o IgG-).

En resumen, aunque en la práctica clínica actual el seguimiento se basa largamente en la medición de

autoanticuerpos sanguíneos (principalmente tTG), la evidencia sugiere que la serología no debiera aceptarse como *gold standard*, y debieran investigarse otras posibilidades que mejoren o complementen las metodologías existentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
- Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:226–45.
- Ministerio de Salud y Gobierno de Chile, Segunda Encuesta Nacional de Salud (National Health Survey) [último acceso 15 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.minsal.cl/>. 2009.
- Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N, Perez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 distribution and clinical manifestations in celiac cases and their first-degree relatives. *Nutrients.* 2015;7:4955–65.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656–76.
- Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:34–42.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636–51.
- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol.* 2011;30:219–31.
- Araya M, Bascunan K. [Catching up on celiac disease]. *Rev Chil Pediatr (Spanish).* 2014;85:658–65.
- Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128 4 Suppl 1:S38–46.
- Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, et al. Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:308–13.
- Vecsei E, Steinwendner S, Kogler H, et al. Follow-up of pediatric celiac disease: Value of antibodies in predicting mucosal healing, a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:28.
- De Chaisemartin L, Meatchi T, Malamut G, et al. Application of deamidated gliadin antibodies in the follow-up of treated celiac disease. *PLoS One.* 2015;10:e0136745.
- Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child.* 2013;98:806–11.
- Bruins MJ. The clinical response to gluten challenge: A review of the literature. *Nutrients.* 2013;5:4614–41.
- Barakauskas VE, Lam GY, Estey MP. Digesting all the options: Laboratory testing for celiac disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014;51:358–78.
- Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:150–1.
- Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem.* 2015;68:1–55.

19. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:639–60.
20. Monzani A, Rapa A, Fonio P, Tognato E, Panigati L, Oderda G. Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:55–60.
21. Adriaanse M, Leffler DA. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis.* 2015;33:236–43.
22. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Paparo F, Troncione R, Iacono G. Treatment of giardiasis reverses active coeliac disease to latent coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1101–5.
23. Dehghani SM, Asadi-Pooya AA. Celiac disease in children with short stature. *Indian J Pediatr.* 2008;75:131–3.
24. Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIII. Immunopathology of the evolving celiac sprue lesion. *Pathol Res Pract.* 1989;185:774–7.
25. Pena AS. What is the best histopathological classification for celiac disease? Does it matter? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8:239–43.
26. Elli L, Zini E, Tomba C, et al. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:133.
27. Nasr I, Leffler DA, Ciclitira PJ. Management of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:695–704.
28. Simpson S, Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:797–809.
29. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1573–81.
30. Leffler DA, Dennis M, Edwards George J, et al. A validated disease-specific symptom index for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1328–34.
31. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:315–30.
32. Moron B, Bethune MT, Comino I, et al. Toward the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide. *PLoS One.* 2008;3:e2294.
33. Moron B, Cebolla A, Manyani H, et al. Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:405–14.
34. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:670–7.
35. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:160–6.



ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas y manejo de lactantes menores de 1 año con sospecha de alergia a proteína de leche de vaca



Germán Errázuriz^{a,*}, Yalda Lucero^b, Sergio Ceresa^a, Mónica Gonzalez^a, Maureen Rossel^a y Andrés Vives^a

^a Unidad de Gastroenterología, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^b Unidad de Gastroenterología, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 26 de febrero de 2015; aceptado el 21 de junio de 2016

Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Alergia a proteína de leche de vaca;
Proctocolitis alérgica;
Cólico;
Reflujo gastroesofágico patológico;
Alergia alimentaria

Resumen

Introducción: La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) es frecuente en lactantes (2-5% en < 1 año). Tiene múltiples formas de presentación y un amplio diagnóstico diferencial, por lo que es relevante confirmar el diagnóstico. El estándar de oro del diagnóstico es el test de provocación oral (TPO), que en la práctica no siempre se realiza. En Chile hay escasa literatura respecto a esta entidad.

Objetivo: Describir características demográficas, clínicas y manejo de lactantes < 1 año con sospecha de APLV.

Pacientes y Método: Estudio retrospectivo en menores de 1 año atendidos por sospecha de APLV entre 2009-2011. Se registraron datos demográficos, historia perinatal, antecedentes de atopia, alimentación al momento del diagnóstico, síntomas de sospecha de APLV, estudios realizados para su confirmación, y respuesta a tratamiento. Se consideró como estándar de diagnóstico la respuesta a la dieta y la contraprueba. Se definió como respuesta a la dieta la ausencia de los síntomas atribuidos a la APLV al menos 4 semanas desde el cambio de leche. Se realizó estadística descriptiva mediante programa Epiinfo™.

Resultados: Se incluyeron 106 lactantes, 51% varones, 80% recién nacidos de término, 74% con al menos un progenitor atópico, 34% con alguno de los padres o algún hermano con alergia alimentaria. La mediana de edad al inicio fue 1,5 meses (rango: 1,5-2 m). El 15% recibió fórmula desde el período neonatal y el 50% antes del tercer mes. Los síntomas más frecuentes fueron: vómitos (63%), cólicos (50%) y rectorragia (40%); el 61% presentó ≥ 2 síntomas al comienzo. Solo en el 34% se hizo TPO, en el resto se evaluó la respuesta a la dieta de exclusión y se realizaron exámenes. La realización de exámenes no cambió la conducta. Tratamiento: 43% lactancia materna con dieta de exclusión, 24% solo fórmula extensamente hidrolizada, 26% solo fórmula aminoacídica y 7% otros.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gerrazuriz@clc.cl, gerrazuriz65@gmail.com (G. Errázuriz).

KEYWORDS

Cow's milk allergy;
Allergic proctocolitis;
Colic;
Gastroesophageal
reflux disease;
Food allergy

Conclusión: Las características demográficas y antecedentes de los pacientes concuerdan con lo descrito en la literatura extranjera. El inicio clínico fue precoz, predominando los síntomas digestivos. Se realizaron exámenes en una proporción alta de pacientes, sin contribuir a un cambio de conducta; el TPO fue subutilizado como herramienta diagnóstica.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein

Abstract

Introduction: Cow's milk protein allergy (CMPA) is highly prevalent in infants (2-5%). It has a wide clinical spectrum, and confirmation through an oral food challenge (OFC) is relevant for its differential diagnosis. Information on this topic is scarce in Chile.

Objective: To describe the demographic and clinical features of infants with suspected CMPA.

Patients and Method: A retrospective study of patients < 1 year-old, treated for suspected CMPA between 2009 and 2011. Demographic data, symptoms of atopy, nutrition at the time of diagnosis, CMPA symptoms, diagnostic studies, and response to treatment were recorded. Diet response at least 4 weeks after milk modification, and clinical behavior when suspected foods were added back to the diet were considered standard diagnostic criteria. Descriptive statistics were performed using Epiinfo™ software.

Results: The study included 106 infants, of whom, 51% male, 80% term newborns, 74% with ≥ 1 atopic parent, and 34% with ≥ 1 parent/sibling with food allergy. The median age at onset of symptoms was 1.5 months (range 1.5-2 m). Almost half (46%) were breast-feeding ≥ 6 m, with 15% receiving formula milk since the neonatal period, and 49% before the third month. Common symptoms were: vomiting (63%), colic (49%), and bleeding on passing stools (41%). No anaphylaxis was identified, and 61% had ≥ 2 symptoms at debut. Only 34% were subjected to OFC. The most frequently requested tests were, test patch (43%), prick test (40%), and blood in stools (37%). Treatment: 43% breast feeding with exclusion diet, 24% extensively hydrolysed formula, 26% amino acid formula, and 7% others.

Conclusion: Demographic characteristics and risk factors were similar to those previously described in international literature. Clinical presentation was early in life, and digestive symptoms predominated. OFC was underused for diagnosis, and most of the tests requested did not change management.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La alergia alimentaria se ha reconocido en los últimos años como una enfermedad frecuente, parte del diagnóstico diferencial ante una diversidad de presentaciones clínicas. Su prevalencia se ha duplicado durante el último siglo, y solo en la última década se estima un aumento de 20%^{1,2}. En cuanto a la prevalencia real, varios metaanálisis muestran una brecha importante entre las reacciones percibidas como alérgicas por los pacientes/padres y las confirmadas como tales, lo que puede redundar en sobrediagnóstico³⁻⁵. El estándar de oro del diagnóstico es el test de provocación oral (TPO) doble ciego placebo controlado. Dadas las dificultades que este implica en la práctica clínica, el TPO abierto se ha constituido en la alternativa diagnóstica real que debiera practicarse de rutina. Estudios de prevalencia utilizando TPO doble ciego y abiertos, muestran una prevalencia de alergia a la leche de vaca del 3%, al huevo del 1,7%, a los pescados y mariscos cercana al 0,3%, con una prevalencia global en la edad pediátrica del 4% y del 2% en adultos^{4,6}.

Las proteínas de leche de vaca son los antígenos que con mayor frecuencia producen sensibilización en el lactante, ya sea a través de la leche materna o por la ingestión directa de fórmula^{4,7}. Series clínicas de países desarrollados han descrito una prevalencia de 2-5% en lactantes menores de un año, pero el sobrediagnóstico llega al 15%^{7,8}. En nuestro país hasta ahora se desconoce la prevalencia de esta condición.

La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) en el lactante tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, predominando el compromiso digestivo, que puede afectarse de forma parcelar en cualquiera de sus segmentos, desde la boca al ano, o en toda su extensión, seguidas en frecuencia por el compromiso de la piel y respiratorio⁷. Los mecanismos más frecuentes de APLV en el lactante son los no mediados por IgE (que involucran inmunidad celular) y mixtos (que implica componente IgE y celular), manifestándose por síntomas más bien inespecíficos: dolor abdominal (cólicos), inapetencia, reflujo gastroesofágico patológico, sangre en deposiciones, diarrea, estreñimiento, y en menor frecuencia por enteropatía con mal incremento ponderal^{7,8}. Esta enfermedad, por lo general, es autolimitada y mejora

después de algunos meses de suspendida la proteína causante, en la mayoría de los casos entre los 2 y 3 años de vida^{7,8}. La APLV mediada por IgE es menos frecuente y se presenta pocos minutos a horas después de la ingestión, con síntomas respiratorios, cutáneos y/o digestivos (vómitos, diarrea, cólicos), pudiendo desarrollar incluso anafilaxia⁵. En la sospecha diagnóstica se apoya el antecedente de atopía (dermatitis, rinitis y/o asma), y especialmente de alergia alimentaria en familiares de primer grado, dado que existe una predisposición genética para esta condición^{7,8}.

Dado lo inespecífico de los síntomas, el diagnóstico diferencial comprende una gama amplia de otras etiologías, como son alteraciones anatómicas, infecciones, enfermedad inflamatoria, enterocolitis, fibrosis quística entre otras^{4,8}. Por otra parte los cólicos, presencia de deposiciones líquidas y reflujo gastroesofágico se presentan con frecuencia en lactantes sanos. En estos casos el diagnóstico diferencial con APLV constituye un desafío y debe someterse a confirmación por TPO. Si bien el estándar del diagnóstico es el TPO, aún existe controversia respecto a la utilidad de test complementarios. Se utilizan con frecuencia exámenes inmunológicos como las IgE específicas, prick test y test de parches, los cuales muestran sensibilización, pero no necesariamente alergia. Otros test comúnmente utilizados y con un rol no totalmente establecido son la endoscopia y las biopsias de mucosa digestiva. El test de hemorragias ocultas es inespecífico y no ha demostrado un rol en el diagnóstico de esta enfermedad.

En Chile se desconocen las características demográficas y clínicas de los lactantes con APLV y la experiencia sugiere que, pese a la existencia de guías y consensos^{4,7,9}, existe disparidad respecto a los criterios diagnósticos utilizados y la conducta terapéutica que se sigue. Conocer la situación local permitiría racionalizar los esfuerzos para optimizar el manejo de estos pacientes. El objetivo del presente trabajo fue describir las características demográficas y clínicas, laboratorio solicitado al momento del diagnóstico, dieta indicada y respuesta a esta en lactantes ≤ 1 año con sospecha de APLV.

Pacientes y método

Diseño: estudio retrospectivo. Se revisaron las fichas clínicas de lactantes menores de 1 año atendidos en la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Las Condes, Santiago de Chile, por sospecha de APLV durante los años 2009-2011. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran seguimiento menor a 6 meses. Clínica Las Condes es una clínica privada que atiende predominantemente pacientes de nivel socioeconómico alto. En este sistema de atención los pacientes pueden consultar de forma directa al gastroenterólogo o ser derivados por su pediatra.

Variables registradas: en una ficha pre-diseñada se registraron los datos demográficos, historia perinatal, antecedentes personales y familiares de atopía, tipo de alimentación en el momento del diagnóstico, edad de inicio y síntomas que hicieron plantear sospecha de APLV, exámenes y procedimientos solicitados para su confirmación, tratamiento indicado y respuesta a este. Se consideró como estándar de diagnóstico la respuesta a la dieta y la contrapueba. Se definió como respuesta a la dieta la ausencia

Tabla 1 Caracterización epidemiológica, antecedentes familiares de atopía y antecedentes personales de 106 lactantes atendidos en la Clínica Las Condes por sospecha de APLV

	n (%)
<i>Total de lactantes</i>	106
<i>Varones</i>	53 (51)
<i>RNT/RNPT</i>	84 (79)/22 (21)
<i>Antecedentes perinatales</i>	
Sano	101 (95)
Enterocolitis necrosante	2 (1,8)
Sin dato	3 (1,8)
≥ 1 progenitor atópico ^a	78 (74)
≥ 1 padre/hermano con alergia alimentaria	36 (34)
<i>Lactancia materna exclusiva</i>	49 (46)
≥ 6 meses	
<i>Ingesta de fórmula desde RN</i>	16 (15)
<i>Ingesta de fórmula antes del 3.º mes</i>	52 (50)

APLV: alergia a proteína de leche de vaca; RNPT: recién nacido de pretérmino; RNT: recién nacido de término.

^a Se consideró atópico a aquel familiar portador de rinitis alérgica, dermatitis atópica o asma.

de los síntomas atribuidos a la APLV luego de al menos 4 semanas desde el cambio de leche.

Análisis estadístico: las variables categóricas fueron descritas de acuerdo a su frecuencia en porcentajes, y las continuas por mediana e intervalo intercuartílico (RIC), debido a su distribución no normal. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epiinfo 7TM.

Resultados

Se revisaron las fichas de 106 lactantes, de los cuales 53 fueron varones (51%), con una mediana de edad de 1,5 meses al inicio de sus síntomas (RIC: 1,5-2 meses). La tabla 1 muestra los antecedentes personales y familiares de atopía al momento de la sospecha diagnóstica. Como se puede apreciar en la tabla, este grupo de pacientes tuvo una frecuencia alta de antecedentes familiares de atopía y la proporción de niños con lactancia materna exclusiva por al menos 6 meses fue menor al 50%.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas en el momento de presentación del cuadro. La mayor parte de los pacientes comenzaron con síntomas gastrointestinales, siendo enfermedad por reflujo gastroesofágico, cólicos y rectorragia los más frecuentes. No hubo pacientes con anafilaxia. De los 106 pacientes 65 (61%) tuvieron 2 o más síntomas como manifestación de APLV.

En la tabla 3 se muestran los exámenes de laboratorio y procedimientos solicitados durante el proceso diagnóstico. En 15 (14%) el diagnóstico se fundamentó exclusivamente en la respuesta a la dieta de exclusión seguida de TPO. En 28 pacientes (26%) se hizo diagnóstico solo en función de la respuesta a la dieta, sin otros exámenes. Se solicitaron exámenes en 63 pacientes (60%), dentro de los cuales los más frecuentes fueron prick test y test de parche; su resultado no implicó cambio en la conducta. La rectoscopia, las biopsias

Tabla 2 Síntomas de presentación en el momento de la sospecha de APLV en 106 lactantes atendidos en gastroenterología de la Clínica Las Condes

	n (%)
<i>Total de lactantes</i>	106
<i>Síntomas de presentación</i>	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (sin apnea)	67 (63)
Cólicos patológicos	52 (49)
Rectorragia	44 (41)
Diarrea/neumatosis	10 (9)
Estreñimiento	8 (7)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico con apnea	9 (8)
Síntomas respiratorios	3 (3)
<i>N.º de síntomas al diagnóstico</i>	
1	41 (37)
2	41 (38)
3	21 (19)
4	4 (4)

APLV: alergia a proteína de leche de vaca.

Tabla 3 Exámenes solicitados y resultados en 106 lactantes con sospecha de APLV atendidos en gastroenterología infantil de la Clínica Las Condes

	N.º lactantes (%)	N.º test (+) (%)
<i>Total de lactantes</i>	106	
<i>Test de provocación oral</i>	15 (14)	15 (100)
<i>N.º de exámenes solicitados al diagnóstico</i>		
0	43 (40)	
1	19 (18)	
2	20 (19)	
3	17 (16)	
4-5	8 (9)	
<i>Exámenes solicitados (n = 65)</i>		
IgE específica	13 (12)	3 (23)
Prick test	40 (37)	24 (60)
Test parche	43 (40)	36 (86)
Rectoscopia	13 (12)	13 (100) ^a
EDA	0	0
Biopsias rectales	12 (11)	12 (100) con > 6 Eo/campo 8 (67) con > 30 Eo/campo
Hemorragias ocultas	37 (34)	12 (32)

Hallazgos de rectoscopia: eritema de mucosa, hiperplasia nodular linfoide.

APLV: alergia a proteína de leche de vaca; EDA: endoscopia digestiva alta.

^a Eritema de mucosa, hiperplasia nodular linfoide.

rectales y el test de parche fueron los exámenes con mayor proporción de positividad (13/13, 12/12 y 36/43 positivos, respectivamente). Se realizó test de hemorragias ocultas en 20 pacientes que presentaron rectorragia clínica (7 de los cuales fueron positivos) y en 17 pacientes sin rectorragia (5 de los cuales fueron positivos).

Tabla 4 Tratamiento indicado y respuesta a dieta de exclusión en 100 lactantes con sospecha de APLV atendidos en gastroenterología de la Clínica Las Condes

	N
<i>Total de lactantes con seguimiento completo 12 m</i>	100
<i>Dieta indicada</i>	
<i>LM con dieta materna (total)</i>	35
Suspensión de LV	15
Suspensión de LV + soya	20
<i>Fórmula parcialmente hidrolizada</i>	3
<i>Fórmula extensamente hidrolizada</i>	24
<i>Fórmula aminoacídica</i>	26
<i>LM con dieta materna + fórmula parcialmente hidrolizada</i>	1
<i>LM con dieta materna + fórmula extensamente hidrolizada</i>	4
<i>LM con dieta materna + fórmula aminoacídica</i>	7
<i>Respuesta a dieta de exclusión</i>	94

APLV: alergia a proteína de leche de vaca; LM: lactancia materna.

Se logró seguimiento hasta los 12 meses en 100 de los 106 pacientes. En la tabla 4 se muestra el tipo de alimentación láctea indicada como tratamiento de su APLV y la respuesta a este. Se logró mantener la lactancia materna con dieta materna de exclusión en 47 pacientes (35 de ellos con leche materna como fuente láctea única). En 53 pacientes se indicó fórmula extensamente hidrolizada o aminoacídica. En 3 pacientes se indicó leche parcialmente hidrolizada, evidenciándose mejoría de los síntomas luego del cambio de fórmula. Seis pacientes no respondieron a la dieta inicial y requirieron cambio de dieta (2 con dieta de exclusión de leche de vaca más fórmula extensamente hidrolizada, uno con fórmula parcialmente hidrolizada, uno con extensamente hidrolizada, uno con aminoacídica, uno con leche materna y dieta de exclusión de leche de vaca y soja).

Discusión

Las características demográficas y clínicas de esta serie de lactantes con APLV concuerdan con lo descrito en literatura extranjera. Característicamente se trata en su gran mayoría de lactantes sanos, sin antecedentes de enfermedad durante el periodo de recién nacido y con una distribución similar en ambos géneros^{7,8,10}.

El 73% tuvo antecedentes de atopia en uno o más familiares de primer grado y el 35% de alergia alimentaria en uno o más familiares de primer grado, lo que concuerda con lo descrito en otras series^{11,12}. Este antecedente es de mucha ayuda en la sospecha diagnóstica, por tanto debe buscarse dirigidamente en la historia clínica.

En relación con el uso precoz de fórmula, el 15% de los lactantes recibió fórmula durante el período de recién nacido y el 49% antes del tercer mes. Esto coincide con el período en que iniciaron sus síntomas la mayoría de los pacientes. Estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta precoz

de fórmula aumentaría el riesgo de desarrollar APLV^{4,11,12}. Si bien esto no ha sido confirmado en ensayos clínicos, esta práctica debería desaconsejarse. Si bien hasta ahora no se ha demostrado la utilidad de estrategias preventivas de APLV con compromiso digestivo en grupos de riesgo (familiares de primer grado de pacientes con APLV y/o atopia), existe evidencia que respalda el uso de fórmulas parcialmente hidrolizadas para la prevención de dermatitis atópica^{13,14}.

El inicio de los síntomas en la mayoría de los pacientes fue entre los 1,5 y 2 meses de edad, y los síntomas de presentación más frecuentes fueron RGE patológico 63% y cólicos 49%. El RGE y los cólicos son síntomas que con frecuencia se presentan en lactantes sanos menores de 3 meses¹⁵. En este grupo etario es relevante diferenciar la condición fisiológica de los síntomas ocasionados por APLV, pues su manejo y pronóstico son diferentes¹⁶. La respuesta al cambio de dieta se interpretó como positiva si los síntomas cesaban o disminuían de manera significativa después de 4 semanas de dieta. En este estudio, la mayoría de los pacientes no fueron sometidos a TPO a las 4 semanas de dieta, que es reconocido actualmente como el estándar de referencia del diagnóstico^{4,9}. Esto se debió a que en la fecha en que tuvo lugar este estudio este concepto estaba incorporándose en nuestro medio. Esta es una limitación del diseño, pues es posible que algunos de los casos con sospecha no correspondieran a APLV. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentó 2 o más síntomas. La presentación concomitante de varios síntomas digestivos y extradigestivos sugerentes de APLV en lactantes aumenta la probabilidad de que este diagnóstico sea efectivo^{4,7}.

Así como existen formas de presentación de alergia que pueden confundirse con trastornos digestivos funcionales del lactante, hay otras manifestaciones cuyo diagnóstico diferencial incluye enfermedades potencialmente graves. Este es el caso de la diarrea crónica/mal incremento ponderal con sospecha de enteropatía y la apnea obstructiva secundaria a RGE patológico. En esta serie ambas formas de presentación fueron de baja frecuencia (9% y 8% respectivamente). El diagnóstico diferencial en estas formas de presentación habitualmente motiva un extenso estudio, muchas veces hospitalizado, lo que implica una situación de estrés tanto para los padres como el equipo médico, acompañado de costos importantes y evaluaciones invasivas. El descarte de APLV debe considerarse en lactantes con estos síntomas.

Respecto al diagnóstico, además de la subutilización del TPO¹⁷, es destacable la alta proporción de pacientes a los que se solicitaron exámenes cuyos resultados no cambiaron mayormente el planteamiento diagnóstico ni la conducta terapéutica. En el caso de los test que exploran respuestas de tipo IgE (prick test e IgE específica) su porcentaje de positividad fue bajo (60% y 23% respectivamente). De acuerdo a las recomendaciones internacionales actuales, estos exámenes deberían reservarse para pacientes con anafilaxia, en quienes está contraindicado el TPO^{4,5}. En nuestra serie no hubo casos de anafilaxia, ni cuadros sugerentes de alergia mediada por IgE, por lo que no hubo indicación formal de realizarlos y su interpretación debería ser cautelosa, indicando sensibilización y no necesariamente alergia mediada por IgE⁷.

Los exámenes que tuvieron mayor proporción de positividad fueron la rectoscopia y la biopsia rectal, efectuada solo en pacientes con rectorragia, evidenciando hallazgos sugerentes, aunque inespecíficos de APLV en el 100% de los pacientes en los que se realizaron (13 y 12 pacientes respectivamente). No obstante, es muy cuestionable la indicación de estos procedimientos en pacientes con buen estado general y sin enfermedad subyacente, en los cuales es poco probable que el diagnóstico sea otro que el de APLV. En este grupo de pacientes los resultados de estos exámenes no implicaron un cambio en el diagnóstico. La solicitud de sangre oculta en deposiciones se hizo en 1/3 de los pacientes, y en 2/3 de estos el resultado fue negativo, manteniéndose la sospecha de APLV, sin representar tampoco un cambio de conducta, por lo que su determinación no debería ser parte del estudio en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento, en el 35% de ellos se pudo mantener la lactancia materna exclusiva, con dieta de restricción de la madre, mayoritariamente suspensión de lácteos y eventualmente soja. La recomendación en pacientes alimentados al pecho es justamente mantener la lactancia materna e indicar dieta a la madre^{7,9}. En esta serie se evidenció que la respuesta en estos casos fue satisfactoria. Cuando el paciente no recibió LM por distintas razones, se indicó fórmula extensamente hidrolizada o basada en aminoácidos (24% y 26% respectivamente), logrando remisión del cuadro clínico. Hubo 3 casos en los que se indicó fórmula parcialmente hidrolizada, logrando en 2 de ellos remisión de los síntomas. Este tipo de fórmula no se considera como tratamiento de APLV y es posible que estos pacientes no hayan tenido realmente este tipo de alergia, sino trastornos digestivos funcionales¹⁶.

La respuesta al cambio de dieta en función de la apreciación de los padres fue en un 94% positiva, grupo que incluye la desaparición total y parcial de síntomas. Como debilidad de este trabajo no se aplicó una encuesta de síntomas para objetivar claramente la evolución de los pacientes.

Es necesario mencionar que en nuestro país existen actualmente guías de manejo de APLV que establecen claramente, de acuerdo a las recomendaciones internacionales y evidencia actual, la forma correcta de hacer el diagnóstico (utilizando el TPO) y tratamiento (priorizando la LM con dieta, y en caso de fórmula priorizando aquellas extensamente hidrolizadas en casos leves-moderados y aminoácidas en casos severos)^{17,18}.

Conclusiones

Los pacientes con sospecha de APLV de esta serie tuvieron un comienzo precoz, con síntomas predominantemente digestivos, destacando la rectorragia, cólicos y el reflujo gastroesofágico patológico. No se evidenciaron casos de anafilaxia ni otras manifestaciones de tipo IgE mediadas. Se realizaron exámenes en una proporción alta de pacientes, sin contribuir a un cambio de conducta, lo que apoya el planteamiento sostenido actualmente de que el diagnóstico es prioritariamente clínico, y que la solicitud de exámenes debe efectuarse solo excepcionalmente. El TPO fue subutilizado como herramienta diagnóstica, debiendo ser este la herramienta principal de confirmación

diagnóstica de acuerdo a los consensos internacionales actuales.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347:911–20.
- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics.* 2009;124:1549–55.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638–46.
- Fiocchi A, Schönemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1119–28, e12.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69:1008–25.
- Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: A systematic review. *JAMA.* 2010;303:1848–56.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221–9.
- Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle east consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17:61–73.
- Miquel I, Arancibia ME. Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83:78–83.
- Fernando VJ, Andrea R. Síntomas digestivos y respuesta clínica en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84:641–9.
- Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:249–53.
- Zeng GQ, Luo JY, Huang HM, et al. Food allergy and related risk factors in 2540 preschool children: An epidemiological survey in Guangdong Province, southern China. *World J Pediatr.* 2015;11:219–25.
- Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: A meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:422–30.
- Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:423–37.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:531–7.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015;104:449–57.
- Merrás-Salmio L, Pelkonen AS, Kolho KL, Kuitunen M, Mäkelä MJ. Cow's milk-associated gastrointestinal symptoms evaluated using the double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:281–6.
- Isabel M, Eugenia AM, et al. Guía clínica alergia a proteína de leche de vaca. Chile: Minsal; 2013.



ARTÍCULO ORIGINAL

Consistencia interna y validez de criterio de la versión mexicana del *Child Behavior Checklist 1.5-5* (CBCL/1.5-5)



Lilia Albores-Gallo^{a,*}, Laura Hernández-Guzmán^b, Cecilia Hasfura-Buenaga^c y Enrique Navarro-Luna^d

^a Jefa del Servicio de Investigación en Epidemiología Clínica, Genética y Comunitaria, Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

^b Profesor titular de tiempo completo de la Facultad de Psicología de la UNAM, Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Conacyt, Ciudad de México, México

^c Psicóloga especialista en el Hospital Psiquiátrico, Infantil Dr. Juan N. Navarro, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

^d Médico Pasante adscrito al Servicio de Investigación en Epidemiología Clínica, Genética y Comunitaria del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 30 de mayo de 2016

Disponibile en Internet el 2 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Validez;
Psicopatología;
Consistencia interna;
Niños;
Child Behavior
Checklist 1.5/5

Resumen

Objetivo: Investigar la consistencia interna y la validez de la versión mexicana de la lista de síntomas de niños de 1,5 a 5 años de edad del *Child Behavior Checklist* (CBCL/1.5-5) que mide la psicopatología más común en niños preescolares en el contexto clínico y epidemiológico.

Pacientes y método: Diseño transversal, comparativo, en una muestra de 438 padres de 2 grupos: clínico-psiquiátrico (n=62) y comunitario (n=376). Se aplicó el instrumento CBCL/1,5-5 adaptado al lenguaje español coloquial mexicano. Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente alfa de Cronbach, prueba de Feldt y correlación de Pearson.

Resultados: La consistencia interna para las subescalas fue elevada para problemas totales $\alpha = 0,95$, internalizados $\alpha = 0,89$, externalizados $\alpha = 0,91$. El test-retest mediante el coeficiente de correlación intraclase fue mayor a 0,95 para las subescalas de problemas internalizados, externalizados y totales. La curva de *Receiver Operating Characteristic*, para el criterio de los grupos referido-clínicamente frente a no-referido para la escala total de problemas ≥ 24 resultó en un área bajo la curva 0,77, especificidad 0,73 y sensibilidad 0,70.

Conclusiones: El CBCL/1,5-5/versión mexicana es un instrumento válido y confiable.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lialbores@gmail.com (L. Albores-Gallo).

KEYWORDS

Validity;
Psychopathology;
Internal consistency;
Children;
Child Behavior
Checklist/1.5-5

Internal consistency and criterion validity and reliability of the Mexican Version of the Child Behavior Checklist 1.5-5 (CBCL/1.5-5)

Abstract

Objective: To investigate the validity and internal consistency of the Mexican version of the CBCL/1.5-5 that assesses the most common psychopathology in pre-school children in clinical and epidemiological settings.

Patients and method: A total of 438 parents from two groups, clinical-psychiatric (N= 62) and community (N= 376) completed the CBCL/1.5-5/Mexican version.

Results: The internal consistency was high for total problems $\alpha=0.95$, and internalized $\alpha=0.89$ and externalized $\alpha=0.91$ subscales. The test re-test (one week) using the intraclass correlation coefficient (ICC) was ≥ 0.95 for the internalized, externalized, and total problems subscales. The ROC curve for the criterion status of clinically-referred vs. non-referred using the total problems scale ≥ 24 resulted in an AUC (area under curve) of 0.77, a specificity 0.73, and a sensitivity of 0.70.

Conclusions: The CBCL/1.5-5/Mexican version is a reliable and valid tool.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La necesidad de contar con instrumentos para medir la psicopatología más común en preescolares es importante por varios motivos: a) el reconocimiento de que diversos trastornos psiquiátricos se inician en la infancia, como el trastorno por déficit de la atención, la depresión, la esquizofrenia, el trastorno de la conducta y el trastorno bipolar, entre otros¹⁻⁵; b) el aumento en la prevalencia de trastornos en el espectro autista requiere de la identificación oportuna para implementar programas de intervención temprana y tratamiento precoz⁶; c) la necesidad de reconocer la psicopatología e implementar abordajes farmacológicos, psicosociales y/o conductuales, como es el caso del déficit de la atención, la ansiedad o el autismo. Sin embargo, diseñar instrumentos para la población preescolar no es una tarea sencilla. A diferencia de los escolares y adolescentes, los niños menores de 6 años tienen habilidades cognitivas y de lenguaje insuficientemente desarrolladas para comunicar sus sentimientos de manera efectiva. Muy a menudo los criterios de diagnóstico de las clasificaciones deben adaptarse para este grupo de edad^{7,8}. La consecuencia es que hay pocos instrumentos de psicopatología para niños preescolares, a pesar de que entre un 7% y un 25% tienen «conducta problemática» que ameritaría una evaluación psiquiátrica⁹⁻²¹. Además, muchos especialistas no usan instrumentos para evaluar la psicopatología y dependen del juicio clínico para el diagnóstico psiquiátrico en los niños, a pesar de que se sabe que el porcentaje de detección de los problemas del desarrollo, lenguaje, aprendizaje, retardo mental y otros es inferior al 50% usando solo el criterio clínico²². Debido a esto, es recomendable el escrutinio con instrumentos de diagnóstico y tamizaje en los períodos críticos, para identificar los problemas emocionales y conductuales más comunes en los niños preescolares.

La lista de síntomas de niños de 1,5 a 5 años del *Child Behavior Checklist* (CBCL/1.5-5) se desarrolló por Achenbach y Rescorla en el año 2000²³ como sustituto de la versión

anterior de la lista de síntomas para niños de 2 a 3 años (*Child Behavior Checklist* [CBCL/2-3])²⁴. Esta nueva versión consta de 99 reactivos que evalúan los problemas conductuales y emocionales más comunes de los niños agrupados en un perfil clásico de 7 factores: «reactividad emocional», «depresión/ansiedad», «quejas somáticas», «aislamiento», «problemas de atención», «conducta agresiva» y «problemas de sueño». Estos factores se organizan en 3 escalas de banda ancha de problemas «internalizados», «externalizados» y «totales».

En el año 2002 expertos en psicopatología infantil seleccionaron los reactivos del CBCL/1.5-5 más consistentes con 9 categorías diagnósticas del DSM-IV: síndrome de Asperger y autismo, trastorno por déficit de la atención/hiperactividad (y variantes), trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, trastorno por ansiedad generalizada, fobia específica, trastorno por ansiedad de separación y trastorno oposicionista desafiante. Así, la escala se reorganizó por subescalas basadas en algunos criterios del DSM-IV: «afectivos», «ansiedad», «problemas de desarrollo», «déficit de la atención/hiperactividad» y «oposicionista desafiante».

En el año 2010 Ivanova probó la validez de este instrumento con las respuestas de los padres de 19.106 niños de 18 a 71 meses de edad provenientes de 23 países, incluidos 3 países hispanoparlantes: España, Perú y Chile²⁵. El resultado de este estudio apoya la estructura factorial clásica de 7 subescalas. En México Valencia et al., en el año 2004, validaron la versión del CBCL para el adolescente de 11 a 18 años denominada *Youth Self Report* (YSR) en una muestra comunitaria de 671 niños²⁶; Albores et al., en el año 2007, validaron el CBCL para niños de 6 a 18 años en una muestra clínica (n = 202) y comunitaria (n = 409)²⁷. Oliva (año 2009) adaptó y estudió la consistencia interna del CBCL/1,5-5 en una muestra comunitaria (n = 535) de niños entre 4 y 5 años de edad de Veracruz, México, que a diferencia del estudio anterior no incluyó una muestra clínica²⁸. El objetivo de este estudio fue determinar la consistencia, confiabilidad y validez de criterio de la versión mexicana en español del CBCL/1,5-5 y

determinar la validez de criterio del instrumento, entre el estatus de referido y no referido clínicamente.

Pacientes y método

Después de ser aprobado el estudio por el comité de investigación del hospital y recibir aprobación de los directivos y padres de familia de las guarderías, se procedió a la firma del consentimiento informado de los padres. El diseño del estudio fue de tipo transversal, comparativo. Los participantes fueron 438 niños con un rango de edad entre los 18 meses a 6 años, divididos en 2 muestras:

- a) Comunitaria: grupo con desarrollo típico (DT) ($n=376$) ($M=4,4 \pm 1,1$) que incluyó a niños de 5 guarderías oficiales ubicadas en 4 delegaciones de la Ciudad de México, seleccionadas porque su población tiene un nivel socioeconómico similar al de los pacientes de la muestra clínica. Esta variable se midió de la manera más simple interrogando sobre el número de focos intradomiciliarios de cada uno de los participantes, para no complejizar el procedimiento en la aplicación de los instrumentos. Los criterios de inclusión fueron niños con desarrollo típico, sin antecedentes de enfermedad crónica como asma, diabetes o cáncer, sin tratamiento farmacológico. Se excluyeron aquellos niños con problemas sensoriales como ceguera, sordera, hipoacusia, discapacidad física o intelectual. La tasa de respuesta de los padres fue del 80%.
- b) Clínica: grupo hospitalario que consideró a niños ($n=62$) ($M=4,3 \pm 1,1$) de la Clínica de Problemas del Desarrollo. Los criterios de inclusión fueron: niños con un diagnóstico presuntivo de algún trastorno del espectro autista, sin antecedentes de enfermedad crónica como asma, diabetes o cáncer. Se excluyó un niño con hipoacusia neurosensorial, 2 niños con autismo sindrómico en quienes se identificó una causa genética para el autismo. Todos los niños de la muestra clínica contaron con electroencefalograma, audiometría y/o estudio de potenciales evocados normales.

Procedimiento

Una vez aprobado el estudio por el comité de investigación psiquiatras y psicólogos adaptaron la versión española del instrumento CBCL/1.5-5 (disponible en ASEBA: <http://www.aseba.org/index.html>) al lenguaje español coloquial de México. Una psicóloga escolar bilingüe, independiente al estudio, retradujo la versión adaptada. Posteriormente se repartieron cuestionarios a todos los padres de los pacientes que asistieron por primera vez a la Clínica de Problemas del Desarrollo. Los padres de los niños de la muestra comunitaria contestaron la escala en una junta. Para la prueba re-prueba un grupo de padres seleccionados aleatoriamente se llevaron el cuestionario a su domicilio con la instrucción de completarlo una semana después y entregarlo en la escuela o en el hospital. El estudio se diseñó para que los padres completaran el cuestionario individualmente en vez de entrevistarlos por personal capacitado, como en el estudio original. Solo 5 personas no pudieron completar el cuestionario debido a que no leían,

su visión era muy pobre, no lo comprendieron o desconocían los problemas del niño.

A los padres de la muestra clínica se les realizó una entrevista clínica basada en los criterios del DSM-IV de los problemas del desarrollo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), enuresis, problemas de lenguaje, ansiedad de separación, trastorno oposicionista desafiante, trastorno de conducta y tics para asignar a los niños a alguno de los siguientes grupos:

1. Trastornos del espectro autista ($n=26$) que incluyó: trastorno autista, trastorno de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado.
2. TDAH ($n=24$).
3. Otros diagnósticos psiquiátricos ($n=12$) como enuresis, problemas de lenguaje, ansiedad de separación, trastorno oposicionista desafiante, trastorno de conducta y tics.

Análisis estadístico

La consistencia interna de la escala se examinó con el alfa de Cronbach para todas las subescalas del CBCL/1.5-5, considerando buenos los valores de 0,61 a 0,79 y excelentes $\geq 0,80$ ²⁹. Además se utilizó la prueba de Feldt³⁰ para investigar la igualdad del coeficiente de Alfa de Cronbach de los ítems seleccionados para evaluar a al grupo clínico frente al comunitario, por sexo de los niños y entre los informantes padre y madre. En este sentido, si no existen diferencias significativas ($p > 0,05$) se considera la igualdad de los coeficientes de alfa de Cronbach, en cambio si existen diferencias significativas ($p < 0,05$) por medio del estadístico W, estas diferencias sugerirían que el instrumento es más consistente para evaluar a alguno de los grupos, clínico frente al comunitario, por sexo de los niños y por los informantes padre y madre.

Para analizar la confiabilidad test-retest del CBCL/1.5-5 se calcularon correlaciones de Pearson y se estimaron los coeficientes de correlación intraclase aplicados a los reactivos de la primera aplicación y los de la segunda aplicación del CBCL/1.5-5. Se consideró que valores inferiores a 0,40 son bajos, en el rango de 0,41 a 0,74 son buenos y $\geq 0,75$ son excelentes³¹.

La validez del cuestionario como instrumento de tamizaje se determinó comparando el puntaje de la escala total de problemas, usando como criterio el estatus de referido y no referido clínicamente mediante una curva *Receiver Operating Characteristics*, o características operativas del receptor, diseñada para la evaluación de las señales de radio demostrando su utilidad para la evaluación de los instrumentos en las pruebas psiquiátricas³². Además, se calculó la razón de verosimilitud positiva o cociente de probabilidades positivo dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad) midiendo el riesgo que tiene una persona de tener el trastorno si su puntaje se encontrara por arriba del punto de corte. La razón de probabilidades ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo índice. Además, pueden

obtenerse razones de probabilidad según varios niveles de una nueva medida, y no es necesario expresar la información de forma dicotómica, como resultado de normal y anormal, o positivo y negativo. Por último, al igual que sucede con la sensibilidad y la especificidad, no varía con la prevalencia. Esto permite utilizarlo como índice de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico.

Resultados

La edad promedio para el grupo clínico ($n=62$) fue de $4,3 \pm 1,0$ y para el grupo con desarrollo típico ($DT=376$) de la comunidad ($n=376$) $4,4 \pm 1,1$, $t(436)=0,67$, $p>0,05$.

El porcentaje de varones fue mayor en el grupo clínico que en el grupo comunitario (79% frente a 52,4%); sin embargo, al igual que el nivel socioeconómico medido mediante el número de focos en el interior de la vivienda, la edad del padre y la edad de la madre, las diferencias no alcanzaron significación estadística. La madre fue la principal informante, 77,6% para toda la muestra.

Se examinó la consistencia interna del CBCL/1.5-5 mediante el coeficiente alfa de Cronbach. Se encontró consistencia elevada para las escalas de problemas internalizados $\alpha=0,89$, externalizados $\alpha=0,91$ y para el total de problemas $\alpha=0,95$. Todas las subescalas, excepto la de problemas afectivos [DSM] ($\alpha=0,61$), y quejas somáticas ($\alpha=0,61$) mostraron coeficientes en un rango de $\alpha=0,67$ (problemas de atención) a $\alpha=0,90$ (conducta agresiva). En la tabla 1 se muestra la comparación de estos resultados con los coeficientes informados por Achenbach. El análisis por grupo de origen mostró que comparado con el de la comunidad, el grupo clínico tuvo alfas más elevadas para las subescalas del perfil clásico o del DSM de ansiedad ([DSM] 0,73 vs. 0,63), problemas del desarrollo ([DSM] 0,76 vs. 0,65), y las del

Tabla 1 Alfa de Cronbach del CBCL/1,5-5

	H N=62	C N=376	Total N=438	Achenbach N=563
<i>Escalas DSM</i>				
Afectivos	0,60	0,60	0,61	0,69
Ansiedad	0,73	0,63	0,70	0,63
Desarrollo	0,76	0,65	0,74	0,80
TDAH	0,70	0,73	0,77	0,78
Oposicionismo	0,72	0,77	0,79	0,86
<i>Perfil Clásico</i>				
Reactividad E	0,82	0,72	0,78	0,73
Ansiedad/Depresión	0,72	0,67	0,71	0,66
Aislamiento	0,80	0,62	0,74	0,75
Quejas Somáticas	0,68	0,58	0,61	0,80
Sueño	0,73	0,64	0,68	0,78
Atención	0,55	0,57	0,67	0,68
Conducta agresiva	0,84	0,89	0,90	0,92
Internalizados	0,90	0,86	0,89	0,89
Externalizados	0,87	0,90	0,91	0,92
Total	0,95	0,94	0,95	0,95

Nota: C: comunidad; DSM: *Diagnostic Statistic Manual, Manual Diagnóstico estadístico*; H: clínica; TDAH: trastorno por déficit de la atención e hiperactividad.

Tabla 2 Prueba de Feldt para la comparación de los coeficientes alpha de Cronbach por tipo de muestra

	α Cronbach		FE	p FE
	H N=62	C N=376		
<i>Escalas DSM</i>				
Afectivos	0,60	0,60	10,00 ^a	00,51
Ansiedad	0,73	0,63	10,37 ^b	00,93
Desarrollo	0,76	0,65	10,45 ^b	00,96
TDAH	0,70	0,73	10,11 ^a	00,72
Oposicionismo	0,72	0,77	10,21 ^a	00,85
<i>Perfil Clásico</i>				
Reactividad Emocional	0,82	0,72	10,55 ^b	00,98
Ansiedad/Depresión	0,72	0,67	10,17 ^b	00,77
Aislamiento	0,80	0,62	10,90 ^b	00,99
Quejas Somáticas	0,68	0,58	10,31 ^b	00,90
Sueño	0,73	0,64	10,33 ^b	00,91
Atención	0,55	0,57	10,04 ^a	00,61
Conducta agresiva	0,84	0,89	10,45 ^a	00,97
Internalizados	0,90	0,86	10,40 ^b	00,94
Externalizados	0,87	0,90	10,30 ^a	00,92
Total	0,95	0,94	10,20 ^b	00,80

DSM: *Diagnostic Statistic Manual, Manual Diagnóstico estadístico*; FE: Feldt Estadístico; a: grados de libertad (61, 375); b: grados de libertad (375, 61); p FE: valor de p de prueba estadística de Feldt.

perfil clásico reactividad emocional (0,82 vs. 0,72), ansiedad/depresión (0,72 vs. 0,67), aislamiento (0,80 vs. 0,62), quejas somáticas (0,68 vs. 0,58), problemas de sueño (0,73 vs. 0,64), internalizados (0,90 vs. 0,86) y para la escala total (0,95 vs. 0,94). En el mismo sentido fueron mayores los coeficientes alfa de Cronbach del grupo de comunidad frente al grupo clínico, para las subescalas del DSM, TDAH [DSM] (0,73 vs. 0,70), oposicionismo [DSM] (0,77 vs. 0,72) y del perfil clásico de problemas de atención (0,57 vs. 0,55) conducta agresiva (0,89 vs. 0,84) y externalizados (0,87 vs. 0,90). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas por medio de la prueba de Feldt (tabla 2).

Por sexo se notó que los ítems para evaluar a los niños tuvieron alfa de Cronbach más elevadas que las niñas para las subescalas del DSM, problemas del desarrollo [DSM] (0,74 vs. 0,73) y oposicionismo [DSM] (0,79 vs. 0,77), aislamiento (0,65 vs. 0,56), quejas somáticas (0,74 vs. 0,73) problemas de atención (0,69 vs. 0,68) e internalizados (0,89 vs. 0,88) (tabla 3). En contraste, las niñas tuvieron alfa de Cronbach más elevadas que los niños para las subescalas del DSM: Afectivos [DSM] (0,65 vs. 0,59), Ansiedad [DSM] (0,70 vs. 0,69), TDAH [DSM] (0,78 vs. 0,74), y del perfil clásico: reactividad emocional (0,78 vs. 0,77), sueño (0,69 vs. 0,67). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas por medio de la prueba de Feldt (tabla 4). Comparado con el informe de la madre, los ítems seleccionados por el padre tuvieron coeficientes de Cronbach mayores para todas las subescalas del DSM: afectivos [DSM] (0,59 vs. 0,61), ansiedad [DSM] (0,55 vs. 0,71), problemas del desarrollo [DSM] (0,63 vs. 0,75) y TDAH [DSM] (0,53 vs. 0,80). En contraste, los ítems seleccionados por la madre tuvieron coeficientes de

Tabla 3 Alfa de Cronbach por sexo del niño e informante

	Niño	Niña	Madre	Padre	Ambos
<i>CBCL/1,5-5</i>					
<i>Escalas DSM</i>					
Afectivos	0,59	0,65	0,59	0,61	0,81
Ansiedad	0,69	0,70	0,55	0,71	0,91
Desarrollo	0,74	0,72	0,63	0,75	0,83
TDAH	0,74	0,78	0,53	0,80	0,74
Oposicionismo	0,79	0,77	0,84	0,78	0,73
<i>Perfil Clásico</i>					
Reactividad Emocional	0,77	0,78	0,79	0,61	0,92
Ansiedad/Depresión	0,71	0,71	0,72	0,54	0,92
Aislamiento	0,65	0,56	0,60	0,45	0,90
Quejas Somáticas	0,74	0,73	0,74	0,64	0,81
Sueño	0,67	0,69	0,68	0,65	0,83
Atención	0,69	0,68	0,69	0,54	0,67
Conducta agresiva	0,90	0,90	0,90	0,89	0,94
Internalizados	0,89	0,88	0,89	0,82	0,97
Externalizados	0,91	0,91	0,92	0,90	0,95
Total	0,95	0,95	0,95	0,94	0,98

DSM: *Diagnostic Statistic Manual, Manual diagnóstico estadístico*; TDAH: Trastorno por déficit de la atención e hiperactividad.

Cronbach mayores para la subescala del DSM: oposicionismo [DSM] (0.85 vs. 0.78), y todas las del perfil clásico (tabla 3). La consistencia más elevada para casi todas las subescalas se obtuvo cuando ambos progenitores contestaron el cuestionario (tabla 3). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas por medio de la prueba de Feldt (tabla 5).

La confiabilidad del test-retest a una semana se estimó por medio de los coeficientes de correlación de Pearson en

los puntajes ($n = 36$) de la primera aplicación y la segunda de los CBCL/1.5-5. Para el total de la escala la correlación fue de 0,92. Excepto por la escala de quejas somáticas [DSM] (0,66) los demás coeficientes de correlación de Pearson de las subescalas del DSM y del perfil clásico fluctuaron de 0.73 (sueño) a 0.92 (total de problemas) (tabla 6). El coeficiente

Tabla 4 Prueba de Feldt para las alfas de Cronbach por sexo

	α Cronbach		FE	p FE
	Niño	Niña		
<i>Escalas DSM</i>				
Afectivo	0,59	0,65	10,17 ^a	00,87
Ansiedad	0,69	0,70	10,03 ^a	00,59
Desarrollo	0,74	0,72	10,07 ^b	00,70
TDAH	0,74	0,78	10,18 ^a	00,89
Oposicionismo	0,79	0,77	10,09 ^b	00,74
<i>Perfil Clásico</i>				
Reactividad Emocional	0,77	0,78	10,04 ^a	00,62
Ansiedad/Depresión	0,71	0,71	10,00 ^a	00,50
Aislamiento	0,65	0,56	10,25 ^b	00,95
Quejas Somáticas	0,74	0,73	10,03 ^b	00,60
Sueño	0,67	0,69	10,06 ^a	00,67
Atención	0,69	0,68	10,03 ^b	00,58
Conducta agresiva	0,90	0,90	10,00 ^b	00,49
Internalizados	0,89	0,88	10,09 ^b	00,73
Externalizados	0,91	0,91	10,00 ^b	00,49
Total	0,95	0,95	10,00^b	00,49

DSM: *Diagnostic Statistic Manual, Manual diagnóstico estadístico*; FE: Feldt Estadístico; Fe: Feldt estadístico; a: Grados de Libertad (191, 245); b: Grados de Libertad (245, 191); p FE: valor de P de prueba estadística de Feldt.

Tabla 5 Prueba de Feldt para la comparación de los coeficientes alpha de Cronbach por tipo de informante

	α Cronbach		FE	p FE
	Madre N=340	Padre N=42		
<i>Escalas DSM</i>				
Afectivo	0,59	0,61	10,05 ^a	00,60
Ansiedad	0,55	0,71	10,55 ^a	00,97
Desarrollo	0,63	0,75	10,48 ^a	00,96
TDAH	0,53	0,80	20,35 ^a	10,00
Oposicionismo	0,84	0,78	10,37 ^b	00,89
<i>Perfil Clásico</i>				
Reactividad Emocional	0,79	0,61	10,85 ^b	00,99
Ansiedad/Depresión	0,72	0,54	10,64 ^b	00,97
Aislamiento	0,60	0,45	10,37 ^b	00,89
Quejas Somáticas	0,74	0,64	10,38 ^b	00,89
Sueño	0,68	0,65	10,09 ^b	00,62
Atención	0,69	0,54	10,48 ^b	00,93
Conducta agresiva	0,90	0,89	10,10 ^b	00,89
Internalizados	0,89	0,82	10,63 ^b	00,97
Externalizados	0,92	0,90	10,25 ^b	00,80
Total	0,95	0,94	10,20^b	00,75

DSM: *Diagnostic Statistic Manual, Manual Diagnóstico estadístico*; FE: Feldt Estadístico; a: grados de libertad (41, 339); b: grados de Libertad (339,41); p FE: valor de p de prueba estadística de Feldt.

Tabla 6 Coeficientes de Correlación Intraclase (CCI) y de Pearson (r) del test-retest del CBCL/1,5-5

CBCL/10,5-5	México n=36			EU0, n=68
	CCI	IC 95%	r	r
<i>Escala DSM</i>				
Afectivos	0,92	(0,84-0,96)	0,87	0,79
Ansiedad	0,92	(0,84-0,96)	0,85	0,85
Desarrollo	0,88	(0,77-0,94)	0,79	0,86
TDAH	0,88	(0,76-0,93)	0,79	0,74
Oposicionismo	0,91	(0,82-0,95)	0,83	0,87
<i>Perfil Clásico</i>				
Reactividad emocional	0,91	(0,82-0,95)	0,83	0,87
Ansiedad / Depresión	0,92	(0,85-0,96)	0,86	0,68
Quejas somáticas	0,79	(0,60-0,89)	0,66	0,84
Aislamiento	0,87	(0,75-0,93)	0,78	0,80
Sueño	0,84	(0,69-0,92)	0,73	0,92
Atención	0,84	(0,69-0,92)	0,73	0,78
Conducta agresiva	0,95	(0,90-0,97)	0,90	0,87
Internalizados	0,95	(0,91-0,97)	0,92	0,90
Externalizados	0,95	(0,91-0,97)	0,91	0,87
Total	0,96	(0,92-0,98)	0,92	0,90

DSM: *Diagnostic Statistic Manual0, Manual Diagnóstico estadístico*; TDAH: trastorno por déficit de la atención e hiperactividad.

Tabla 7 Curva ROC escala total de problemas CBCL/1.5-5

	ABC	Sensibilidad	Especificidad	RV+	RV-
Referidos vs. no referidos clínicamente	0,77	0,73	0,70	2,25	0,4

Punto de corte 24.

ABC: área bajo la curva; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa.

de correlación intraclase (CCI) de la escala total de problemas fue de 0,96, y para el resto de las escalas el resultado se encontró en un rango de 0,79 (quejas somáticas) a 0,95 para las escalas de banda ancha de problemas internalizados y externalizados (tabla 6).

La curva de características operativas del receptor (tabla 7) muestra los resultados para la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva los grupos de niños referidos y no referidos clínicamente.

Discusión

En este estudio se investigó la consistencia interna, el test-retest y la validez de criterio del CBCL/1.5-5 en un grupo de preescolares. La consistencia interna del CBCL/1.5-5 fue de buena a excelente, sin embargo es necesario analizar algunos de los resultados. La subescala del DSM de afectivos resultó con alfas muy bajas, en parte porque en niños el constructo de depresión es poco consistente y los criterios del DSM no están adaptados para este grupo de edad, como lo señalaron Luby et al., 2002³³. Es conveniente resaltar que la subescala del perfil clásico de ansiedad/depresión, que contiene ítems para ambos trastornos, resultó con mayor consistencia que cuando los constructos se separan como ocurre también en el CBCL de 6-18 años²⁷.

Las quejas somáticas mostraron alfa de Cronbach bajas, como en otros trabajos realizados con el CBCL^{27,33}. Los varones preescolares tuvieron alfa más altas para las quejas somáticas comparados con las niñas; este hallazgo es inverso a lo informado para el grupo de los escolares y adolescentes en el estudio mexicano de validación, donde las alfa más altas correspondieron a las niñas y adolescentes (6-18 años)²⁷. Es posible que exista una influencia social en la disminución de la expresión de las quejas somáticas a lo largo del desarrollo, las cuales conforme los varones incrementan su edad, se tornan socialmente inaceptables, ocurriendo lo inverso para las niñas y adolescentes. En estudios comunitarios grandes se confirma esta tendencia³⁴.

Analizados por grupo, los constructos con una mayor frecuencia y distribución continua en la comunidad, como es el caso del trastorno por déficit de la atención³⁵ el oposicionismo desafiante (DSM) y los problemas de conducta^{36,37}, tuvieron alfa más altas en la muestra comunitaria, mientras que los constructos más frecuentes en ambientes psiquiátricos, como los problemas del desarrollo (DSM) o los problemas del sueño (DSM) presentaron alfa más elevadas en el grupo clínico³⁸. Analizados por sexo los trastornos con prevalencia mayor en el grupo de varones mostraron alfa más altas. Con respecto al sexo del informante es importante señalar que los ítems seleccionados por el padre tuvieron consistencia más elevada para las subescalas de: afectivos,

ansiedad, problemas del desarrollo y TDAH, en parte por una percepción aumentada de estos problemas, una tolerancia disminuida o ambos. En contraste, los ítems seleccionados por la madre tuvieron consistencia mayor para las subescalas de oposicionismo desafiante [DSM], reactividad emocional, ansiedad/depresión, aislamiento, quejas somáticas, problemas de sueño, atención, conducta agresiva, internalizados, externalizados y totales.

Los ítems seleccionados por consenso de ambos padres tuvieron la mayor consistencia, destacando la importancia de contar con la opinión de ambos progenitores para evaluar la conducta en este grupo de edad. La confiabilidad test-retest mide la estabilidad en el tiempo y, en general, fue de buena a excelente aun para constructos con una gran variabilidad, como son la ansiedad y los problemas de sueño.

En los diversos estudios de confiabilidad realizados con el CBCL el informante preferido es la madre, incluso se la considera aún mejor si el niño es un preescolar^{39,40}. Aunque este estudio confirma que, en comparación con el padre, la consistencia interna es mejor cuando el informante es la madre, el resultado más óptimo se obtuvo con la información de ambos padres.

Es importante resaltar que aunque demostramos diferencias en los coeficientes de Cronbach para los distintos grupos, estas diferencias no fueron significativas por medio de la prueba de Feldt, lo que nos permite afirmar que el CBCL/1.5-5 es confiable en los distintos grupos, comunitario, clínico, por sexo del niño e informante.

Conclusiones

Existen limitaciones de este estudio que ameritan comentarse. El estatus de referido frente al no referido clínicamente, como criterio para calcular la sensibilidad y especificidad, tuvo el propósito de comparar nuestros resultados con el estudio original de validación; sin embargo, los resultados fueron subóptimos. Es posible que factores como el estigma y la escasa red de servicios psiquiátricos de primer nivel influyan negativamente en la decisión de canalizar a los niños para el uso de servicios de psiquiatría y/o psicología.

La versión Mexicana de la escala CBCL/1.5-5 es una herramienta válida y confiable para el escrutinio de niños de 18 meses a 5 años, pudiendo usarse incluso en niños mayores con atrasos en el desarrollo. El instrumento es excelente, y en sintonía con la publicación reciente de los criterios del DSM-5⁴¹ que admite el diagnóstico dual de trastornos del espectro autista y del TDAH. La escala discrimina entre población referida y población no referida clínicamente. Además, por ser un instrumento de banda ancha que evalúa los problemas emocionales y conductuales más comunes, será muy útil para estudios epidemiológicos y clínicos que son necesarios en este grupo de edad. Los resultados son excelentes si se considera que los padres no se entrevistaron por personal capacitado para ello, como en el estudio de validación original^{26,28}, Por lo que su uso como escala autoaplicable quedó establecido.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para este trabajo.

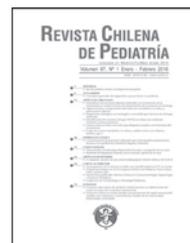
Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todas las familias que participaron en el estudio.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth text revision. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
2. Ivens C, Rehm L. Assessment of childhood depression: Correspondence between reports by child, mother, and father. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1988;27:738-47.
3. Luby J, Heffelfinger A, Mrakotsky C, et al. The clinical picture of depression in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:340-8.
4. Scheffer R, Niskala J. The diagnosis of preschool bipolar disorder presenting with mania: Open pharmacological treatment. *J Affect Disord.* 2004;82 Suppl 1:S25-34.
5. Tumuluru R, Weller E, Fristad M, Weller R. Mania in six preschool children. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:489-94.
6. Rice C, Nicholas J, Baio J, et al. Changes in autism spectrum disorder prevalence in 4 areas of the United States. *Disabil Health J.* 2010;3:186-201.
7. Luby J, Heffelfinger A, Mrakotsky C, Hessler M, Brown K, Hildebrand T. Preschool major depressive disorder: Preliminary validation for developmentally modified DSM-IV criteria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:928-37.
8. Luby JL, Mrakotsky C, Heffelfinger A, Brown K, Hessler M, Spitznagel E. Modification of DSM-IV criteria for depressed preschool children. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1169-72.
9. Earls F, Richman N. The prevalence of behavior problems in three-year-old children of West Indian-Born parents. *J Child Psychol Psychiatry.* 1980;21:99-106.
10. Earls F. Application of DSM-III in an epidemiological study of preschool children. *Am J Psychiatry.* 1982;139:242-3.
11. Earls F, Richman N. Behavior problems in pre-school children of West Indian-born parents: A re-examination of family and social factors. *J Child Psychol Psychiatry.* 1980;21:107-17.
12. Earls F. Prevalence of behavior problems in 3-year-old children: A cross-national replication. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37:1153-7.
13. Jenkins S, Bax M, Hart H. Behaviour problems in pre-school children. *J Child Psychol Psychiatry.* 1980;21:5.
14. Koot H, Verhulst F. Prevalence of problem behavior in Dutch children aged 2-3. *Acta Psychiatrica Scand Suppl.* 1991;367:1-37.

15. Richman N. Behaviour problems in pre-school children: Family and social factors. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1977;131:523-7.
16. Richman N, Stevenson J, Graham P. *Preschool to school: A behavioural study.* London: Academic Press; 1982.
17. Richman N, Stevenson J, Graham P. Prevalence of behaviour problems in 3-year-old children: An epidemiological study in a London borough. *J Child Psychol Psychiatry.* 1975;16:277-87.
18. Stevenson J, Richman N, Graham P. Behaviour problems and languageabilities at three years and behavioural deviance at eight years. *J Child Psychol Psychiatry.* 1985;26:215-30.
19. Thomas BH, Byrne C, Offord DR, Boyle MH. Prevalence of behavioral symptoms and the relationship of child, parent, and family variables in 4- and 5-year-olds: Results from the Ontario Child Health Study. *J DevBehavPediatr JDBP.* 1991;12:177-84.
20. Egger H, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: Presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:313-7.
21. Scheeringa M. Research diagnostic criteria for infants and preschool children: The process and empirical support. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:1504-12.
22. Glascoe F. Early detection of developmental and behavioral problems. *Pediatr Rev Am Acad Pediatr.* 2000;21:272-9.
23. Achenbach T, Rescorla L. En: Burlington VT, editor. *Manual for the ASEBA Preschool forms and profiles.* University of Vermont, Department of Psychiatry; 2000.
24. Achenbach T. *Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 Profile.* Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1992.
25. Ivanova M, Achenbach T, Rescorla L, et al. Preschool psychopathology reported by parents in 23 societies: Testing the seven-syndrome model of child behavior checklist for ages 1.5-5. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1215-24.
26. Valencia M, Andrade P. Validez youth self report para problemas de conducta en niños mexicanos. *Int J Clin Health Psychol.* 2005;15:499-520.
27. Albores L, Lara C, Esperón C, Cárdenas J, Pérez A, Villanueva G. Validez y fiabilidad del CBCL/6-18. Incluye las escalas del DSM. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35:393-9.
28. Oliva L, Castro C, García G. Adaptación del cuestionario sobre el comportamiento en niños de 1 1/2 a 5 años de Achenbach para niños de 4 a 5 años. *Enseñanza e Investigación en Psicología.* 2009;14:179-91.
29. Cronbach L. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika.* 1951;16:297-334.
30. Feldt L. A test of the hypothesis that Cronbach's alpha or Kuder-Richardson coefficient twenty is the same for two tests. *Psychometrika.* 1969;34:363-73.
31. Shrout P, Fleiss J. Intraclass correlations: Uses in assess ingrate reliability. *Psychol Bull.* 1979;86:420-8.
32. Murphy J, Berwick D, Weinstein M, Borus J, Budman S, Klerman G. Performance of screening and diagnostic tests: Application of receiver operating characteristic analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:550-5.
33. Döpfner M, Schmeck K, Berner W, Lehmkuhl G, Poustka F. Reliability and factorial validity of the Child Behavior Checklist: Analysis of a clinical and field sample. *Z FürKinder-Jugend Psychiatrie.* 1994;22:189-205.
34. Eminson D. Medically unexplained symptoms in children and adolescents. *Clin Psychol Rev.* 2007;27:855-71.
35. Polanczyk G, Willcutt E, Salum G, Kieling C, Rohde L. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43:434-42.
36. Murray J, Anselmi L, Gallo E, Fleitlich-Bilyk B, Bordin I. Epidemiology of childhood conduct problems in Brazil: Systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48:1527-38.
37. Canino G, Polanczyk G, Bauermeister J, Rohde L, Frick P. Does the prevalence of CD and ODD vary across cultures? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45:695-704.
38. Gadow K, Sprafkin J, Nolan E. DSM-IV symptoms in community and clinic preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:1383-92.
39. Flink I, Prins R, Mackenbach J, et al. Neighborhood ethnic diversity and behavioral and emotional problems in 3 year olds: Results from the Generation R Study. *PLoS One.* 2013;8:e70070.
40. Phares V. Accuracy of informants: Do parents think that mother knows best? *J Abnorm Child Psychol.* 1997;25:165-71.
41. American Psychiatric Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2013.



ARTÍCULO ORIGINAL

Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario del óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital, desde la perspectiva del sistema público de salud



Carlos Kilchemmann Fuentes^{a,b,*}, Carlos Vallejos Vallejos^{c,d} y Andrés Román Navarro^{a,d,e}

^a Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile

^b Facultad de Medicina, Escuela de Obstetricia y Puericultura, Universidad Mayor, Temuco, Chile

^c Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

^d Centro de Excelencia Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud basada en Evidencias (CIGES), Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

^e Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

Recibido el 11 de diciembre de 2015; aceptado el 2 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 3 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Óxido nítrico;
Insuficiencia respiratoria;
Hipertensión pulmonar persistente;
Análisis costo-efectividad

Resumen El óxido nítrico inhalatorio (ONi) es actualmente la terapia de primera línea en la insuficiencia respiratoria hipoxémica grave del recién nacido; la mayor parte de los centros neonatales de regiones en Chile no cuentan con esta alternativa terapéutica.

Objetivo: Determinar el costo-efectividad del ONi en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria asociada a hipertensión pulmonar del recién nacido, comparado con el cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad.

Pacientes y método: Se modeló un árbol de decisiones clínicas desde la perspectiva del sistema de salud público chileno, se calcularon razones de costo-efectividad incremental (ICER), se realizó análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, se estimó el impacto presupuestario, software: TreeAge Health Care Pro 2014.

Resultados: La alternativa ONi produce un aumento promedio en los costos de 11,7 millones de pesos por paciente tratado, con una razón de costo-efectividad incremental comparado con el cuidado habitual de 23 millones de pesos por muerte o caso de oxigenación extracorpórea evitada. Al sensibilizar los resultados por incidencia, encontramos que a partir de 7 casos tratados al año resulta menos costoso el óxido nítrico que el traslado a un centro de mayor complejidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.kilchemmann@mayor.cl (C. Kilchemmann Fuentes).

KEYWORDS

Nitric oxide;
Respiratory
insufficiency;
Persistent foetal
circulation syndrome;
Cost-benefit analysis

Conclusiones: Desde la perspectiva de un hospital regional chileno incorporar ONi en el manejo de la insuficiencia respiratoria neonatal resulta la alternativa óptima en la mayoría de los escenarios posibles.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cost effectiveness and budget impact analysis of inhaled nitric oxide in a neonatal unit from the perspective of the public health system

Abstract Inhaled nitric oxide (iNO) is currently the first-line therapy in severe hypoxaemic respiratory failure of the newborn. Most of regional neonatal centres in Chile do not have this therapeutic alternative.

Objective: To determine the cost effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of respiratory failure associated with pulmonary hypertension of the newborn compared to the usual care, including the transfer to a more complex unit.

Patients and method: A clinical decision tree was designed from the perspective of Chilean Public Health Service. Incremental cost effectiveness rates (ICER) were calculated, deterministic sensitivity analysis was performed, and probabilistic budget impact was estimated using: TreeAge Pro Healthcare 2014 software.

Results: The iNO option leads to an increase in mean cost of \$ 11.7 million Chilean pesos (€ 15,000) per patient treated, with an ICER compared with the usual care of \$ 23 million pesos (€ 30,000) in case of death or ECMO avoided. By sensitising the results by incidence, it was found that from 7 cases and upwards treated annually, inhaled nitric oxide is less costly than the transfer to a more complex unit.

Conclusions: From the perspective of a Chilean regional hospital, incorporating inhaled nitric oxide into the management of neonatal respiratory failure is the optimal alternative in most scenarios.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El óxido nítrico inhalatorio (ONi) es la terapia de primera línea en el manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica con hipertensión pulmonar del recién nacido. Existe evidencia contundente sobre la eficacia de este tratamiento en reducir la incidencia de casos que requieren oxigenación con membrana extracorpórea y el resultado combinado de muerte o necesidad de ECMO¹, disminuir los días de hospitalización², la incidencia de fracaso en el tratamiento (índice de oxigenación mayor a 40) y los días de oxigenoterapia³. Debido al alto costo de implementación y suministro, la mayor parte de los centros neonatales de regiones en Chile no cuenta con esta terapia, debiendo trasladar a los recién nacidos que lo requieren a centros de mayor complejidad en la capital, o tratarlos con los recursos disponibles. No existen evaluaciones económicas previas, realizadas en Chile o en otros países latinoamericanos, sobre el óxido nítrico en recién nacidos. Se identificó en la literatura 5 evaluaciones económicas sobre esta terapia⁴⁻⁸, todas desarrolladas en centros norteamericanos, 2 se excluyeron del análisis por que incluían prematuros menores de 34 semanas^{9,10}; entre los estudios analizados existe concordancia sobre el costo efectividad del óxido nítrico en recién nacidos en distintos escenarios y con distintos umbrales de pago⁴⁻⁶.

El objetivo fue determinar la costo efectividad del ONi en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria asociada a hipertensión pulmonar del recién nacido, comparado con el cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad, en la unidad de cuidados intensivos neonatal del hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, durante el año 2014.

Pacientes y método

Se realizó un análisis de costo efectividad, modelado a través de un árbol de decisiones clínicas (fig. 1), considerando como medida de efectividad: recién nacido dado de alta vivo, sin requerimiento de oxigenación extracorpórea. Los resultados de efectividad del óxido nítrico comparado con el cuidado habitual se obtuvieron desde una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis Cochrane, disminución del resultado combinado de muerte o necesidad de ECMO —RR: 0,65, IC 95%: 0,55 a 0,76³— y se sensibilizó por intervalos de confianza. Horizonte temporal: un año; perspectiva de la evaluación económica: sistema público de salud chileno. Se utilizó el software TreeAge Health Care Pro 2014. Alternativas comparadas: cuidado habitual, traslado aeromédico con óxido nítrico a centro de mayor complejidad y tratamiento con óxido nítrico en el hospital local. Criterios de inclusión: neonato igual o mayor a 34 semanas, clasificado

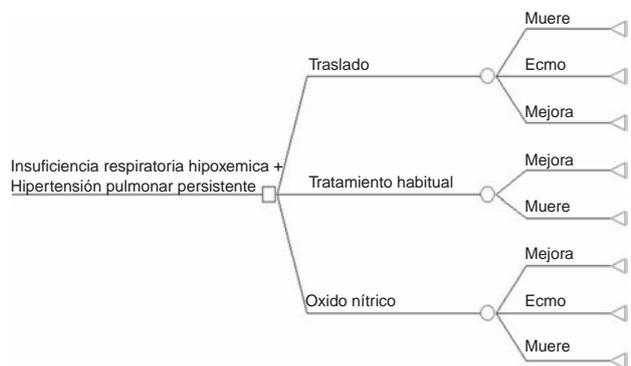


Figura 1 Análisis de costo efectividad-árbol de decisiones clínicas.

con una o ambas de las siguientes condiciones: insuficiencia respiratoria hipoxémica (índice de oxigenación igual o superior a 25) o hipertensión pulmonar persistente (clínica o ecocardiografía). Costos: se realizó microcosteo en pesos chilenos en función del arancel de prestaciones del Fondo Nacional de Salud (FONASA) del año 2014, el arancel del hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena del año 2014, el contrato de la empresa distribuidora de óxido nítrico (INOMAX®) y el presupuesto de 2 empresas de traslado aeromédico. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de una vía por las variaciones de costos en relación con el número de pacientes tratados y por las variaciones en los costos del cuidado habitual, y un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulación de Monte Carlo. El protocolo fue aprobado por la subdirección médica, la unidad de supervisión de investigaciones clínicas y la dirección del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena.

Resultados

Costos del cuidado habitual

Los costos promedios según la condición de egreso son los siguientes: sobrevivientes 4.276.068 de pesos chilenos (\$) (SD: 2.161.699 \$, rango: 2.440.730 \$, 10.051.903 \$), fallecidos 3.605.584 \$ (SD: 3.495.099 \$, rango: 1.056.550 \$, 9.516.631 \$), el costo promedio por paciente tratado con el cuidado habitual es de 3.710.400 \$ (SD: 2.161.699 \$, rango: 944.451 \$, 10.051.903 \$), sin diferencias significativas entre los costos del grupo egresados vivos y fallecidos ($p=0.91$). El costo monetario promedio por paciente trasladado a otro centro fue de 5.563.638 \$ (SD: 2.543.307 \$; rango: 4.885.412 \$, 21.158.180 \$). Costos del ONi: considerando la duración de la terapia publicada en los ensayos clínicos 48 a 96 h³, los costos clínicos y los costos asociados a la implementación de INOMAX®, el costo promedio por paciente tratado con óxido nítrico estimado es 5.984.125 \$ (SD: 3.001.033 \$, rango: 4.726.526 \$, 7.241.725 \$).

Análisis de costo efectividad

En el análisis se consideró como máxima disponibilidad a pagar 3 PIB per cápita por muerte evitada, considerando las recomendaciones de la OMS, monto que en nuestro país

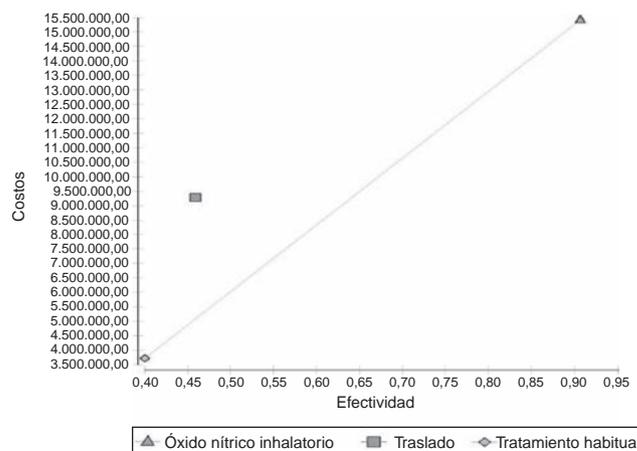


Figura 2 Plano costo-efectividad.

equivale a 40.932.555 \$ (septiembre de 2014). En la figura 2 se observa el plano de costo-efectividad; la intervención en estudio se encuentra en el cuadrante NE del plano, por lo que se trata de una alternativa más costosa y a la vez más efectiva. El análisis de costo-efectividad indica como la alternativa óptima el óxido nítrico, los costos incrementales, las razones de costo-efectividad, las razones de costo-efectividad incremental y el beneficio monetario neto (tabla 1).

Análisis de sensibilidad determinístico

Costos fijos del óxido nítrico según la incidencia estimada; las categorías consideran cambios en la incidencia de la enfermedad de 3 a 8 casos al año, los costos totales se asignaron por el n.º de pacientes estimados (fig. 3). Este análisis demuestra que a partir de 7 casos tratados al año los costos incrementales del óxido nítrico son menores a los del traslado, y llega a ser tan rentable como un ICER de 7,2 \$ millones por muerte evitada. Estimamos que en cerca del 20% de los casos tratados con cuidado habitual, los costos son mayores a 7,7 \$ millones. En este rango los costos incrementales del óxido nítrico sobre el cuidado habitual disminuyen a 5,3 \$ millones y los costos promedios del traslado superan los del óxido nítrico (15,6 millones \$ vs 15,4 millones \$), por lo que esta alternativa se vuelve dominada por óxido nítrico con un ICER de -463,052 \$ por muerte evitada.

Análisis de sensibilidad probabilístico

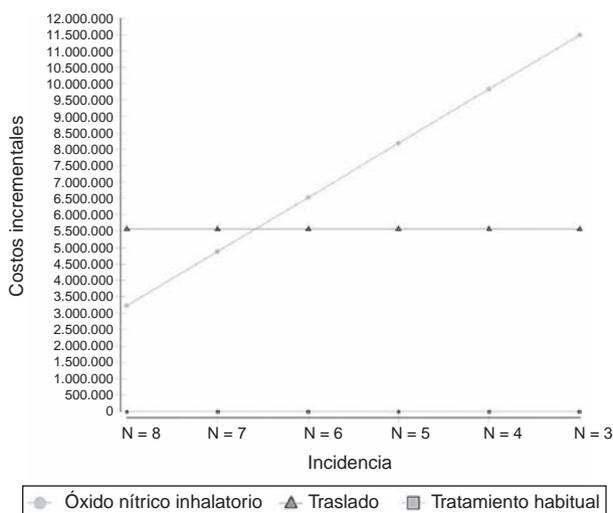
Considerando una disponibilidad a pagar de 2 PIB per cápita, la estrategia óptima en el 70% de los escenarios es el óxido nítrico, en el 27% de los escenarios es el cuidado habitual y solo en el 3% de estos es el traslado. En la curva de aceptabilidad, entre los valores de disponibilidad a pagar de 2 a 3 PIB per cápita (27.288.370 \$ a 40.932.555 \$), la probabilidad de que el óxido nítrico resulte costo efectivo aumenta de 70% a 94%, la probabilidad de que el cuidado habitual resulte costo efectivo disminuye de 7% a 3%, finalmente la probabilidad de que el traslado resulte una alternativa costo efectiva se mantiene cercana al 3% en todo el rango de disponibilidad a pagar.

Tabla 1 Ranking de costo-efectividad

Estrategia	Costos	C. incr	Efectividad	E. incr.	C/E incr.	BMN	C/E
T. habitual	3.710.400		0,4			12.670.808	9.271.364
Traslado	9.274.038	5.563.638	0,46	0,06	94.619.693	9.514.004	20.204.875
Óxido nítrico	15.418.845	11.708.445	0,91	0,51	23.102.694	21.706.982	16.999.829

Costos expresados en pesos chilenos.

BMN: beneficio monetario neto; C. incr: costo incremental; E. incr: efectividad incremental.

**Figura 3** Análisis de sensibilidad por incidencia.

Análisis de impacto presupuestario

En la tabla 2 se muestran los costos financieros netos que incorporaría el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, al dar cobertura al tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica neonatal con ONi. Considerando una incidencia de casos moderados o graves de 3 a 8 por año, los costos financieros netos presentan un aumento en 4,7\$ millones por cada nuevo paciente tratado, sin embargo, los costos incrementales individuales presentan una disminución al aumentar el número de pacientes tratados. El mejor escenario posible se presenta a partir de los 6 casos tratados al año, ya que desde este punto los costos individuales son de menos de 8,8 millones de \$ por paciente.

Discusión

Armstrong et al. (2010) estimaron el costo efectividad de la administración precoz de óxido nítrico vs el inicio de la administración durante el traslado o en el centro

terciario, desde la perspectiva de un hospital, con datos de efectividad de un ensayo clínico realizado en Chile, que demostró menores costos para la administración precoz 13,1 millones de \$ vs 16,6 millones de \$. La curva de aceptabilidad entre las alternativas demostró que el ONi precoz tenía más de un 90% de probabilidad de ser el tratamiento más rentable⁴. Angus et al. (2003) estudiaron la costo efectividad del ONi desde una perspectiva social, modelando un árbol de decisiones con los resultados de 2 ensayos clínicos (n=483), y concluyen que ONi tiene un perfil favorable de costo-efectividad cuando se inicia, ya sea en los centros de ECMO o en hospitales locales. Desde esta perspectiva ONi resultó ser más eficaz y más económico, ahorro de costos de 1,1 millones de \$ por caso, a pesar de los costos de adquisición de 3,3 millones de \$, principalmente como resultado de la disminución de la necesidad de ECMO⁵. Lorch et al. (2004) evaluaron el impacto económico de la adición de óxido nítrico en el protocolo de tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente, utilizando un modelo de árbol de decisiones desde una perspectiva social, el óxido nítrico aumentó los costos en un promedio de 698,292 \$ por caso tratado, la relación coste efectividad incremental fue de 20,3 millones de \$ por muerte evitada y 11,6 millones de \$ por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Los autores concluyen que ONi resulta costo efectivo, pero no para ahorrar costos en el tratamiento⁶. A diferencia de lo publicado por Angus et al. (2003), el óxido nítrico en nuestro análisis no permite ahorrar costos, incorporarlo en un hospital regional implica un aumento significativo de estos en 16,8 millones de \$ a 21,5 millones de \$ de incremento presupuestario al año. Estimamos un ICER comparado con el cuidado habitual de 23 millones de \$ por muerte o caso de oxigenación extracorpórea evitada, mayor a lo publicado por Lorch et al. (2004), los que estimaron un ICER de 18,3 millones de \$ por muerte evitada o 10,4 millones de \$ por QALY ganado. En el análisis de Armstrong et al. (2010), que compara el uso precoz vs tardío de óxido nítrico, esta primera alternativa presenta un perfil favorable de costo efectividad en el 90% de los escenarios, y una razón de costo efectividad de 16 millones

Tabla 2 Costos financieros netos

Incidencia anual	Costos terapia ONi	Facturación mínima	Arriendo de equipos	Costo financiero neto	Costo individual
3 casos	17.952.375 \$	11.318.391 \$	9.431.997 \$	38.702.763 \$	12.900.921 \$
4 casos	23.936.500 \$	10.060.792 \$	9.431.997 \$	43.429.289 \$	10.857.322 \$
5 casos	29.920.625 \$	8.803.193 \$	9.431.997 \$	48.155.815 \$	9.631.163 \$
6 casos	35.904.750 \$	7.545.594 \$	9.431.997 \$	52.882.341 \$	8.813.723 \$
7 casos	41.888.875 \$	6.287.995 \$	9.431.997 \$	57.608.867 \$	8.229.838 \$
8 casos	47.873.000 \$	5.030.396 \$	9.431.997 \$	62.335.393 \$	7.791.924 \$

ONi: óxido nítrico inhalatorio; \$: pesos chilenos.

de \$ por unidad de efectividad, similar a la estimada en nuestro análisis de 17 millones de \$ por unidad de efectividad, con un perfil de costo efectividad favorable entre el 70% al 94% de los escenarios posibles. Nosotros estudiamos los costos y los resultados clínicos de incorporar ONi al tratamiento de la insuficiencia respiratoria neonatal moderada o grave, y los comparamos con los del cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad; nuestro estudio es pionero, ya que incluye la perspectiva del Sistema Público de Salud chileno, reportando un análisis de impacto presupuestario para un hospital regional, junto al número de pacientes necesario a tratar para que incorporar esta terapia resulte menos costoso que el traslado. Considerando el número de partos anual en la Región de la Araucanía en 13.024 (INE 2012), y el riesgo de presentar hipertensión pulmonar moderada o grave, estimamos que incorporar óxido nítrico podría beneficiar de 13 a 27 pacientes por año, si consideramos solo los casos más graves (20%), se tratarían 3 a 8 pacientes por año, número que incrementaría si consideramos los pacientes que eventualmente pueden derivarse de otros centros de la zona sur. La principal limitación en nuestro análisis es que se realizó en un solo centro, incorporar los resultados de distintos centros en otras regiones permitiría realizar comparaciones y conclusiones a nivel nacional.

Conclusiones

El ONi es un tratamiento costoso, genera un incremento significativo de costos a la institución, pero al mismo tiempo es la alternativa de mayor efectividad en evitar muertes o casos de oxigenación extracorpórea. Desde la perspectiva de un hospital regional chileno, incorporar óxido nítrico en el manejo de la insuficiencia respiratoria neonatal resulta la alternativa óptima en el 70% al 94% de los escenarios posibles. Los costos asociados a las cláusulas del contrato de óxido nítrico, la incidencia anual de casos y las variaciones en los costos de la práctica habitual parecen ser los parámetros que más influyen en las variaciones de costos incrementales y las razones de costo-efectividad. Finalmente, concluimos que si bien tratar un caso nuevo aumenta los costos financieros netos, los costos incrementales del óxido nítrico disminuyen al aumentar el número de pacientes tratados, efecto similar al observado en la razón de costo-efectividad incremental; a partir de 7 casos anuales resulta menos costoso incorporar óxido nítrico que trasladar a otro centro.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana

responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. *Semin Perinatol.* 2005;29:8-14.
2. Roofthoof MT, Elema A, Bergman KA, Berger RM. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Med.* 2011;2011:858154, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/858154>
3. Finer N, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7:CD000399.
4. González A, Fabres J, D'Apremont I, et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2010;30:420-4, <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2009.171>
5. Lowe CG, Trautwein JG. Inhaled nitric oxide therapy during the transport of neonates with persistent pulmonary hypertension or severe hypoxic respiratory failure. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1025-31.
6. Armstrong EP, Dhanda R. Cost-effectiveness of early compared to late inhaled nitric oxide therapy in near-term infants. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2795-800, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.533649>
7. Angus DC, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Clark RH, Roberts MS. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. *Pediatrics.* 2003;112:1351-60.
8. Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004;114:417-26.
9. Zupancic JA, Hibbs AM, Palermo L, et al., NO CLD Trial Group. Economic evaluation of inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2009;124:1325-32, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-3214>
10. Watson RS, Clermont G, Kinsella JP, et al., Prolonged outcomes after nitric oxide investigators. Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year. *Pediatrics.* 2009;124:1333-43, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0114>



ARTÍCULO ORIGINAL

Alergia al látex en un hospital pediátrico. Caracterización y factores de riesgo



Michael Bailey^a, Ximena Norambuena^b, Gigia Roizen^c, Jorge Rodríguez^d
y Arnoldo Quezada^{a,*}

^a Departamento de Pediatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

^b Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago de Chile, Chile

^c Programa Especialistas en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

^d Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

Recibido el 14 de diciembre de 2015; aceptado el 23 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 25 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Alergia;
Látex;
Sensibilización;
Síndrome látex-fruta

Resumen

Introducción: La prevalencia de sensibilización al látex es variable. Se describen diversos factores de riesgo para la sensibilización al látex, como riesgo genético, atopia y múltiples intervenciones quirúrgicas.

Objetivo: Caracterizar los pacientes con sospecha de alergia al látex, analizar sus características clínicas y factores de riesgo.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo, descriptivo, en niños derivados a la Unidad de Inmunología pediátrica por sospecha de alergia al látex y para confirmación diagnóstica. Se revisaron síntomas por contacto o exposición a materiales con látex. Se identificó factores de riesgo para la sensibilización al látex: patologías con múltiples intervenciones quirúrgicas (espina bífida, mielomeningocele, escoliosis y alteraciones nefrourológicas), atopia (rinitis o asma, dermatitis atópica), y se realizó *prick test* y/o IgE específica para látex. Se efectuó un modelo de regresión logística multivariado para asociar síntomas de exposición al látex con enfermedades de base y condiciones de riesgo.

Resultados: Se reclutaron 106 pacientes, de los cuales 50 fueron analizables. El 96% eran mayores de 5 años de edad al momento del diagnóstico. La mayoría de los factores de riesgo descritos en la literatura eran observables en estos pacientes (múltiples cirugías, malformaciones neurológicas y nefrourológicas, intervenciones quirúrgicas antes del año de edad y cateterismo vesical repetido). Luego de la exposición, las manifestaciones cutáneo-mucosas fueron las más frecuentes (52%), seguidas por las respiratorias (36%). El 100% de los pacientes estaban sensibilizados al látex.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aquezada@med.uchile.cl (A. Quezada).

KEYWORDS

Allergy;
Latex;
Sensitisation;
Latex-fruit syndrome

Conclusión: La sensibilización y alergia al látex es un problema relevante en niños con factores de riesgo. Los resultados mostrados plantean importantes desafíos en relación con medidas preventivas.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Latex allergy in a paediatric hospital. Characteristics and risk factors**Abstract**

Introduction: The prevalence of latex sensitisation varies according to the population studied. There are various risk factors that increase latex sensitisation, such as genetic risk, atopy, and multiple surgeries.

Objective: To characterise patients referred to an Immunology Unit with suspected latex allergy, and to analyse their clinical features and risk factors.

Patients and method: A retrospective, descriptive study was conducted on children suspected of latex allergy. Their medical records were reviewed in order to assess symptoms with contact or exposure to latex materials. Known risk factors to latex sensitisation, such as pathologies requiring repeated surgery (spina bífida, myelomeningocele, scoliosis and nephro-urological alterations), atopy (rhinitis, asthma, atopic dermatitis) were investigated. A prick test and/or specific IgE to latex were also performed. A multivariate logistic regression model was performed to find associations between symptoms triggered by exposure to latex with underlying diseases and other risk conditions.

Results: A total of 106 patients were enrolled in the study, of whom 50 were evaluable. At diagnosis 96% of patients were older than five years. Most of the risk factors described were observable in these patients, such as multiple surgeries, neurological and nephro-urological malformations, surgery before one year-old, and repeated bladder catheterisation. After latex exposure, mucous cutaneous manifestations were the most common (52%), followed by respiratory symptoms (36%). All patients were sensitised and allergic to latex.

Conclusion: Latex allergy is a significant problem in children with risk factors. The results shown in this study raise important challenges for preventive measures and awareness.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El látex es un producto vegetal procesado que se obtiene de la savia del árbol *Hevea brasiliensis*, y que contiene principalmente goma natural y en menor medida proteínas, lípidos e hidratos de carbono¹. Se han identificado y clonado alrededor de 15 proteínas de látex que se comportan como alérgenos, nominándose con el prefijo Hev b².

La prevalencia de sensibilización al látex es variable de acuerdo a la población donde se estudie. En la población general, se ha descrito una prevalencia de 1%^{3,4}. En grupos donde el contacto es mayor, como los trabajadores de la salud, los trabajadores de la industria del látex y los pacientes sometidos a múltiples cirugías, la prevalencia es mucho mayor, describiéndose un 17, 8 y 37%, respectivamente. Los pacientes con espina bífida o mielomeningocele representan la población de mayor prevalencia, con sensibilización de hasta un 67%⁵.

Se han descrito diversos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar sensibilización al látex. El primero de ellos es el factor genético, ya que existen genes que se han asociado, particularmente *HLA* de clase II⁶. Un segundo factor de riesgo es el número de intervenciones

quirúrgicas a las que se ha sometido un paciente, siendo las cirugías urológicas, traumatológicas y algunas neurológicas, como la instalación de una válvula ventriculoperitoneal, las que se han descrito como las más asociadas a esta condición⁷. Un tercer factor de riesgo de presentar alergia al látex está dado por el antecedente de atopia⁴. Una de las explicaciones de este fenómeno radica en un concepto que se ha denominado «diseminación de la sensibilización», donde la sensibilización a un alérgeno promovería la de otro. También se ha descrito como factor de riesgo la presencia de alergia alimentaria a frutas y verduras de la familia látex, aunque podría catalogarse como un fenómeno paralelo⁸. El reconocimiento por IgE específicas de estructuras proteicas similares al látex, de probable relación filogenética, en alimentos tales como palta, plátano, kiwi, papaya y castaña, entre otros, ha permitido establecer una reactividad cruzada denominada síndrome látex-fruta, de manera que sujetos sensibilizados al látex presentan reacciones locales o sistémicas tras la ingesta de estos alimentos⁹.

Las manifestaciones clínicas de la alergia al látex pueden dividirse de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico¹⁰. Existen mecanismos inmunológicos y no inmunológicos mediante los cuales el látex puede producir síntomas. Dentro de los

inmunológicos, existen los mecanismos de hipersensibilidad inmediata y retardada. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I, se producen por reconocimiento mediante IgE específicas contra alérgenos proteicos del látex, los Hev-b, que han ingresado por vía hematogena, inhalatoria, transmucosa o cutánea, manifestándose clínicamente como anafilaxia, urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis o asma¹¹. Las reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV son mediadas principalmente por linfocitos T sensibilizados a aditivos del látex y no a la proteína Hev-b propiamente como tal. Su manifestación clínica habitual es la dermatitis de contacto alérgica¹². Otras veces los componentes del látex pueden producir una dermatitis de contacto irritativa aguda o crónica, que representa la manifestación clínica principal causada por mecanismos no inmunológicos⁷. Si bien no es una sensibilización, la pérdida de la indemnidad de piel y/o mucosas podría favorecer posteriormente la alergia en estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue caracterizar a los pacientes derivados por sospecha de alergia al látex y para confirmación diagnóstica a la Unidad de Inmunología pediátrica, analizar sus características clínicas y factores de riesgo.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo, de tipo descriptivo, realizado en pacientes derivados a la Unidad de Inmunología del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés por sospecha de alergia al látex y para confirmación diagnóstica. Se recolectó la información desde las fichas clínicas, extrayéndose antecedentes demográficos y clínicos. Se evaluaron antecedentes perinatales, antecedentes mórbidos personales y síntomas presentados con el contacto o exposición a materiales con látex.

Se buscó en forma dirigida la presencia de factores de riesgo conocidos para presentar sensibilización al látex: patologías que requieran intervenciones quirúrgicas repetidas (espina bífida, mielomeningocele, escoliosis congénita y alteraciones nefrourológicas), número de hospitalizaciones, número de intervenciones quirúrgicas, síntomas con frutas de la familia látex, y manifestaciones de atopia como rinitis o asma alérgica y dermatitis atópica.

Todos los pacientes fueron evaluados con estudio de hipersensibilidad inmediata con *prick test* y/o IgE específica de acuerdo a recomendaciones y consensos^{13,14}. Se realizó *prick test* con extracto comercial de látex (Leti, España). La lectura se realizó a los 15 min, considerando como resultado positivo una pápula cuyo diámetro promedio fuese mayor a 3 mm con control negativo (solución fisiológica) y control positivo de histamina 10 mg/ml. Para determinar los niveles de IgE específica en plasma se usó RAST (Radioalergosorbent test, Pharmacia Diagnostics) y se consideró como resultado positivo un valor mayor de 0,35 Ku/l.

Se excluyeron los pacientes con registros incompletos en la ficha clínica, usuarios de antihistamínicos o corticoterapia al momento de la realización de las pruebas diagnósticas y pacientes con pruebas diagnósticas realizadas parcialmente o no realizadas por factores técnicos (lesiones cutáneas en sitios de realización). Este trabajo contó con la aprobación del comité de ética local.

Análisis estadístico. Para los datos estadísticos descriptivos se utilizó promedios y desviaciones estándar en variables cuantitativas y frecuencia más porcentajes para variables cualitativas. Para la asociación de datos se realizó un modelo de regresión logística multivariado para buscar asociación entre manifestaciones clínicas desencadenadas por exposición al látex con enfermedades de base y otras condiciones de riesgo. Para todos los efectos se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En el período de estudio fueron derivados 106 pacientes, de los cuales 50 fueron analizables y 56 pacientes fueron excluidos por falta de pruebas diagnósticas.

De los 50 pacientes analizados, 29 (58%) eran mujeres. Al momento de la inclusión, la edad promedio era 12,8 años (rango 5-19 años), y al momento del diagnóstico la edad promedio fue 9,7 años (rango 3-15 años), con solo 2 pacientes menores de 5 años. Entre los antecedentes destaca que 21 presentaban rinitis alérgica, 16 asma alérgica y 10 presentaban dermatitis atópica. Tres habían sido prematuros. En búsqueda dirigida de síndrome látex-fruta, se encontró que 13 pacientes presentaban síntomas con frutas de la familia látex: 5 pacientes presentaban síntomas tras la ingesta de plátano, 4 con kiwi, 3 con durazno y uno con papaya.

Entre las manifestaciones clínicas presentadas tras la exposición al látex, las cutáneo-mucosas fueron las más frecuentes ($n = 26$, 52%): 15 pacientes presentaron urticaria, 7 presentaron eritema y prurito, y 4 angioedema. Las manifestaciones respiratorias siguieron en frecuencia ($n = 18$, 36%): 9 pacientes presentaron coriza, 5 estridor, 3 dificultad respiratoria y uno sibilancias. Se observó anafilaxia definida de acuerdo a las guías de la *World Allergy Organization* (WAO)¹⁴ en 10 pacientes (20%). Quince (30%) habían presentado signos locales de urticaria y eritema perioral al contacto con globos (tabla 1). Ocho pacientes fueron derivados desde pabellón por haber presentado una reacción perioperatoria ante la exposición al látex. En este grupo, 4 eran varones, con edad promedio de 9,7 años (rango 3-15 años), 5 habían sido sometidos a más de 3 intervenciones quirúrgicas y 4 presentaron anafilaxia. No hubo diferencias significativas con el resto de enfermos estudiados por ser un grupo pequeño, aunque hubo una tendencia a concentrar asmáticos, reacción perioral con globos y altos niveles de IgE específica.

En 45 (90%) pacientes el *prick test* resultó positivo; a 27 pacientes se les realizó IgE específica para látex, siendo positiva en 26 casos (tabla 2). Los 5 pacientes en que no se realizó test cutáneo por contraindicación del procedimiento tuvieron IgE específica positiva. El único paciente que tuvo IgE específica para látex negativa tuvo *prick test* positivo. Por lo tanto, todos los pacientes incluidos estaban sensibilizados y eran alérgicos al látex.

El cateterismo vesical como procedimiento repetido estuvo presente en un 24% de los pacientes, todos con malformaciones de la vía urinaria, además de vejiga neurogénica o defectos de tubo neural. Un 10% de los pacientes requerían enemas evacuantes en forma repetida, y correspondieron en su totalidad a pacientes que tenían mielomeningocele u otro defecto de tubo neural. Al evaluar los factores de riesgo, se observó que la exposición

Tabla 1 Antecedentes, enfermedades de base y manifestaciones clínicas

	n (%)
Antecedente prematuridad	3 (6)
Antecedente ventilación mecánica	8 (16)
Hidrocefalia	8 (16)
Mielomeningocele	8 (16)
Vejiga neurogénica	9 (18)
Malformación urogenital	9 (18)
Cateterismo vesical repetido	12 (24)
Enemas evacuantes repetidos	5 (10)
Intervenciones quirúrgicas (3 o más)	20 (40)
Intervención quirúrgica antes del año de edad	18 (36)
Dermatitis atópica	10 (20)
Rinitis	21 (42)
Asma	16 (32)
Síndrome látex-fruta	13 (26)
Reacción perioral al contacto con globos	15 (30)
Reacción perioperatoria	8 (16)
Urticaria	15 (30)
Prurito	7 (14)
Angioedema	4 (8)
Coriza	9 (18)
Dificultad respiratoria	3 (6)
Estridor	5 (10)
Sibilancias	1 (2)
Anafilaxia	10 (20)

quirúrgica fue un factor frecuente presente en la muestra, con un promedio de 2,82 intervenciones, alcanzando un 60% del total de pacientes. Someterse a una primera cirugía antes del año de vida fue el factor de riesgo más trascendente de presentar alergia al látex con manifestación sistémica grave (OR 10,7; intervalo de confianza: 3,28-37,19).

En la tabla 3 se muestran los resultados de la regresión logística multivariada. Al evaluar los síntomas que presentaron los enfermos alérgicos al látex (anafilaxia, urticaria, angioedema, sibilancias y otros) mediante regresión logística multivariada, los factores de riesgo con

Tabla 2 Resultados de *prick test* e IgE específica a látex

	<i>Prick test</i> n = 45 pacientes	IgE específica a látex n = 27 pacientes
Positivo	45	26
Negativo	0	1

asociación estadísticamente significativa para cada síntoma fueron: para anafilaxia, mielomeningocele, vejiga neurogénica, cateterismo vesical repetido, intervención quirúrgica antes de cumplir el primer año de edad y cirugías totales; para presentar urticaria, las mismas condiciones menos cirugías totales, pero además hidrocefalia y reacción perioral al contacto con globos; para angioedema y sibilancias, intervenciones quirúrgicas antes del año de edad (tabla 3). Todas las otras enfermedades de base, o procedimientos, o condiciones analizadas, no fueron factores de riesgo ni protectores asociados de los síntomas observados ($p > 0,05$; OR entre 0,21 y 0,68).

Discusión

En este estudio, todos los pacientes estudiados estaban sensibilizados y eran alérgicos al látex. De acuerdo a lo descrito en la literatura, la sensibilización al látex en la población pediátrica varía entre el 34 y el 70%, o más en pacientes sometidos a múltiples cirugías¹⁵⁻¹⁷.

Todos los pacientes presentaron síntomas que podrían estar explicados por hipersensibilidad de tipo I. El 90% de los pacientes fueron sometidos a la realización de un *prick test* para evaluar la sensibilización de este tipo al látex, y un 54% de los pacientes fueron sometidos al estudio mediante IgE específica para látex, que evalúa el mismo tipo de hipersensibilidad. Esto muestra la tendencia general a la menor utilización de pruebas séricas, siendo estas útiles especialmente en el contexto de una reacción severa por ser más seguras, a pesar de tener una especificidad y valor predictivo negativo limitados.

Según diversos estudios, se han logrado identificar diferentes factores de riesgo de sensibilización al látex^{7,15,18}, los cuales mostraron similar tendencia en este trabajo,

Tabla 3 Asociación entre manifestaciones clínicas de alergia al látex y factores de riesgo

Síntomas	Factor de riesgo	p	OR	Intervalo de confianza
Anafilaxia	Mielomeningocele	0,022	1,985	1,61-6,45
	Vejiga neurogénica	0,008	4,265	1,90-9,69
	Cateterismo vesical repetido	0,012	2,286	1,11-6,16
	Cirugías primer año de edad	0,001	10,755	3,28-37,19
Urticaria	Cirugías totales	0,032	2,34	1,07-6,19
	Mielomeningocele	0,016	5,012	1,91-13,76
	Vejiga neurogénica	0,001	10,23	3,07-34,26
	Cateterismo vesical repetido	0,001	10,354	3,01-36,46
	Cirugías primer año de edad	0,001	4,846	2,27-10,39
	Hidrocefalia	0,024	4,001	1,53-9,89
Angioedema	Reacción perioral al contacto con globos	0,012	8,455	2,76-25,42
	Cirugías primer año de edad	0,004	6,025	2,11-16,27
Sibilancias	Cirugías primer año de edad	0,004	3,153	1,26-7,75

existiendo la posibilidad de identificar y asociar estos factores de riesgo con manifestaciones clínicas. Un estudio que incluyó 55 niños con mielomeningocele evaluados con *prick test* e IgE específica para látex demostró mediante análisis multivariado que la historia de asma, la atopia y haber sido sometido a 4 o más intervenciones quirúrgicas eran factores de riesgo independientes para tener alergia al látex¹⁷. En el presente estudio se observó una directa relación entre cirugías repetidas, malformaciones urológicas, vejiga neurogénica, cateterismo vesical repetido, mielomeningocele e hidrocefalia con sensibilización al látex. Esto fue concordante con la edad de presentación de los síntomas, por cuanto el 96% de los pacientes tenía más de 5 años al momento del diagnóstico, existiendo mayor contacto con el látex y aumentando su riesgo de sensibilización.

A diferencia de lo que se ha publicado en la literatura, en este estudio la atopia no representó un factor de riesgo para la sensibilización al látex, aunque un porcentaje de enfermos tenía antecedentes de enfermedades atópicas^{7,13,16,18}.

Con la realidad hospitalaria observada en este estudio, la Unidad de Inmunología de este hospital elaboró un protocolo para el manejo de la alergia al látex que contiene información general sobre los componentes alergénicos e irritantes de productos con látex, las vías de sensibilización, el cuadro clínico y las reacciones desencadenadas, los procedimientos de diagnóstico y las recomendaciones de prevención primaria en grupos de alto riesgo, así como la prevención secundaria en enfermos sensibilizados y alérgicos al látex a nivel ambulatorio, que incluye un brazalete de alerta en enfermos alérgicos, recomendaciones de evitación de contacto con productos con látex y consumo de frutas relacionadas con el síndrome látex-fruta, material libre de látex para toma de exámenes, procedimientos y otros, y portación de autoinyector de adrenalina para el tratamiento inicial de urgencias. Además, en el protocolo se detallan las medidas a nivel hospitalario para cirugía electiva y de urgencia, y el tratamiento de las reacciones especialmente graves como la anafilaxia¹⁹.

Caracterizar a estos pacientes es de mucha utilidad, ya que permite identificar eventuales factores de riesgo de presentar una reacción con el látex, tomar medidas de prevención como pabellones quirúrgicos libres de látex y utilización de materiales de toma de muestras y procedimientos sin látex, lo que permite disminuir la morbimortalidad asociada y optimizar recursos. En los enfermos estudiados se tomaron las medidas de prevención, educación y tratamiento establecidos en los protocolos correspondientes, ya que cuando se implementan protocolos libres de látex desde el primer contacto, se logra disminuir en forma significativa la sensibilización de los pacientes en riesgo, y en los sensibilizados se evitan complicaciones graves. Algunas sociedades científicas norteamericanas han entregado guías con listados de productos que contienen látex y productos de uso alternativo sin látex, protocolos para pesquisa de enfermos en riesgo de sensibilización, prevención pre e intraoperatoria y manejo de la anafilaxia^{7,14,15,20-22}.

El Comité de Alergia al Látex de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica ha publicado una guía que abarca todos los puntos necesarios sobre información general y las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los enfermos con esta condición, destacando que

las frutas más frecuentemente involucradas en el síndrome látex-fruta son castaña, palta, plátano y kiwi, donde las 3 primeras tienen mayor relación con reacciones anafilácticas. Entre los factores de riesgo describe enfermos con espina bífida (mielomeningocele) y mayor número de operaciones, tal como observamos en este estudio. En la guía se ofrece un algoritmo para el diagnóstico similar al utilizado en este trabajo, y para el tratamiento preventivo destaca aspectos educativos, como un listado de objetos de uso corriente y en servicios de salud que debe ser entregado por escrito a pacientes en riesgo, sensibilizados o alérgicos, y al personal de salud para su evitación, señalando que todos los enfermos sospechosos deben ser referidos al alergólogo, que varios aspectos de la alergia al látex no se han clarificado y que se requieren más estudios¹⁵.

Entre las nuevas modalidades de tratamiento se han planteado el uso de inmunoterapia desensibilizante y terapias biológicas con anticuerpos monoclonales. Una revisión sobre inmunoterapia identificó 11 ensayos clínicos, de los cuales en 3 se empleó la forma subcutánea y en 8 la forma sublingual (SLIT), concluyendo que aunque las guías no consideran la alergia al látex como una indicación aceptada para la desensibilización, la SLIT podría realizarse en pacientes seleccionados cuando la evitación no sea factible o eficaz²³.

En cuanto a terapias biológicas, un ensayo con omalizumab, anticuerpo monoclonal anti-IgE, que incluyó 18 trabajadores de la salud tratados durante 16 semanas concluyó que el tratamiento tenía efectividad clínica relevante tanto en síntomas oculares como en piel en trabajadores del área de la salud con dificultades para evitar la exposición, aunque se necesitan estudios de tiempo más prolongado²⁴.

Como limitaciones del estudio podemos considerar que pudiese existir un sesgo de selección en la recolección de datos, ya que todos los pacientes evaluados fueron derivados a la Unidad de Inmunología por sospecha de alergia al látex y para confirmación del diagnóstico, lo que en ningún caso permitiría representar a la población general. Además, destaca el alto número de pacientes que quedó fuera del análisis por no cumplir criterios para su evaluación. Cabe destacar que el *prick test* para látex y la IgE específica al mismo material son exámenes que no están cubiertos en el sistema público. Así, muchos pacientes no contaron con los medios para su realización, disminuyendo el número de individuos a evaluar. Esto es particularmente cierto ante la solicitud de la IgE específica, que es francamente más cara y se realiza en pocos sitios, lo que permitiría explicar por qué solo se realizó en algunos pacientes.

Conclusiones

La sensibilización y alergia al látex se presenta en la población pediátrica, especialmente en los grupos de riesgo reconocidos. Los enfermos sometidos a intervenciones quirúrgicas a edades tempranas o a múltiples cirugías por malformaciones neurológicas o de vías urinarias, y que requieren procedimientos reiterados como cateterismo vesical, tienen riesgo alto de sensibilizarse y presentar reacciones graves por contacto con materiales con látex. Los resultados mostrados en este estudio plantean importantes desafíos en lo que respecta a medidas preventivas, por lo que nos parece fundamental conocer estos datos en los

centros hospitalarios y, particularmente, los factores de riesgo prevenibles. Esto permitirá tomar decisiones importantes, desde el cambio de materiales a utilizar, hasta el inicio de protocolos de manejo que permitan evitar la manifestación clínica de una reacción eventualmente mortal.

Responsabilidades éticas

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

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

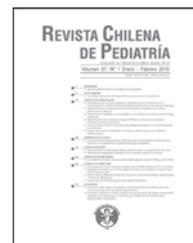
Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Negro Álvarez JM, Millarez López JC, Pascual Camus A, et al. Alergia al látex. *Arch Alerg Inmunol Clin*. 2003;34:28-35.
- Association of Perioperative Registered Nurses. Latex guidelines. *AORN J*. 2004;79:653-72.
- Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *Occup Environ Med*. 2002;59:419-24.
- Guzmán MA, Arancibia V. Prevalencia de sensibilización a látex en personal de pabellones quirúrgicos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Med Chile*. 2005;133:535-40.
- Blumchen K, Bayer P, Buck D, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy*. 2010;65:1585-93.
- Lucas JS, du Toit G, Lloyd K, et al. The RCPC care pathway for children with latex allergies: An evidence- and consensus-based national approach. *Arch Dis Child*. 2011;96 Suppl. 2:i30-3.
- Gawchik SM. Latex allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:759-72.
- Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: A model for therapy. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:898-912.
- Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:47-53.
- Nettis E, Dambra P, Soccio AL, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in children with risk factors. *Contact Dermatitis*. 2001;44:178-99.
- Kwittken P, Sweinberg S, Campbell D. Latex hypersensitivity in children: Clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E. *Pediatrics*. 1995;95:693-9.
- Eustachio N, Cristina CM, Antonio F, Alfredo T. A discussion of natural rubber latex allergy with special reference to children: Clinical considerations. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2003;3:171-80.
- Parisi CA, Biló B, Bonifazzi F, Bonini S, Máspero JF. Alergia al látex. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104:520-9.
- Simons FER, Arduoso L, Bilo MB, et al., World Allergy Organization. Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *WAO J*. 2001;4:13-37.
- Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, et al., Committee of Latex Allergy of the SEAIC. Latex allergy: Position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:313-30.
- Kumar RP. Latex allergy in clinical practice. *Indian J Dermatol*. 2012;57:66-70.
- Bueno de Sá A, Camilo RF, Cavalheiro S, Carvalho M, Solé D. Profile of latex sensitization and allergies in children and adolescents with myelomeningocele in São Paulo, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:43-9.
- Pollart SM, Warniment C, Mori T. Latex allergy. *Am Fam Physician*. 2009;80:1413-8.
- Unidad de Inmunología Hospital Dr. Exequiel González C. Protocolo de alergia al látex. En: Zubieta R, Letelier N, López PJ, editores. *Manual de Urología Pediátrica*. Santiago: Pixelprint; 2014. pp. 332-338.
- Young MA, Meyers M, McCulloch LD, Brown LJ. Latex allergy: A guideline for perioperative nurses. *AORN J*. 1992;56:488-93, 496-497, 499-502.
- García-Martínez G, García-Lara S. Anafilaxia Intraoperatoria por látex. *Rev Mex Anestesiología*. 2005;28:159-63.
- Sampathi V, Lerman J. Perioperative latex allergy in children. *Anesthesiology*. 2011;114:673-80.
- Nettis E, delle Done P, di Leo E, et al. Latex immunotherapy: State of art. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:160-5.
- Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:360-1.



ARTÍCULO ORIGINAL

La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes



Paula Troncoso^{a,b}, Andrea Villagrán^a, Macarena Vera^a, Alberto Estay^c,
Marlene Ortiz^a, Carolina Serrano^a, Caroll Hernández^a y Paul R. Harris^{a,*}

^a Laboratorio de Inmunología e Infección Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^c Departamento de Neonatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 10 de abril de 2016; aceptado el 9 de junio de 2016

Disponible en Internet el 15 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Lactancia materna;
Lactantes

Resumen

Introducción: La infección por *H. pylori* se adquiere tempranamente en la infancia. Sin embargo, existe escasa información acerca del rol de la lactancia materna y la adquisición de la bacteria en la etapa neonatal/lactante.

Objetivo: Evaluar algunos factores que afectan la adquisición de *H. pylori* en recién nacidos y lactantes hijos de madres infectadas.

Pacientes y método: Reclutamiento consecutivo de binomios madre-hijo en maternidad, inmediatamente posparto. Luego de la firma de consentimiento informado, se obtuvo una muestra de deposición de la madre, previo al alta. Posteriormente se obtuvieron 3 muestras de deposición de los recién nacidos/lactantes a los 15, 60 y 90 días de vida, para la detección de antígeno en deposición de *H. pylori* (HpSAg monoclonal, sensibilidad 94% y especificidad 97%). Además se registraron variables socio-epidemiológicas y biomédicas.

Resultados: Se reclutaron 32 binomios madre-hijo, 64 sujetos. Promedio de edad materna de $30,1 \pm 5,1$ años, 53% parto eutócico, 85% con lactancia materna exclusiva al final del seguimiento. Se encontró 13 madres (40%) infectadas por *H. pylori*. No hubo infección por *H. pylori* en los recién nacidos y lactantes a los 3 meses de seguimiento. No hubo diferencia significativa en el nivel socioeconómico entre madres infectadas versus no infectadas (ambos grupos en nivel

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pharris@med.puc.cl (P.R. Harris).

socioeconómico muy alto: 28% y 32% respectivamente, $p=0,15$), ni en el número de habitantes por domicilio entre madres infectadas y no infectadas ($3,8 \pm 0,8$ vs $4,2 \pm 1,8$ personas, $p=0,18$). **Conclusión:** A pesar de tener un alto porcentaje de madres infectadas por *H. pylori*, no hubo recién nacidos/lactantes infectados al tercer mes de vida. El rol protector de la lactancia materna no se puede descartar.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Breastfeeding;
Infants

Maternal infection due to *Helicobacter pylori* does not increase the risk of the infection in the first trimester of the life of their infants

Abstract

Introduction: *H. pylori* infection is acquired early in childhood. However, there is little information available regarding the role of breastfeeding and neonatal acquisition of the infection.

Objective: To evaluate factors affecting the acquisition of *H. pylori* in newborns and infants from infected mothers.

Patients and method: Consecutive mothers and their newborns were recruited into the study from the maternity unit, immediately after delivery. After signing informed consent, one stool sample from the mother was obtained before hospital discharge. Three stool samples of the newborns were then collected at home at 15, 60, and 90 days of life, for the detection of *H. pylori* antigen (Monoclonal HpSAg, sensitivity 94% and specificity 97%). The socio-epidemiological and biomedical variables were also analysed using a questionnaire.

Results: A total of 32 mother-child pairs (64 subjects) were enrolled. The mean maternal age was 30.1 ± 5.1 years, with 53% vaginal delivery, and 85% exclusively breastfed. There were 13 (40%) infected mothers. No *H. pylori* infection was detected in newborns and infants up to 3 months of follow-up. No significant differences were found in socioeconomic level between infected versus non-infected mothers (both groups mostly in the very high socioeconomic category: 28% and 32%, respectively, $P=.15$) and in the number of family members between infected versus non-infected mothers (3.8 ± 0.8 vs 4.2 ± 1.8 persons, $P=.18$).

Conclusion: Despite having a significant percentage of *H. pylori*-infected mothers, no newborn was infected at the third month of life. The protective role of breastfeeding cannot be ruled out.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

H. pylori, el patógeno más común del tracto gastrointestinal en seres humanos, es también la causa más común de gastritis crónica y está etiológicamente asociado con úlcera duodenal y gástrica, adenocarcinoma gástrico y linfoma tipo MALT¹. Esta asociación es importante para nuestro país, dada la alta prevalencia de cáncer gástrico, con una tasa de mortalidad de 20 por 100.000 habitantes², que nos ubica entre los países con mayor mortalidad a nivel mundial, junto con otros como Costa Rica y Rusia. Diferentes estudios han dado cuenta de que entre un 59% y un 63% de la incidencia de cáncer gástrico se explica por *H. pylori*²⁻⁵.

La infección por *H. pylori* se adquiere generalmente en la niñez y puede durar toda la vida. Países desarrollados tienen prevalencias variables entre el 5-50%. Por el contrario, países latinoamericanos y africanos tienen prevalencias que varían desde un 30% a un 90%, dependiendo del grupo etario. La prevalencia de infección en adultos chilenos es del 73%⁶ y variable entre el 20-50% en niños dependiendo de su nivel socioeconómico⁷. La adquisición de la infección está

relacionada con el nivel socioeconómico y las condiciones de vida del hospedero. Las vías oro-oral y fecal-oral son sus principales rutas postuladas de transmisión^{8,9}.

Se ha planteado el rol de las madres infectadas por *H. pylori* como una vía importante en la transmisión perinatal.

Existe escasa información disponible en relación con el rol de la lactancia materna y la adquisición precoz de la infección. Es por esto que nuestro objetivo fue evaluar los factores que afectan la adquisición de la infección por *H. pylori* en recién nacidos y lactantes hijos de madres infectadas.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Estudio piloto, de cohorte, realizado en el Servicio de Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, el año 2014, donde se incluyeron puerperas mayores de 18 años, madres de recién nacidos de término, previa

firma de consentimiento informado. Este proyecto fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, con fecha de 2 de julio de 2013 (PG 03/13).

Criterios de inclusión

- Mujer chilena mayor de 18 años.
- Puérpera de embarazo de término.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Necesidad de hospitalización del recién nacido o de la madre dentro del periodo de estudio, es decir, hasta los 3 meses de vida.
- Uso de antibióticos en el recién nacido dentro del periodo de estudio.

Toma de muestras y técnica diagnóstica

Se tomó una muestra única de deposición a la madre, previo al alta desde maternidad, y 3 muestras de deposición al recién nacido/lactante, a los 15, 60 y 90 días de vida, para la detección de *H. pylori* mediante el test monoclonal de antígeno en deposiciones (Premier Platinum HpSA, Meridian Diagnostics, Ohio, EE. UU.). Según las instrucciones del fabricante brevemente, primero, se emulsionó la muestra de deposición en 500 μ l de diluyente en el tubo de examen, luego se transfirieron 100 μ l, tanto de la dilución de la muestra como de los controles del kit (control positivo y negativo) a los pocillos de la placa proporcionada por el kit. Se agregó una gota del conjugado enzimático (peroxidasa), se selló e incubó a temperatura ambiente por una hora. Luego se realizaron 5 lavados con buffer de lavado; se agregó 2 gotas de sustrato (tetrametilbenzidina) por pocillo y se incubó a temperatura ambiente por 10 min. Finalmente se agregó una gota de la solución *stop* (1 M ácido fosfórico) y se leyó la reacción colorimétrica en un lector de ELISA, a 450 nm. Un paciente es positivo para *H. pylori* si el valor de absorbancia a 450 nm \geq 0,140.

Cuestionarios clínicos

Al momento del reclutamiento del binomio madre-hijo se procedió además al registro de variables biomédicas y socio-epidemiológicas: edad materna; nivel educacional materno (como variable numeral al considerar el número de años de educación y como variable categórica al separar por niveles: educación básica incompleta/completa, educación media incompleta/completa, educación nivel técnico incompleta/completa, educación universitaria incompleta/completa, estudios de posgrado); vivir en departamento versus casa, que se evaluó como variable categórica dicotómica; y cantidad de personas en la casa.

Para evaluar el nivel socioeconómico se utilizó la metodología ESOMAR¹⁰. A partir del dato de nivel educacional ya mencionado, además se evaluó el tipo del trabajo del sostenedor del hogar: 1) trabajos menores ocasionales e informales: lavado, aseo, servicio doméstico ocasional,

cuidador de autos, limosna; b) oficio menor, obrero no cualificado, jornalero, servicio doméstico con contrato; c) obrero cualificado, capataz, microempresario (kiosco, taxi, comercio menor, ambulante); d) empleado administrativo medio y bajo, vendedor, secretaria, jefe de sección, técnico especializado, profesional independiente de carreras técnicas (contador, analista de sistemas, diseñador, músico), profesor primario o secundario; e) ejecutivo medio (gerente, subgerente), gerente general de empresa media o pequeña. Profesional independiente de carreras tradicionales; f) alto ejecutivo (gerente general) de empresa grande, directores de grandes empresas, empresarios, propietarios de empresas medianas y grandes, profesionales independientes de gran prestigio.

Se evaluó el tipo de parto (vaginal eutócico versus cesárea) y el tipo de lactancia de acuerdo a los criterios vigentes (efectividad del programa de lactancia 1993-2000, Comisión Nacional de Lactancia Materna-MINSAL) en: materna exclusiva, lactancia materna predominante, lactancia materna más fórmula o fórmula exclusiva.

Análisis estadístico

La validación de datos y análisis estadísticos fueron realizados en el programa Stata[®] 10.1. Se estimó el valor promedio y desviación estándar para variables continuas. Se utilizó t-test para comparar variables continuas y prueba de Chi cuadrado para variables categóricas.

Resultados

Características generales de los binomios

Se incluyeron un total de 32 binomios madre-hijo, 64 sujetos. El promedio de edad materna fue de 30,1 \pm 5,1 años y 53,1% con parto eutócico. Las características generales se describen en la tabla 1.

Estado de infección materna

Hubo un 40% de infección materna detectada por antígeno en deposición. Las características de las madres infectadas versus no infectadas por la bacteria se resumen en la tabla 2. El nivel socioeconómico no presentó significación estadística

Tabla 1 Características generales de los binomios (n = 32)

<i>Edad materna en años, promedio \pm DE</i>	30,1 \pm 5,1
<i>Tipo de parto, n (%)</i>	
Vaginal	17 (53,1)
Cesárea	15 (46,9)
<i>Peso nacimiento en kg, promedio \pm DE</i>	3,18 \pm 0,42
<i>Talla nacimiento en cm, promedio \pm DE</i>	47,5 \pm 0,7
<i>Lactancia materna a los 3 meses de edad, n (%)</i>	
Exclusiva	27 (85)
Predominante	5 (15)
<i>Habitantes por domicilio, n.^o \pm DE</i>	3,9 \pm 1,2
<i>Nivel socioeconómico alto, %</i>	30

Tabla 2 Características de madres infectadas por *H. pylori* vs. no infectadas

	Infectada por <i>H. pylori</i> n = 13	No infectada n = 19	p
Edad materna en años, promedio \pm DE	31 \pm 5,4	29,4 \pm 4,7	0,8
N.º de habitantes por vivienda, promedio \pm DE	3,8 \pm 0,8	4,2 \pm 1,8	0,18
Nivel socioeconómico muy alto (%)	28	32	0,15
Tipo de parto, n (%)			
Vaginal	7 (53,8)	11 (57,8)	0,5
Cesárea	6 (46,1)	8 (42,1)	0,5
Lactancia materna, n (%)			
Exclusiva	11 (84,6)	15 (78,9)	0,5
Predominante	2 (15,3)	4 (21)	0,5

(ambos grupos mayoritariamente con nivel muy alto: 28% y 32% respectivamente; $p=0,15$), al igual que en relación con el número de habitantes por vivienda ($3,8 \pm 0,8$ versus $4,2 \pm 1,8$ personas; $p=0,18$). No hubo diferencia en la ruta de parto ni en el tipo de lactancia materna entre ambos grupos.

Estado de infección de recién nacidos/lactantes

Ningún recién nacido/lactante hasta los 3 meses de vida resultó infectado por *H. pylori*, incluidos aquellos hijos de madres con *H. pylori* positivo (IC 95%: 0-22,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con el nivel socioeconómico, el tipo de alimentación, el tipo de parto, el tipo de vivienda y el número de habitantes por vivienda entre los hijos de madres infectadas versus no infectadas.

Discusión

Este estudio ha demostrado que a pesar de tener un porcentaje importante de madres infectadas por *H. pylori* en una cohorte de madres de nivel socioeconómico medio-alto, ningún recién nacido/lactante se encontró infectado al tercer mes de vida, estudiado a través de antígeno en deposición para *H. pylori*. Este método, comparado con la búsqueda de antígenos de *H. pylori* por serología, no es invasivo, corresponde a una toma de muestra indolora, fácil de obtener y con un buen rendimiento (sensibilidad 94% y especificidad 97%).

Sobre la prevalencia general en distintos países, datos a nivel mundial muestran que la prevalencia de infección en adultos depende principalmente del nivel socioeconómico, pudiendo fluctuar entre un 5% a 80%. En Chile la prevalencia descrita en adultos en la encuesta nacional de salud (ENS 2003) es de 73% basado en IgG sérica específica anti-*H. pylori*¹¹. En dicho estudio, en el grupo cercano a los 30 años de edad, esta prevalencia fue de alrededor del 30%, comparado con el 42% obtenido en el presente estudio (madres pertenecientes a ese nivel etario), lo cual es superior a lo esperado, considerando incluso que el nivel socioeconómico de nuestro grupo fue mayoritariamente muy alto. En países europeos podemos encontrar hasta un 46%

de infección en mujeres en edad fértil (promedio 30 años) detectada por serología¹², y en Chile un estudio reciente mostró cifras que bordean el 70% en el mismo grupo etario, también evaluado por serología¹³.

Sobre los factores de riesgo, específicamente el hacinamiento, la calidad del agua para el consumo humano, la falta de servicios higiénicos, la pertenencia a regiones con mayores niveles de ruralidad, ingresos familiares bajos y bajos niveles educacionales se han correlacionado históricamente con aumento en la infección por *H. pylori*. Se sabe que la presencia de *H. pylori* en un individuo tiene relación con el nivel socioeconómico de este, y a nivel poblacional se asocia además con el nivel de desarrollo del país de residencia. Así, países como Gambia, que se ubican en nivel de desarrollo bajo¹⁴, tienen una prevalencia de infección por *H. pylori* en niños que llega al 84%¹⁵, que va disminuyendo a medida que mejora el nivel de desarrollo del país, hasta llegar a una prevalencia de 5,2% en Japón¹⁶. Por su parte, Chile se ubica entre los países con desarrollo alto¹², junto a otros como Brasil y Turquía, que presentan una prevalencia en niños de 47,5%¹⁷ y 23,9%⁴, respectivamente. En este trabajo solo evaluamos un número reducido de factores de riesgo (número de habitantes por vivienda y nivel socioeconómico) como representantes de hacinamiento y riesgo de adquisición, sin encontrar diferencias en la presencia de infección. Otros factores de riesgo descritos para este grupo etario son bajo nivel educacional, escaso acceso a servicios básicos o trabajos relacionados con animales^{18,19}.

Sobre la infección por *H. pylori* en recién nacidos/lactantes, un estudio sero-epidemiológico realizado en Egipto demostró una tasa de infección del 15% y 25% en lactantes hijos de madres infectadas por *H. pylori* a los 9 y 18 meses, respectivamente²⁰. En nuestra cohorte ninguno de los recién nacidos/lactantes hasta los 3 meses de vida resultó infectado, lo cual se correlaciona con lo descrito en el estudio chileno de O'Ryan et al.¹⁷, en el cual solo una de 102 muestras de deposición tomada a los 3 meses de vida resultó positiva. En dicho estudio se evaluó la infección por *H. pylori* de forma persistente o transitoria, en una cohorte de niños con seguimiento hasta los 5 años de vida, además de evaluar la dinámica de infección en ese grupo etario. El hecho de no encontrar lactantes infectados en nuestro grupo puede deberse a nuestro tiempo de seguimiento.

Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura para la adquisición de *H. pylori* en recién nacidos y lactantes se describen bajo nivel educacional de los padres, residir en un lugar de bajo nivel socioeconómico y escaso aseo de biberones²¹. Nuestra muestra no presentó ninguno de los factores de riesgo descritos y corresponde a un nivel socioeconómico alto.

Sobre el rol del tipo de parto y la lactancia, la transmisión perinatal ha sido relacionada con el contacto íntimo entre los recién nacidos y sus madres. En un estudio japonés que incluyó 1.588 embarazadas se encontró 29,2% de infección por *H. pylori*, detectada por serología; sin embargo, no hubo infección en los recién nacidos, midiendo serología en sangre de cordón²².

Una revisión sistemática del año 2009 determinó que la alimentación con leche materna correspondía a un factor protector para la infección por *H. pylori*, sobre todo en los países de más bajos ingresos²³. En dicha publicación de los 14 estudios que cumplieron los criterios de inclusión la OR global para infección por *H. pylori* fue de 0,78 (IC 95%: 0,61-0,99). Nueve de los 14 estudios reportaron OR < 1,0 y 6 de ellos mostraron efectos protectores de la lactancia materna. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a dosis y duración de la lactancia materna. Sin embargo, el estudio chileno de O’Ryan et al. de seguimiento de lactantes basado en muestras congeladas de deposiciones (estudio de rotavirus y norovirus) mostró mayor riesgo de infección por *H. pylori* en lactantes con lactancia materna (44% de pacientes con *H. pylori* persistente en el tiempo se alimentaban con lactancia materna exclusiva a los 6 meses de vida, versus 21% de los pacientes con *H. pylori* negativo)¹⁷. En dicho estudio no hubo información sobre la presencia de infección en la madre ni de la vía de parto. Con esto, si bien puede interpretarse el rol de la lactancia materna como controversial, debemos destacar que el primer estudio corresponde a una revisión sistemática que incluyó 14 estudios.

Un estudio realizado en Noruega mostró que la infección por *H. pylori* en lactantes está asociada significativamente al tipo de parto: 59% en parto eutócico versus 10% parto cesárea ($p=0,02$). En tal investigación no hubo relación entre la infección y otros factores como duración del embarazo (término y pretérmino), consumo de tabaco durante el embarazo, hipertensión, proteinuria, duración del trabajo de parto, tiempo de rotura de membranas, antropometría de recién nacido y puntaje de Apgar²⁴.

Sobre alcances y limitaciones este estudio fue acotado a 3 meses de seguimiento. La lactancia materna pareciera tener rol protector a esta edad, sin embargo este punto es materia de evaluación en el futuro. Otras limitaciones pueden corresponder a la baja evaluación de factores de riesgo en las madres, además de tratarse de un grupo de nivel socioeconómico homogéneo, pero alto. Sin embargo, sería interesante continuar con el seguimiento de estos pacientes o comparar este estudio con un grupo de nivel socioeconómico diferente, para evaluar diferencias.

En conclusión, a pesar de haber obtenido un alto porcentaje de infección materna por *H. pylori*, no hubo recién nacidos/lactantes infectados al tercer mes de vida. La lactancia materna, presente en un alto porcentaje en esta cohorte, puede tener un rol protector significativo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Financiación

Financiado por Grant para Residentes PUC 2013 (PG 03/13) y FONDECYT (# 1130387), Chile.

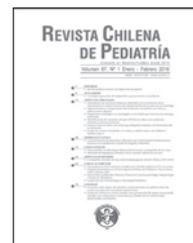
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Center for Disease Control. Helicobacter pylori and ulcer peptic disease. [Online]. [consultado Abr 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ulcer/history.htm>
2. Ministerio de Salud. Guía clínica de cáncer gástrico. Santiago: Minsal; 2006.
3. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. [Online] 2007. [consultado Abr 2016]. Disponible en: <http://www.americancancersociety.com>
4. Rollan A, Ferreccio C, Gederlini A, Serrano C, Torres J, Harris P. Non-invasive diagnosis of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population with high prevalence of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006;44:7172-8.
5. Azevedo N, Huntington J, Goodman K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. Helicobacter. 2009;14 Suppl 1:1-7.
6. Ferreccio C, Rollán A, Harris P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high prevalence country. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:662-7.
7. Jaime F, Villagrán A, Serrano C, Cerca J, Harris PR. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en niños: estimando la edad de adquisición. Rev Med Chile. 2013;141:1249-54.
8. Axon AT. Review article: Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:585-8.
9. Vincent P, Gottrand F, Pernes P, et al., Husson MO, Lecomte-Houcke M, Turck D. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. Gut. 1994;35:313-6.
10. Adimark. El nivel socioeconómico Esomar. Manual de aplicación. [Online] 2006. [consultado Abr 2016]. Disponible en: <http://www.adimark.cl>
11. MINSAL. Resultados I Encuesta Nacional de Salud. [consultado Abr 2016]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/InformeFinalENS.pdf>
12. Organización de Naciones Unidas. Human Development Report; 2009.

13. Ferrer G, Saez K, Espinoza M, Alvarez C, Garcia A. Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. Rev Assoc Med Bras. 2014;60:306–10.
14. Costa A, Figueiredo C, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2009;14 Suppl 1:15–20.
15. Naito Y, Shimizu T, Haruna H, et al. Changes in the presence of urine Helicobacter pylori antibody in Japanese children in three different age groups. Pediatr Int. 2008;50:291–4.
16. Rodrigues M, Queiroz D, Rodrigues R, Rocha A, Luz C, Braga L. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. Rev Saúde Pública. 2005;39:247–9.
17. O’Ryan M, Rabello M, Cortés HB, Lucero Y, Peña A, Torres J. Dynamics of Helicobacter pylori detection in stools during the first 5 years of life in Chile, a rapidly developing country. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:99–103.
18. Łaszewicz W, Iwan F, Iwan B. Task force of the Polish Society of Gastroenterology. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. Adv Med Sci. 2014;59:147–50.
19. den Hollander W, Holster I, den Hoed C, et al. Ethnicity is a strong predictor for Helicobacter pylori infection in young women in a multi-ethnic European city. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:1705–11.
20. Bassily S, Frenck RW, Mohareb T, Wierzba T, Savarino S, Hall E. Seroprevalence of Helicobacter pylori among Egyptian newborns and their mothers: A preliminary report. Am J Trop Med Hyg. 1999;61:37–40.
21. Muhsen K, Jurban M, Goren S, Cohen D. Incidence, age of acquisition and risk factors of Helicobacter pylori infection among Israeli arab infants. J Trop Pediatr. 2012;58:208–13.
22. Kitagawa M, Natori M, Katoh M, Sugimoto K, Omi H, Akiyama Y. Maternal transmission of Helicobacter pylori in the perinatal period. J Obstet Gynecol Res. 2001;27:225–30.
23. Chak E, Rutherford G, Steinmaus C. The role of breast-feeding in the prevention of Helicobacter pylori infection: A systematic review. Clin Infect Dis. 2009;48:430–7.
24. Stray-Pedersen A, Gaustad P, Stray-Pedersen B, Rognum T. Detection rate of Helicobacter pylori stool antigen in newborn infants and small children. J Perinat Med. 2007;35:155–8.



ARTÍCULO ORIGINAL

Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos



Raúl Bustos B.^{a,*}, Iván Rodríguez-Nuñez^b, Rubén Peña Zavala^c y Gonzalo Soto Germani^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

^b Laboratorio de Biología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

^c Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant, Concepción, Chile

Recibido el 7 de abril de 2016; aceptado el 31 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 2 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Cuidado intensivo
pediátrico;
Sepsis;
Niños

Resumen

Introducción: La vitamina D posee múltiples acciones sobre el organismo: es necesaria para la salud ósea, la función cardiovascular y del sistema inmune. En adultos críticos, el déficit de vitamina D (DVD) es frecuente y se ha asociado a sepsis y a desenlaces clínicos desfavorables. **Objetivos:** Determinar la prevalencia del DVD y establecer su asociación con desenlaces clínicos relevantes en niños ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en Concepción, región del centro-sur de Chile.

Pacientes y método: Estudio de cohorte prospectivo observacional en 90 niños. Los niveles plasmáticos de vitamina D fueron medidos al ingreso en la UCIP. Se analizaron características demográficas, escalas de gravedad (PRISM, PELOD, VIS) y desenlaces clínicos. El déficit de 25OHD se definió como niveles < 20 ng/mL. Se determinó la asociación entre el DVD y desenlaces relevantes mediante el cálculo del riesgo relativo (RR).

Resultados: El valor promedio (DE) de la vitamina D en toda la cohorte fue de 22,8 (1,0) ng/mL. La prevalencia del DVD fue del 43,3%. El DVD se asoció significativamente con el uso de fármacos vasoactivos (RR 1,6; IC 95%: 1,2-2,3; p < 0,01), ventilación mecánica (RR 2,2; IC 95%: 1,2-3,9; p < 0,01), shock séptico (RR 1,9; IC 95%: 1,3-2,9; p < 0,001) y necesidad de fluidos de reanimación > 40 ml/kg en las primeras 24 h (RR 1,5; IC 95%: 1,1-2,1; p < 0,05).

Conclusiones: En este estudio, el DVD al ingreso en UCIP fue prevalente en pacientes pediátricos críticos y se asoció a desenlaces clínicos adversos. Se requieren más ensayos para determinar si la restauración rápida de los niveles de vitamina D permitiría mejorar los desenlaces clínicos en niños críticamente enfermos.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbustos@sanatorioaleman.cl (R. Bustos B.).

KEYWORDS

Vitamin D;
Paediatric intensive
care;
Sepsis;
Children

Vitamin D deficiency in children admitted to the paediatric intensive care unit**Abstract**

Introduction: Vitamin D is essential for bone health, as well as for cardiovascular and immune function. In critically ill adults vitamin D deficiency (VDD) is common, and is associated with sepsis and higher critical illness severity.

Objectives: To establish the prevalence of VDD and its association with clinically relevant outcomes in children admitted to a Paediatric Intensive Care Unit (PICU) in Concepcion, Chile.

Patients and method: Prospective observational cohort study in 90 consecutive children admitted to the PICU in a university general hospital. Blood was collected on admission to PICU and analysed for 25-OH-D levels. Severity of illness and vasopressor use were assessed using PRISM, PELOD, and vasoactive-inotropic score (VIS) score. VDD was defined as a serum 25-OH-D level < 20 ng/ml. Relative risks (RR) were calculated to determine the association between VDD and relevant clinical outcomes.

Results: Mean (SD) serum vitamin D (25-OH-D) level in the cohort was 22.8 (1.0) ng/ml. The prevalence of VDD was 43.3%. VDD was associated with vasopressors use (RR 1.6; 95%CI: 1.2-2.3; $P < .01$), mechanical ventilation (RR 2.2; 95%CI: 1.2-3.9, $P < .01$), septic shock (RR 1.9; 95%CI: 1.3-2.9, $P < .001$), and fluid bolus > 40 ml/kg in the first 24 h of admission (RR 1.5; 95%CI: 1.1-2.1, $P < .05$).

Conclusions: In this study, VDD at PICU admission was prevalent in critically ill children and was associated with adverse clinical outcomes. Further studies are needed to assess the potential benefit of optimizing vitamin D status in the PICU.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El rol más conocido de la vitamina D (VD) es la regulación de los niveles de calcio a través de acciones bien descritas en el sistema gastrointestinal, renal y óseo. Por otro lado, se han identificado receptores de la VD en múltiples órganos, y es a través de estos receptores que la VD cumple importantes funciones fisiológicas en el organismo. Así, evidencia creciente indica que el déficit de vitamina D (DVD) tendría efectos negativos en la composición corporal, el sistema cardiovascular, respiratorio y en la respuesta inmune¹.

Estudios observacionales en pacientes críticos adultos han documentado una prevalencia del DVD de alrededor del 50%². El DVD se ha asociado a morbilidad frecuentemente encontrada en pacientes críticos, incluyendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el desarrollo y evolución de la sepsis, falla multiorgánica y disfunción metabólica. En pacientes adultos hospitalizados, los niveles bajos de VD son un predictor sólido de disfunción de órganos, sepsis, infecciones del torrente sanguíneo y mortalidad^{3,4}.

En niños críticamente enfermos, niveles subóptimos de VD —de acuerdo con las guías clínicas internacionales— se han asociado con gravedad de la enfermedad al momento de ingreso, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y requerimiento de inotropos⁵. En nuestro país, se ha descrito una elevada prevalencia del DVD en niños sanos que habitan en zonas australes, con tasas que van del 60% en Coyhaique al 96% en Punta Arenas^{6,7}.

A nuestro entender, no se ha reportado los niveles de la VD en niños ingresados en UCIP en Chile y Sudamérica. Por este motivo, los objetivos de nuestro estudio son determinar la prevalencia del DVD en niños ingresados en una UCIP

de la zona centro-sur de Chile, así como su asociación con desenlaces clínicos relevantes.

Pacientes y método

Estudio prospectivo de cohorte, realizado en la UCIP del Hospital Guillermo Grant Benavente (HGGB) (Concepción, Chile; latitud 36°). Esta UCIP recibe todo tipo de niños con enfermedad médico-quirúrgica; se excluye a los postoperados de cirugía cardíaca. El estudio fue realizado entre abril del 2014 y julio del 2015. Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción.

Pacientes. Como criterios de inclusión fueron considerados los siguientes: ingreso a la UCIP por un periodo mayor de 24 h, edad gestacional superior a 37 semanas y menor de 15 años. Los criterios de exclusión fueron niños con enfermedad renal o hepática crónica.

Estimación del tamaño muestral. Estudios previos han reportado una prevalencia de DVD en niños críticamente enfermos del 69%. Por tanto, considerando un riesgo de error α y β del 5%, el tamaño muestral estimado fue de 84 sujetos. Considerando que la muestra de este estudio está integrada por 90 niños, la potencia estadística calculada es superior al 95%.

Variables. De cada paciente fueron registradas las características demográficas, resultados de las escalas de gravedad clínica que incluyeron escala *Pediatric risk index of mortality* (PRISM), la escala *Pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD) y la escala *Vasoactive inotropic score* (VIS)^{8,9}. También se registró el volumen de fluidos de reanimación, administrados en las primeras 24 h de estadía en la UCI (ml/kg), la necesidad de fármacos vasoactivos, el uso de

ventilación mecánica (VM), los días de VM, días de estancia y mortalidad en la UCIP.

El diagnóstico de *shock* séptico se hizo usando los criterios de la *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*¹⁰.

Colección de muestras sanguíneas y análisis. Al ingreso de los pacientes en la UCIP, se tomaron 2 ml de sangre para la medición simultánea de VD, calcio, hemograma, procalcitonina, proteína C reactiva y lactato. La medición de VD se realizó por inmunoanálisis *Enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) (Vidas®, Biomerieux, Francia). Este análisis mide niveles totales de VD (25OHD2 + 25OHD3). Los niveles de 25OHD se estratificaron, según las guías clínicas de la *Endocrine Society*, en déficit: < 20 ng/ml, insuficiencia: 20-30 ng/ml y normalidad si los valores eran ≥ 30 ng/ml¹¹.

Análisis estadístico. Se realizó análisis exploratorio de los datos y evaluación de la normalidad mediante el test

de Shapiro Wilk. Se realizó estadística descriptiva mediante el cálculo del promedio y del error estándar para variables cuantitativas y mediante porcentajes para variables categóricas. Se utilizó el test t de Student para muestras independientes, cuando las variables presentaron distribución normal, o el test de U Mann Whitney, cuando no existió distribución normal. Para la comparación de variables cuantitativas fue utilizado el test chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

Finalmente, se realizó análisis de regresión logística mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y el número necesario a dañar (NND), los cuales fueron ajustados por las siguientes variables de confusión: edad, sexo, peso, estación del año, coeficientes de gravedad PRISM y PELOD. Como variables de interés fueron consideradas la necesidad de fármacos vasoactivos, VM, *shock*, necesidad de volumen de

Tabla 1 Características demográficas y parámetros bioquímicos de los pacientes al ingreso

	25OHD < 20 ng/ml (n = 39)	25OHD > 20 ng/ml (n = 51)	p
<i>Edad en meses</i>	57,7 (9,0)	39,3 (5,9)	0,1911
<i>Peso en kg</i>	20,1 (2,5)	16,6 (1,9)	0,1776
<i>Masculino n (%)</i>	22 (56,4)	30 (58,8)	0,9478
Estación			
Primavera	22	12	0,0429
Verano	4	7	
Otoño	10	14	
Invierno	3	18	0,0375
<i>PRISM</i>	12,2 (1,2)	9,3 (1,0)	0,0614
<i>PELOD</i>	12,4 (1,2)	9,1 (1,3)	0,0458
<i>VIS score</i>	19,2 (5,3)	4,3 (2,1)	0,0003
Comorbilidad			
Total (%)	17 (43,6)	17 (33,3)	0,1205
Neurológica	11 (64,7)	7 (41,2)	0,3418
Respiratoria	3 (17,6)	5 (29,4)	0,7270
Cardiaca	1 (5,9)	2 (11,8)	0,8949
Otros	2 (11,8)	3 (17,7)	0,8726
Diagnóstico			
Neumonía	14 (35,9)	21 (41,2)	0,7563
Sepsis intraabdominal	7 (17,9)	3 (5,9)	0,6375
Meningitis-encefalitis	4 (10,2)	7 (13,7)	0,8982
Crisis de asma	4 (10,2)	3 (5,9)	0,8476
Quemadura	2 (5,1)	-	NA
Estatus convulsivo	2 (5,1)	6 (11,7)	0,7991
Obstrucción de la vía aérea	-	3 (5,9)	NA
Otros	6 (15,3)	8 (15,6)	0,9882
Parámetros bioquímicos			
Leucocitos × 10 ³	13,2 (1,3)	14,1 (1,3)	0,8497
Plaquetas × 10 ³	285,5 (2,6)	301,8 (2,0)	0,4761
Lactato mmol/l	3,0 (0,4)	1,9 (0,3)	0,0239
PCR mg/dl	60,5 (9,5)	99,6 (16,9)	0,0480
PCT ng/ml	49,5 (29,9)	20,2 (13,4)	0,0159
Calcio mg/dl	8,1 (0,1)	8,7 (0,1)	0,0063
25OHD ng/ml	13,8 (0,5)	29,7 (1,0)	0,0001

NA: no aplicable; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PELOD: *Pediatric logistic organ dysfunction*; PRISM: *Pediatric risk of mortality*; VIS: *Vasoactive inotropic score*.

Los resultados se muestran en promedio y desviación estándar (DE).

Tabla 2 Desenlaces clínicos relevantes

n (%)	25OHD < 20 ng/ml (n = 39)	25OHD > 20 ng/ml (n = 51)	p
DVA	19 (48,7)	9 (17,6)	0,0046
VM	28 (72,0)	24 (47,0)	0,0079
Reemplazo renal	3 (7,6)	1 (1,9)	0,4795
<i>Shock</i>	18 (46,1)	4 (7,8)	0,0002
Volumen ml/kg/24 h	50,7 (7,8)	24,2 (3,1)	0,0248
VM días	8,0 (1,2)	5,0 (1,1)	0,0248
Estadía en UCI días	9,3 (1,3)	6,4 (0,9)	0,0160
Mortalidad	4 (10,2)	0	0,0296

DVA: fármacos vasoactivos; VM: ventilación mecánica.

fluido superior a 40 ml/kg en 24 h y mortalidad. El RR y NND se expresan en valor absoluto y el 95% de intervalo de confianza (IC). Un valor de p menor a 0,05 fue considerado significativo. Se usó el paquete estadístico MedCalc Statistical versión 15.8 (MedCalc, Ostende, Bélgica).

Resultados

Durante el periodo del estudio se reclutaron 90 pacientes, 52 (58%) varones, con una media de edad de 47,3 (5,2) meses. El promedio de los niveles de VD, al ingreso en la UCI, de toda la cohorte fueron de 22,8 (1,0) ng/ml. El 81% de los pacientes presentaron valores de VD inferiores a 30 ng/ml. La prevalencia de DVD en la cohorte fue del 43,3% (n=39), que presentaron un valor promedio de VD de 13,8 (0,5) ng/ml.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los niños con y sin DVD respecto al score PRISM, en las características demográficas, en la enfermedad de base ni en el diagnóstico médico o quirúrgico al ingreso en la UCIP. Del total de los niños con DVD, 22 (56%) fueron ingresados durante la primavera (p=0,0429).

Los niños con DVD presentaron un mayor compromiso multiorgánico expresado en el score PELOD (p=0,0458) y mayor requerimiento de inotropos y fármacos vasoactivos, según el score VIS (p=0,0003). En cuanto a los parámetros de laboratorio al ingreso, los niños con DVD presentaron niveles sanguíneos de lactato y procalcitonina significativamente más elevados que el grupo no deficitario. Los niveles de calcio fueron significativamente más bajos en los niños con DVD al ingreso a la UCI (p=0,0063) (tabla 1).

Respecto a los desenlaces clínicos relevantes, el grupo con DVD requirió el doble de volumen de fluidos de reanimación en las primeras 24 h de ingreso comparado con el grupo sin déficit de VD (50,7 [7,8] vs. 24,2 [3,1] ml/kg; p=0,0248). Adicionalmente, en los niños con DVD se observó una mayor proporción que requirieron fármacos vasoactivos y VM (p=0,0046 y p=0,0079, respectivamente). Así mismo, el 46% de los niños con DVD presentaron *shock* séptico, en contraste con el grupo sin déficit, en el que el 7,6% presentó *shock* séptico (p=0,0002). Los días de VM (8,0 [1,2] vs. 5,0 [1,1] días; p=0,0248) y estadía en la UCIP y (9,3 [1,39] vs. 6,4 [0,9] días; p=0,0160) fueron significativamente mayores en el grupo de niños con DVD. Cuatro niños fallecieron en la UCIP, todos presentaron un déficit de VD al ingreso (p=0,0296) (tabla 2).

Tabla 3 Riesgo relativo y número necesario a dañar referido al déficit de vitamina D vs. ausencia de déficit de vitamina D

	RR (IC95%)	NND
Necesidad de fármacos vasoactivos	1,6 (1,16-2,3)**	3,2 (1,98-7,7)
Necesidad de ventilación mecánica	2,2 (1,2-3,9)**	3,1 (1,9-8,4)
Existencia de <i>shock</i>	1,9 (1,3-2,9)***	2,5 (1,72-4,7)
Necesidad de volumen superior a 40 ml/kg en 24 h	1,5 (1,1-2,1)*	3,6 (2,0-14,2)
Muerte	12,0 (0,6-217,6)	9,2 (4,9-68,6)

NND: número necesario a dañar; RR: riesgo relativo.

* < 0,05.

** < 0,01.

*** < 0,001.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de VD entre los grupos, en función de la presencia o ausencia de las variables de interés. Así, se observaron niveles más bajos de VD en el subgrupo de pacientes que requirieron infusión de DVA (19,7 [1,6] vs. 24,7 [1,3] ng/ml; p=0,0163) (fig. 1A), VM (20,8 [1,4] vs. 25,2 [1,5] ng/ml; p=0,0256) (fig. 1B) y que presentaron *shock* séptico (18,6 [1,6] vs. 25,5 [1,3] ng/ml; p=0,0013) (fig. 1C). También, aquellos pacientes que requirieron fluidos de reanimación superiores a 40 ml/kg en las primeras 24 h presentaron niveles más bajos de VD al ingreso (19,3 [1,9] vs. 24,8 [1,5] ng/ml; p=0,0269) (fig. 1D).

En la tabla 3, se muestran los resultados del análisis de regresión logística entre el DVD y los desenlaces clínicos. La necesidad de fármacos vasoactivos, VM, volumen de fluidos de reanimación > 40 ml/kg en 24 h, así como el *shock* séptico se asociaron significativamente con la existencia de DVD en los pacientes estudiados.

Discusión

En este estudio realizado en la zona centro-sur de Chile, el 81% de los niños presentaron niveles subóptimos y un 43% se encontraban en rango de déficit de VD al ingreso en la

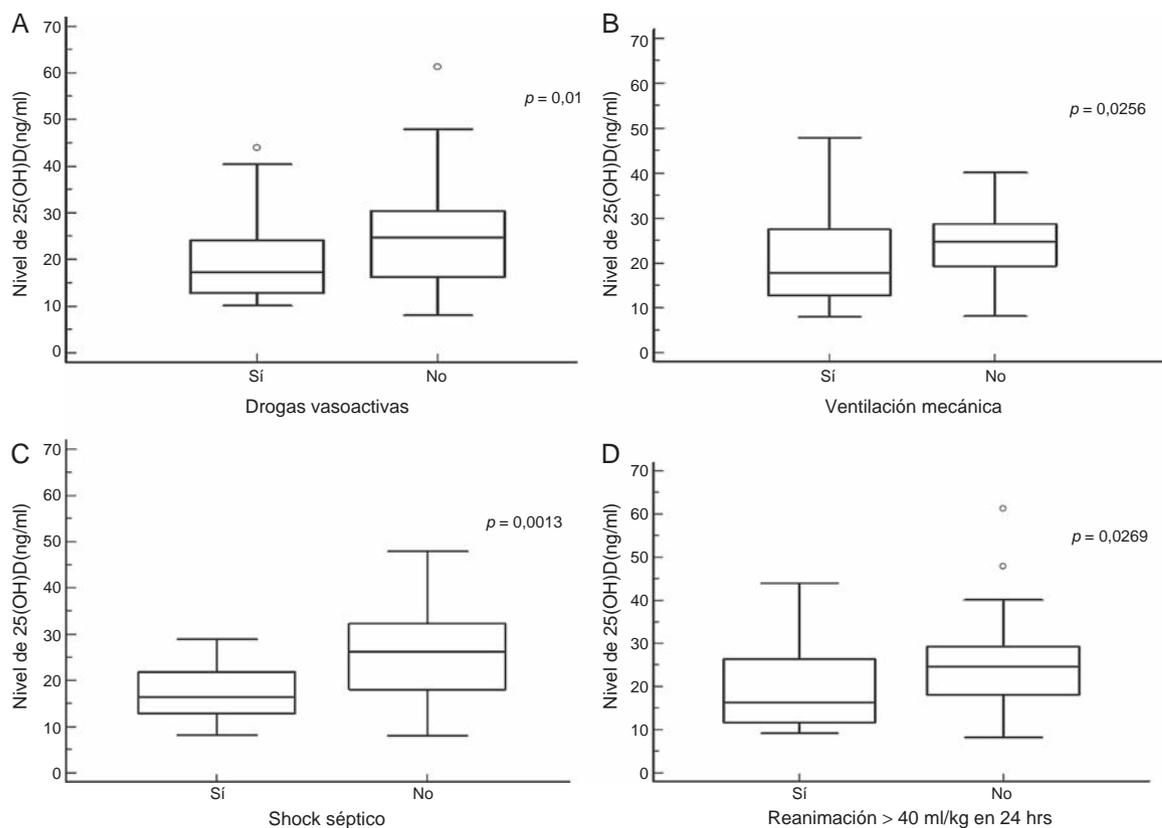


Figura 1 Niveles de vitamina D al ingreso según: A) uso de fármacos vasoactivos; B) ventilación mecánica; C) *shock* séptico; D) fluidos de reanimación en las primeras 24 h de estancia en la UCI.

UCIP. El déficit de VD al ingreso en la UCIP estuvo asociado a desenlaces clínicos desfavorables.

Nuestros hallazgos son similares a los encontrados en pacientes pediátricos ingresados en UCIP de otras latitudes. Así, 4 estudios observacionales realizados en Norteamérica, Australia y Europa, que incluyeron un total de 1.429 pacientes, revelan una prevalencia del DVD de 30 a 60%, con valores promedio de VD que fluctúan del 17,3 al 26 ng/ml¹². Nuestros resultados son concordantes con los estudios de Mc Nally et al. de Canadá, Madden et al. de EE. UU. y Onwuneme et al. de Irlanda, donde se confirma una asociación entre un estatus deficiente de VD y desenlaces clínicos desfavorables en niños críticos; esto es, requerimientos de fármacos vasoactivos y de VM, bolos de volumen durante las primeras 24 h de ingreso en la UCI y mayor proporción de sepsis e índices de mortalidad¹³⁻¹⁵.

A su vez, en nuestro estudio los valores de lactato —un marcador de hipoperfusión tisular— y de procalcitonina —biomarcador de sepsis— fueron más elevados en el grupo con déficit de VD, probablemente por el alto porcentaje de pacientes (46%) que cursaron con *shock* séptico en este grupo.

Creemos que estos desenlaces desfavorables reflejarían una inestabilidad cardiorrespiratoria más acentuada en el grupo de niños con DVD. En este sentido, se ha establecido que la VD se comportaría como una hormona pleiotrópica, que contribuye al buen funcionamiento del músculo cardíaco y del sistema respiratorio, permite la proliferación y maduración de los glóbulos blancos, la liberación

de citocinas, y regula, además, la expresión de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la β defensina¹⁶. La catelicidina tiene un efecto antimicrobiano de amplio espectro y está involucrada en la quimiotaxis, unión y neutralización del lipopolisacárido y en la regulación de la respuesta inflamatoria¹⁷.

Sin embargo, otras experiencias en niños críticos han mostrado resultados diferentes a los aquí presentados. Rey et al., en un estudio que incluyó a 156 pacientes, demostraron que, si bien los niños ingresados en UCI tenían niveles significativamente más bajos de VD respecto a un grupo control, el DVD no se asoció a mayor riesgo de mortalidad, duración de la estadía en la UCI, soporte ventilatorio ni uso de fármacos vasoactivos¹⁸. Rippel et al. en su estudio de niños críticos, de los cuales 2/3 eran postoperados de cirugía cardíaca, no encontraron una asociación entre DVD y necesidad de VM, uso de vasoactivos, estancia en UCI ni mortalidad¹⁹.

En este contexto, siendo el DVD un potencial factor de riesgo modificable en pacientes críticos, la suplementación de VD aparece como una alternativa terapéutica atractiva. En esta línea, un estudio aleatorizado doble ciego realizado en 475 adultos en UCI demostró que la suplementación con 540.000 UI de VD, en el subgrupo de pacientes con el déficit más profundo de VD —25OHD < 12 ng/ml— se acompañó de una reducción en la mortalidad hospitalaria a los 28 días²⁰. Otro ensayo, en 30 adultos con sepsis grave y *shock* séptico, demostró que la suplementación de una dosis única de 400.000 UI de colecalciferol es una intervención segura

y efectiva para aumentar los niveles de VD biodisponible y de la catelicidina. Este estudio no demostró un impacto clínico, pero aporta información sobre el mecanismo protector de la VD a través de péptidos antimicrobianos en la sepsis²¹. También, en niños postoperados de cirugía cardíaca, se está realizando un ensayo que pretende examinar el efecto de la suplementación de la VD en la evolución posquirúrgica de este grupo de pacientes²².

Si bien el reemplazo con VD en pacientes críticos con déficit es de bajo costo y aparece como seguro, hoy en día representa solo una potencial opción terapéutica que requiere de más ensayos clínicos de buena calidad^{23,24}.

Algunas limitaciones de nuestro estudio son las siguientes: fue realizado en un solo centro y con escaso número de pacientes incluidos. Al igual que en las experiencias similares a la nuestra, desconocemos los valores de la VD previos al ingreso de los niños a la UCIP, por lo que no tenemos la certeza de si los niveles bajos de VD son resultado de la enfermedad aguda, de las terapias en la UCI (aporte de fluidos) o una condición de déficit crónico. Al mismo tiempo, desconocemos la prevalencia del DVD en niños sanos de nuestra región y no realizamos una encuesta nutricional con una evaluación antropométrica detallada en cada niño, ya que se ha descrito que la obesidad se asocia a niveles subóptimos de VD²⁵.

El tamaño muestral fue calculado considerando la prevalencia de DVD observada en otros estudios. No obstante, dada la amplitud de los intervalos de confianza encontrados en los desenlaces clínicos, es probable que el número de sujetos considerado sea pequeño para establecer relaciones causales contundentes entre el factor de exposición y las variables de interés.

En conclusión, nuestros hallazgos muestran que el DVD es común en pacientes pediátricos críticos ingresados en una UCIP de la zona centro-sur de Chile. El DVD se asoció a desenlaces clínicos adversos. Se requiere de más estudios para determinar si la suplementación o la restauración rápida de los niveles de VD permitirían mejorar los desenlaces clínicos en niños con enfermedades agudas que requieran ingreso a la UCIP.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Financiación

Beca de Investigación Laboratorio Saval.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Kim SY. The pleomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:45-54.
2. Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:625-34.
3. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med.* 2014;42:97-107.
4. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med.* 2014;42:1365-71.
5. Amrein K, Christopher KB, McNally JD. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41:1961-4.
6. Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Vitamin D nutrition in Chilean pre-school children living in extreme latitudes. *Rev Med Chil.* 2013;141:435-41.
7. Brinkmann K, le Roy C, Iguíñez G, Borzutzky A. Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86:182-8.
8. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003;362:192-7.
9. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:234-8.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
12. Abou-Za h R, Kandil SB. A pediatric critical care perspective on vitamin D. *Pediatr Res.* 2015;77:164-7.
13. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics.* 2012;130:429-36.
14. Madden K, Feldman HA, Smith EM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics.* 2012;130:421-8.
15. Onwuneme C, Carroll A, Doherty D, et al. Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr.* 2015;104:e433-8.
16. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect.* 2011;63:321-6.
17. Kemper JA, Tangpricha V, Ziegler Tr, et al. Vitamin D in sepsis: From basic science to clinical impact. *Crit Care.* 2012;16:316.
18. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:135-42.
19. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012;38:2055-62.
20. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin

- D deficiency: The VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1520–30.
21. Quraishi SA, de Pascale G, Needleman JS, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: A randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2015;43:1928–37.
 22. McNally JD, O’Hearn K, Lawson ML, et al. Prevention of vitamin D deficiency in children following cardiac surgery: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;9(16):402.
 23. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135:e152–66.
 24. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:187–92.
 25. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131, e 152-61.



SERIE CLÍNICA

Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos



Ricardo Erazo^{a,b,*}, Jaime González^c, Consuelo Quintanilla^d, Claudia Devaud^b, Consuelo Gayoso^a, Ximena Toledo^e, Erna Rauch^f, Claudia Riffo^a, Carolina Alvarez^g, Marne Salazar^a, Daniela Salvo^a, Josep Dalmau^h y Orietta Carmona^d

^a Unidad de Neurología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago de Chile, Chile

^b Departamento de Pediatría, Unidad Neurología, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile

^c Departamento de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile

^d Unidad de Neurología, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

^e Unidad de Tratamiento Intensivo, Hospital Militar de Santiago, Santiago, Chile

^f Departamento de Pediatría, Unidad Neurología, Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile, Chile

^g Departamento de Pediatría, Unidad Neurología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^h Laboratorio Inmunología, Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 6 de abril de 2016; aceptado el 21 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Encefalitis subaguda;
Encefalitis por anticuerpos anti N-metil-Daspartato;
Encefalitis límbica

Resumen

Introducción: La encefalitis subaguda por anticuerpos anti-receptor N-metil-Daspartato (NMDA) es un cuadro autoinmune reconocido el año 2007 como entidad clínica y descrito primero en mujeres jóvenes con teratoma ovárico. El año 2009 se describe primera serie pediátrica no relacionada con tumores.

Objetivo: Mostrar características clínicas, tratamiento y pronóstico de 13 pacientes con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA en Chile.

Pacientes y método: Se describen 13 niños, 9 varones, de edades comprendidas entre 1-16 años, estudiados entre 2009-2016 en 7 hospitales y diagnosticados entre 2009-2016. Los pacientes fueron estudiados con resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y estudio de líquido cefalorraquídeo, citoquímico, bandas oligoclonales y panel viral (anticuerpos y PCR). Todos fueron estudiados para detección de anticuerpos anti receptor NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) y pesquisa de tumores por imágenes.

Resultados: Trece de 13 niños iniciaron la enfermedad con síntomas psiquiátricos y 11/13 tuvieron crisis epilépticas. Posteriormente todos presentaron agitación psicomotora, distonías y discinesias bucolinguales; 11/13 pérdida de lenguaje y 6/13 trastornos autonómicos. Todos ellos tuvieron anticuerpos anti receptor NMDA positivo. El LCR fue normal en 12/13 niños, hubo bandas oligoclonales positivas en 6/10 pacientes, la resonancia cerebral fue normal en todos los

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ricardoerazo@yahoo.com, rerao@calvomackenna.cl (R. Erazo).

niños, el EEG estuvo alterado en 12/13 niños y la SPECT resultó anormal en 6/6 niños. Doce de 13 niños recibieron metilprednisolona en bolos 30 mg/kg/3-5 días y 6 recibieron inmunoglobulina 2 g/kg. Doce de 13 niños se recuperaron de 2 a 4 meses después de iniciada la enfermedad. Un niño tuvo recidiva un año después y se recuperó rápidamente.

Conclusiones: La encefalitis subaguda por anticuerpos anti-receptor NMDA debe sospecharse en niños con alteraciones psiquiátricas y movimientos anormales. Los estudios funcionales (EEG y SPECT) son valiosos para apoyar el diagnóstico. La detección precoz de esta encefalitis permite la recuperación más rápida de los pacientes.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Subacute encephalitis; Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Limbic encephalitis

Subacute anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. A serie of 13 paediatric cases

Abstract

Introduction: Subacute anti-NMDA receptor encephalitis was recognised in 2007 as a clinical entity, and was first described in young women with ovarian teratoma. The first paediatric series unrelated with tumours was reported in 2009.

Objective: To present the clinical features, treatment, and prognosis of 13 patients with anti-NMDA receptor encephalitis in Chile.

Patients and method: A description is presented of 13 children, 9 males, aged between 1 and 16 years, diagnosed between 2009 and 2016 in 7 hospitals. All patients were evaluated with cerebral magnetic resonance and electroencephalogram. Cytochemical, oligoclonal bands and virus studies (PCR and antibodies) were performed in cerebrospinal fluid. All patients were evaluated in search of anti NMDA receptor in serum and cerebrospinal fluid. Tumor imaging studies were performed in all children.

Results: All children began the disease with psychiatric symptoms, and 11/13 had seizures. All of them subsequently presented with psychomotor agitation, dystonia, and bucolingual dyskinesias, with 11/13 loss of language and 6/13 autonomic disorders. All of them (13/13) had positive anti-NMDA receptor antibodies. CSF was normal in 12/13 children, positive oligoclonal bands in 6/10 patients, normal brain resonance in 13/13 children, EEG changes in 11/13 children, and abnormal SPECT in 6/6 children. A methylprednisolone bolus of 30 mg/kg was given for 3-5 days to 12/13 children, and 6 received immunoglobulin 2 g/kg. The large majority (12/13) of children recovered 1-4 months after disease onset. One child had a recurrence one year later, and recovered quickly.

Conclusions: Subacute encephalitis due to NMDA anti-receptor antibodies should be suspected in children with psychiatric disorders and abnormal movements. Functional studies, such as EEG and SPECT are valuable diagnostic support. Early detection of this encephalitis leads to a faster recovery of patients.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La encefalitis por anticuerpos anti receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) es una enfermedad autoinmune de instalación subaguda (en más de 3 semanas). Fue descrita como entidad clínica independiente el año 2007, cuando se detectó anticuerpos anti receptor NMDA de la membrana neuronal en mujeres adultas con teratoma ovárico y encefalitis. El año 2008 apareció la primera serie de casos de adultos no relacionados con tumores y los primeros casos pediátricos. Un año después (2009) se publicó la primera serie en niños y adolescentes que describe las características clínicas y la etiología en este grupo etario, destacándose una significativa menor frecuencia de tumores¹⁻⁶.

Clínicamente, la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA se manifiesta por trastornos neuropsiquiátricos

y movimientos anormales como signos cardinales más manifestaciones autonómicas, crisis epilépticas, compromiso de conciencia, alucinaciones visuales y regresión psicomotriz¹⁻⁶.

Antes de la descripción detallada de este tipo de encefalitis los casos se rotulaban como encefalitis límbica⁷, cuadro semejante pero que tiene claras diferencias con la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA. Generalmente no se asocia a movimientos anormales y la clínica es fundamentalmente psiquiátrica. La encefalitis límbica puede tener ocasionalmente anticuerpos anti receptor NMDA neuronales relacionados con esta encefalitis (anti GAD, etc.). Sin embargo, son los anticuerpos anti NMDA de membrana los realmente patogénicos y los que se observan en la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA^{5,8}.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, neurofisiológicas y de neuroimágenes de una serie pediátrica con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, describiendo el tratamiento, la evolución y el pronóstico.

Pacientes y método

Serie clínica de 13 pacientes menores de 18 años con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA diagnosticados entre diciembre de 2009 y febrero de 2016 en el Hospital Luis Calvo Mackenna (HLMC) (3 niños), Clínica Alemana (3 niños), Hospital de Antofagasta/HLCM (2 niños), Hospital Gustavo Fricke (2 niños), Hospital Militar (un niño), Clínica Las Condes (un niño) y Hospital Padre Hurtado (un niño). Se excluyó a pacientes con anticuerpos anti receptores NMDA negativos o no analizados, aunque tuvieran clínica y evolución propia del cuadro, por lo cual 5 niños quedaron fuera del estudio. Una sexta paciente con clínica similar y con anticuerpos positivos para canales de potasio dependientes de voltaje también fue excluida, pues este anticuerpo ha sido recientemente cuestionado como patogénico por sí mismo, sin la detección simultánea de otros anticuerpos específicos⁹.

Todos los pacientes fueron estudiados para detectar anticuerpos anti receptor NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), 11 de ellos en el laboratorio de inmunología de Filadelfia y Barcelona del Dr. Josep Dalmau, uno en la Clínica Mayo, Rochester, y otro en la Universidad de Oxford, Inglaterra. A todos los niños se les efectuó resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y punción lumbar para estudio citoquímico, bandas oligoclonales y panel viral (anticuerpos y PCR). Además a los 13 niños se les efectuó pesquisa de tumores por imágenes. Siete de 13 fueron sometidos a SPECT cerebral con ^{99m}Tc-EDC.

Resultados

Pacientes

La serie quedó constituida por 13 niños, 9 varones y 4 mujeres, de edades entre 1 y 16 años, con edad promedio de 7 años. Solo 2 niños tuvieron cuadro viral (varicela) uno y 3 meses antes del inicio de los síntomas, no obteniéndose este antecedente en los demás niños. La sospecha diagnóstica tuvo un retraso de 3 a 6 semanas. Once de 13 niños requirieron hospitalización prolongada (tabla 1).

Características clínicas

Las características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 2. Los signos iniciales o prodrómicos fueron variables en tiempo y características, predominando las alteraciones conductuales/psiquiátricas manifestadas por irritabilidad, confusión, agresividad y lenguaje incoherente, todos estos síntomas fluctuantes y que se observaron durante un período entre 2 y 4 semanas en promedio. Seis de 13 niños tuvieron trastorno del ciclo sueño vigilia (insomnio o hipersomnia) en la fase inicial de la enfermedad.

Posterior o simultáneamente con los síntomas ya descritos, 10/13 niños tuvieron crisis epilépticas principalmente

parciales durante un lapso breve en el período inicial de la enfermedad, aunque 4 de ellos iniciaron crisis con estatus epiléptico. Solo el paciente 9 tuvo epilepsia refractaria al tratamiento. En el período de estado o con signología florida se agregó disminución o pérdida del lenguaje en 12/13 niños, distonías intermitentes o permanentes, coreoatetosis, discinesias bucolinguales en 13/13 niños, alucinaciones visuales en 10/13 y crisis de agitación psicomotora en 13/13 casos. En 2 niños (pacientes 4 y 12) destacó la posible aparición simultánea de crisis parcial y distonía. En nuestra casuística se observó diversos trastornos autonómicos, manifestados por hipertensión arterial, fiebre, incontinencia urinaria y trastornos del ritmo cardíaco. Seis de 13 niños estuvieron postrados por 3 semanas o más. Cinco de 13 niños tuvieron clínica más leve y 4 de ellos eran menores de 5 años.

Exámenes de laboratorio

Las alteraciones de los exámenes se describen en la tabla 2. El estudio de LCR citoquímico resultó normal en 12/13 niños y las bandas oligoclonales en el LCR fueron positivas en 6/11 pacientes sometidos a este examen. No se observó positividad para ningún agente específico en el panel viral que incluyó herpes I, II, VI y enterovirus.

El electroencefalograma resultó anormal en 10 pacientes, aunque tuvieron algunos registros normales, lo que ejemplifica lo fluctuante que es este cuadro de encefalitis. La alteración más común fue la lentificación del ritmo de base y la presencia de actividad epileptiforme de predominio frontal o frontotemporal. No se observó las descargas *delta brush* (recientemente relacionadas con esta encefalitis) en ninguno de nuestros pacientes.

La resonancia nuclear magnética, repetida una o más veces en todos los pacientes, no mostró alteraciones de señal. Solo en 2 niños se observó disminución localizada de circulación cerebral en mapa ADS.

La ecografía abdominal/ginecológica y testicular no mostró teratoma ovárico ni testicular en ninguno de los pacientes.

La SPECT cerebral resultó severamente alterada en los 7 niños a los que se realizó el estudio, demostrándose importante alteración de la circulación cerebral. En 4 niños se observó hipoperfusión difusa de ambos hemisferios cerebrales, con mayor compromiso a nivel cortical bifronto-orbitario, temporal y de ganglios basales. En 2 pacientes destacó hipoperfusión cerebral difusa de un hemisferio cerebral y compromiso focal fronto-orbitario y temporal en el hemisferio contralateral. En el paciente 1 se realizó SPECT de control un mes después del inicio del tratamiento, observándose clara mejoría.

Los anticuerpos anti receptor NMDA neuronales de membrana en el suero y en el LCR resultaron positivos en todos los pacientes (análisis cualitativo), lo que permitió confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

Doce pacientes recibieron bolos de metilprednisolona EV por 3 a 5 días y 4 de ellos recibieron una segunda cura. A 6 niños se les administró inmunoglobulina (IG) 2 g/kg EV, 3 de ellos en 2 curas. El paciente 8 fue el único que recibió IG como

Tabla 1 Características clínicas de 13 pacientes con encefalitis anti NMDAR

Caso	Sexo/ edad	Agitación psicomotora	Alucinaciones visuales	Distonías/ coreoatetosis	Disquinesias bucolinguales	Pérdida de lenguaje	Crisis epiléptica	Trastornos autonómicos
01	M/9 a	+	+	+	+	+	+	-
02	M/4 a	+	+	+	+	+	+	-
03	M/7 ^a	+	+	+	+	+	+	+
04	M/2 a	+	+	+	+	+	-	-
05	M/11 a	+	+	+	+	+	Estatus	+
06	F/4 a	+	+	+	+	+	+	-
07	F/6 a	+	+	+	+	+	-	-
08	M/10 a	+	+	+	+	+	-	-
09	M/16 a	+	+	+	+	+	Estatus	-
10	M/3 a	+	-	+	+	+	Estatus	+
11	M/1 a	+	-	+	+	+	+	-
12	F/5 a	+	+	+	+	+	Estatus	+
13	F/14 a	+	-	+	+	-	+	+

NMDAR: receptor N-metil-Daspartato; M: masculino; F: femenino.

monoterapia. La paciente 6 recibió 2 curas de metilprednisolona e IG y en etapa de franca mejoría de su encefalitis a 3 meses de iniciada la enfermedad se agregó rituximab durante un mes.

Los movimientos anormales y los cuadros de agitación psicomotora se trataron con benzodiazepinas (diazepam, lorazepam y midazolam) e hidrato de cloral. Los neurolépticos no tuvieron buena respuesta, e incluso aumentaron los episodios de descontrol y agitación de los pacientes. No observamos elevación de creatinfosfocinasa en los niños tratados con neurolépticos.

Evolución, pronóstico y seguimiento

La evolución fue favorable en 12/13 niños, observándose mejoría en período variable. En promedio los primeros signos de mejoría se observaron de 3 a 4 semanas después de

iniciado el tratamiento. Por el contrario, el paciente 5 inició mejoría una semana después de administrada la terapia, y en cambio el paciente 4 tuvo los primeros cambios positivos 2 meses y medio después de efectuados los tratamientos. A 10 niños se les indicó prednisona 1 mg/kg/día por 2 semanas y luego dosis decrecientes hasta completar 6 meses de tratamiento. Doce de 13 niños mejoraron completamente en período variable, entre uno y 3 meses. A todos los niños se les siguió por períodos de 2 meses a 6 años (media de 2,5 años) con controles periódicos.

Solo un niño tuvo recidiva de la encefalitis 10 meses después del primer episodio, y a los 4 meses de la suspensión de los corticoides orales. Este segundo episodio consistió en hemidistonia asociada a compromiso cualitativo de conciencia y agitación psicomotora, sin pródromo previo. El cuadro mejoró rápidamente con la administración de metilprednisolona 30 mg/kg/día por 3 días.

Tabla 2 Hallazgos de exámenes de 13 pacientes con encefalitis anti NMDAR

Caso	RNMCerebro	LCR CQ	BOC	SPECT	EEG	Ac. anti-NMDAR	Eco/TAC abdomen/pelvis (tumor ovárico/testicular)
01	Normal (3)	Normal	+	Anormal	Anormal	+	No
02	Normal (2)	Normal	+	Anormal	Anormal	+	No
03	Normal (3)	Normal	-	Anormal	Anormal	+	No
04	Normal (2)	Normal	-	Anormal	Anormal	+	No
05	Normal (2)	Normal	+	Anormal	Anormal	+	No
06	Normal (2)	Normal	-	No se hizo	Normal	+	No
07	Normal (3)	Normal	+	Anormal	Anormal	+	No
08	Normal (3)	Normal	-	No se hizo	Anormal	+	No
09	Normal (4)	Normal	+	No se hizo	Anormal	+	No
10	Normal (2)	Normal	-	No se hizo	Anormal	+	No
11	Normal (2)	Anormal	-	No se hizo	Anormal	+	No
12	Normal (2)	Normal	-	No se hizo	Anormal	+	No
13	Normal (3)	Normal	+	Anormal	Anormal	+	No

NMDAR: receptor N-metil-Daspartato; LCR CQ: citoquímico líquido cefalorraquídeo; BOC: bandas oligoclonales; EEG: electroencefalograma; Eco: ecotomografía; TAC: tomografía axial computarizada.

Solo el paciente 9 presentó secuelas cognitivo-conductuales. Sin embargo, mejoró de las crisis epilépticas inicialmente refractarias, que cedieron totalmente 6 meses después de efectuado el tratamiento de la encefalitis.

Discusión

Esta serie de 13 pacientes pediátricos con encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor NMDA ejemplifica que esta entidad no es muy infrecuente en la edad pediátrica. Estudios recientes han demostrado que se trata de una encefalitis incluso más frecuente que la encefalitis infecciosa, y que constituye la segunda encefalitis autoinmune más común después de la encefalomiелitis aguda diseminada¹⁰.

Todos los niños tuvieron anticuerpos anti receptor NMDA positivos en suero y LCR, tal como se describe en las series de la literatura. No se hizo titulación de anticuerpos y ello puede ser útil para correlacionar evolución con títulos de anticuerpos, prediciendo incluso la posibilidad de recidivas si los niveles de anticuerpos se mantienen muy elevados^{11,12}.

El cuadro clínico de los 13 niños fue compatible con esta encefalitis, con la característica alteración conductual y de conciencia cualitativa en las primeras semanas que ocurrió en todos los pacientes, tal como se describe en otras series^{3,4,6,11,12}. La disminución franca o pérdida de lenguaje observada en esta serie parece ser una característica propia de la forma infantil, pues se ve muy rara vez en pacientes adultos^{4,6,13}. Las demás características que constituyen los signos cardinales de esta encefalitis: alucinaciones visuales, distonías, coreoatetosis, discinesias bucolinguales y agitación psicomotora presentes en nuestros pacientes, y en otras casuísticas pediátricas, se observan también en adultos⁶.

La probable aparición simultánea de crisis epiléptica y movimientos anormales («crisis distónico-epiléptica») sugerida en los pacientes 5 y 13 (pero no demostrada con EEG ictal durante el episodio) se ha descrito en la literatura¹⁴. Las crisis epilépticas no constituyeron problema en la mayoría de nuestros niños. Solo un paciente tuvo estatus refractario y de difícil manejo posterior. En la literatura no hay mucha referencia al estatus epiléptico refractario en los pacientes pediátricos con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA^{11,15}.

La inexistencia de teratoma ovárico o tumor testicular en nuestros pacientes coincide por lo reportado en otras series pediátricas^{3,11,12}. Una de ellas comunica un caso de tumor ovárico pesquizado en la edad adulta a raíz de recidiva de la encefalitis¹².

En nuestra serie destaca el alto porcentaje de recuperación sin secuelas que se observó, y que fue del 92%. En otras casuísticas publicadas el porcentaje bordea el 75%, corroborando lo observado por nosotros^{3,4,6,11,12}. La frecuencia de recidivas en nuestra serie se limitó a un solo paciente (8%), lo que representa una proporción más baja a la observada en otras series^{3,4,6,11,12}.

La reciente identificación de la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA el año 2007 deja la interrogante respecto de cuándo ocurrieron los primeros casos. Es muy probable que estos pacientes hayan sido rotulados como portadores de encefalitis límbica o letárgica, como consta en la literatura^{5,6,16}. En este sentido una publicación nuestra del año 1997, en la cual se describe 5 niños con cuadro

clínico de encefalitis asociada a movimientos anormales diagnosticados entre los años 1992 y 1995, 4 de ellos tenían exactamente los mismos signos clínicos de todas las series publicadas a partir del año 2008, con resonancias cerebrales y LCR normales y recuperación total, sin secuelas después de 2 o más meses de enfermedad¹⁷.

Respecto a los exámenes los 13 niños tuvieron anticuerpos positivos en suero y LCR, permitiendo la confirmación de la encefalitis. Estudios recientes enfatizan la importancia de realizar siempre estudio de LCR y no solo suero, pues el anticuerpo puede estar negativo en suero y positivo en el LCR^{18,19}. En nuestra serie destacó la normalidad del estudio citoquímico del LCR en casi todos los niños, similar a lo reportado en otras casuísticas^{3,4,6,11,12,20}. Las bandas oligoclonales positivas en el LCR son un elemento orientador. En nuestra serie y otras casuísticas se observó positividad en un porcentaje significativo^{3,4,6,11-13}.

La resonancia magnética cerebral fue normal en todos nuestros pacientes, lo que se describe en la literatura, aunque pueden encontrarse alteraciones focales de hiperintensidad de señal en secuencia flair en el hipocampo, la corteza cerebral, el cerebelo y el tronco cerebral^{3,4,6,11,12}.

Las alteraciones del electroencefalograma observadas también se han comunicado en la literatura, constituidas por alteraciones del ritmo de base y descargas epileptiformes^{3,4,6,9,12}. Recientemente se describió un patrón *delta brush* en algunos pacientes con esta forma de encefalitis y se consideró un elemento predictor de estatus epiléptico o de una evolución menos benigna²¹. En nuestra casuística no encontramos esta anomalía.

La SPECT cerebral alterada con importante disminución del flujo sanguíneo cerebral fue de gran ayuda para nosotros en la orientación diagnóstica. La literatura casi no describe pacientes pediátricos con estudio de medicina nuclear (SPECT, PET cerebral), excepto casos aislados²²: nuestra serie de 1997¹⁷ y una publicación reciente que avala la importancia de la PET en las encefalitis disímunes²³. Se destaca el valor de la SPECT en nuestros pacientes, pues al no tener alteraciones en la neuroimagen (RM) que pudieran correlacionar la clínica con el hallazgo de signos objetivos de encefalitis, la existencia de severa disminución del flujo sanguíneo cerebral de uno o ambos hemisferios cerebrales permite cuantificar la magnitud de la encefalopatía que tenían estos niños y apoyar el diagnóstico de encefalitis, aunque no orienta exclusivamente a la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, sino también a otras encefalitis disímunes con RM normales.

Aunque no sabemos qué factores determinaron la recuperación total de los pacientes, sí observamos que la mejoría fue más rápida en niños con signología más leve y diagnóstico precoz. En la literatura el diagnóstico a las 4 semanas o antes se describe como un factor importante para predecir un pronóstico favorable^{3,4,6,12}. En nuestra casuística solo 2 niños se diagnosticaron después de las 6 semanas de evolución. En comunicaciones recientes se describe la titulación de anticuerpos como un elemento valioso para predecir el pronóstico de acuerdo a la curva de anticuerpos anti receptor NMDA de cada paciente, incluso pudiendo sospechar la ocurrencia de recidiva en casos aislados^{19,24,25}.

En relación con la confirmación diagnóstica, la literatura es enfática en señalar que solo la presencia de anticuerpos permite realizar el diagnóstico. Nosotros tuvimos niños con

clínica típica, pero con anticuerpos negativos o con positividad para anticuerpos no patógenos, como el anticuerpo de canales de potasio dependientes de voltaje. No tenemos explicación respecto al tipo de encefalitis que tuvieron estos niños, aunque los signos clínicos y la evolución fueron idénticos a la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA.

En nuestros pacientes con signología severa no se observó clara relación entre la terapia y el inicio de la recuperación, lo que sí fue evidente en los niños con signología más leve ya descritos anteriormente. El paciente 2 es muy buen ejemplo, pues tuvo lenta recuperación del primer episodio severo de encefalitis, pero mejoró rápidamente en la recidiva, que fue leve y diagnosticada precozmente. En las grandes casuísticas de encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA se mencionan los diferentes tratamientos utilizados sin llegar a conclusiones categóricas respecto a su efectividad, pero sí recomendando su uso, en especial corticoides e inmunoglobulina^{3,4,6}. La observación de que los niños diagnosticados y tratados más precozmente tuvieron una mejoría más rápida nos lleva a considerar que este factor puede ser importante para acortar la duración de los síntomas.

De especial importancia es realizar un seguimiento imagenológico a los pacientes durante 2 años al menos para detectar la posible aparición de tumores ováricos y testiculares.

Conclusiones

La encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor NMDA es una enfermedad no infrecuente en la edad pediátrica, como lo ilustran las diferentes casuísticas incluida la nuestra. A diferencia del adulto, la asociación de esta encefalitis con tumores ováricos y testiculares es rara en los niños, especialmente en los varones.

La detección de los anticuerpos específicos de esta encefalitis es fundamental para confirmar el diagnóstico y ampliar el espectro de tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores de acuerdo con la severidad del caso. Creemos que los estudios funcionales (EEG, SPECT) son importantes para orientar al diagnóstico pues suelen ser los únicos exámenes que resultan alterados y nos dan más argumentos para iniciar el tratamiento antes de tener la confirmación de la encefalitis con la detección de anticuerpos anti receptor NMDA positivos. Esta encefalitis se caracteriza fundamentalmente por disfunción cerebral debida a desbalance de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (a expensas de los excitatorios) y no por inflamación o necrosis del parénquima cerebral como elemento principal, como ocurre en las encefalitis infecciosas y algunas autoinmunes como la encefalomiелitis aguda diseminada.

A pesar de que no tenemos claro el rol de los diferentes tratamientos empleados en los niños con la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, sí podemos afirmar que esta enfermedad tiene generalmente un buen pronóstico, aunque los plazos de recuperación puedan ser muy prolongados, incluso superiores a 1 año^{4,6}.

Se necesita más experiencia para determinar el esquema terapéutico ideal que deberá aplicarse a todos los pacientes. Por ahora debemos seguir aplicando el esquema terapéutico

aceptado internacionalmente de medicamentos de primera línea (corticoides, inmunoglobulina, plasmaféresis) especialmente en casos de diagnóstico precoz y de segunda línea en cuadros más refractarios y de curso más crónico (rituximab, ciclofosfamida)^{6,19}.

No recomendamos el uso de neurolépticos por la mala respuesta y riesgo de síndrome neuroléptico maligno^{11,26}.

Finalmente tenemos que esperar nuevos estudios que nos permitan diagnosticar a los niños con anticuerpos anti receptor NMDA negativos que presentan clínica y evolución similares a la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

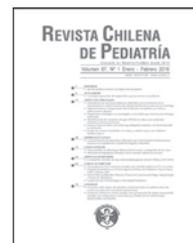
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25–36.
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;12:1091–8.
3. Florance NR, Davis RL, Lam Ch, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11–8.
4. Izura T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70:504–11.
5. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63–74.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157–65.
7. Nokura K, Yamamoto H, Okawara I, et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:367–73.
8. Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75:1735–9.
9. Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, et al. Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a los canales de potasio. *Neurología*. 2015;30:295–301.

10. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835-44.
11. Pérez E, Ruggieri V, Monges S, et al. Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (NMDAR): Análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73 Supl I:1-9.
12. Sartori M, Sonadini M, Cesaroni E. Paediatric anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series. *Eu J Ped Neurol*. 2015;19:453-63.
13. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol*. 2010;133:1655-67.
14. Freri E, Matricardi S, Patrini M, et al. Focal seizures, focal dyskinesias or both? A complex motor phenomenon reveals anti NMDAR encephalitis. *Seizure*. 2015;27:16-8.
15. Barros P, Brito H, Ferreira PC, et al. Resective surgery in the treatment of superrefractory partial status epilepticus secondary to NMDAR antibody encephalitis. *Eur J Ped Neurol*. 2014;18:449-52.
16. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. Pediatric anti-NMDAR encephalitis: Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162:850-6.
17. Escobar R, Mena F, Erazo R. Movimientos anormales y encefalitis. *Rev Chil Ped*. 1997;68:99-103.
18. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro-Oncology*. 2014;0:1-8.
19. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;13:167-77.
20. Wuang R, Guan HZ, Ren T, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis. *Seizure*. 2015;29:137-42.
21. Wang J, Wang K, Wu D, et al. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Sci*. 2015;353:81-3.
22. Llorens V, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC, et al. Abnormal multifocal cerebral blood flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with anti-NMDA-receptor encephalitis. *J Neurol*. 2010;257:1568-9.
23. Lagard S, Guedj E. Apport de la tomographie par émission de positons (TEP) cérébrale dans les encéphalites dysimmunitaires. *Rev Chil Pediatr*. 2015;39:279-82.
24. Honnorat J. Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol (France)*. 2014;170:587-94.
25. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12:1-13.
26. Kiani R, Lawden M, Eames P, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *B J Psych Bull*. 2015;39:32-5.



CASO CLÍNICO

Síndrome H: primer caso pediátrico reportado en América Latina



Hugo Hernán Abarca Barriga^{a,*}, Milana Trubnykova^a, Victoria Polar Córdoba^b, Katherine Joyce Ramos Diaz^c y Nélica Aviles Alfaro^d

^a Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú

^b Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú

^c Departamento de Pediatría, Hospital Regional de Lambayeque, Chiclayo, Perú

^d Departamento de Endocrinología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú

Recibido el 29 de agosto de 2015; aceptado el 20 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 30 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome H;
Tumores testiculares;
Hiperpigmentación con hipertricosis;
Gen *SLC29A3*;
Hipoacusia

Resumen

Introducción: El síndrome H es una enfermedad genética extremadamente rara de compromiso multisistémico, el cual clínicamente puede ser reconocido de forma precoz, ofreciendo de manera oportuna un seguimiento, tratamiento específico y asesoramiento genético.

Objetivo: Presentar un caso con características «típicas del síndrome H» para favorecer su identificación precoz.

Caso clínico: Varón de 8 años de edad, evaluado por tumores testiculares, lesiones dérmicas tipo hiperpigmentación con hipertricosis, retraso del lenguaje, talla baja, deformidades articulares, hipoacusia neurosensorial bilateral, anemia, hipergammaglobulinemia y alteraciones óseas. En los estudios histológicos de la piel y las masas testiculares se observó infiltración linfoplasmocitaria. El secuenciamiento del gen *SLC29A3* detectó una mutación homocigota c.1087 C>T (p.Arg363Trp; rs387907067) concluyente con el síndrome H, la cual ha sido reportada previamente.

Conclusiones: Este es el primer caso reportado en Latinoamérica del síndrome H, cuyas características descritas son parte del espectro clínico. El hallazgo clínico principal, que orienta al diagnóstico, es la hiperpigmentación acompañada de hipertricosis.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: habarca@insn.gob.pe, hernanabar@yahoo.es (H.H. Abarca Barriga).

KEYWORDS

H syndrome;
 Testicular tumours;
 Hyperpigmentation
 with hypertrichosis;
 SLC29A3 gene;
 Sensorineural hearing
 loss

H syndrome: First reported paediatric case in Latin America**Abstract**

Introduction: H Syndrome is an extremely rare genetic disease, with a multisystemic character and which can be identified in early childhood, offering the opportunity of specific treatment and genetic counselling.

Objective: To present a clinical case with "typical" characteristics of H Syndrome.

Clinical case: The case is presented of an 8-year-old male patient who presented with testicular tumours and skin lesions characterised by hyperpigmentation with hypertrichosis, language delay, short stature, and joint deformities. He also presented with bilateral sensorineural hearing loss, anaemia, hypergammaglobulinaemia, and bone disorders. Histopathology studies of the skin and testicular masses reported lymphoplasmacytic infiltration. Sequencing analysis of gene *SLC29A3* showed the homozygote mutation c.1087 C>T (p.Arg363Trp; rs387907067).

Conclusions: These findings are consistent with H syndrome, and this is the first reported case in Latin America. The key to the diagnosis is the finding of hyperpigmentation with hypertrichosis. © 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome H (*MIM 602782*) es una enfermedad genética extremadamente rara de compromiso multisistémico. Sus principales características son hipoacusia, hiperglucemia, anomalías cardíacas, hipertrichosis, hepatomegalia e hipogonadismo^{1,2}. El rasgo distintivo de la enfermedad es la hiperpigmentación cutánea acompañada de induración e hipertrichosis, que inicialmente aparece en la región interna de los muslos y en las crestas tibiales, pero a veces puede ser generalizada¹.

Histológicamente en las lesiones se observa un denso infiltrado dérmico y subcutáneo, compuesto principalmente por los histiocitos CD681, posteriormente sustituido por fibrosis³. Además, una característica común es la emperipolesis (presencia de neutrófilos y linfocitos en el citoplasma de otras células)⁴.

En el año 2008 se implicó el gen *SLC29A3* como responsable de la genodermatosis autosómica recesiva denominada síndrome H². El gen *solute carrier family 29 (nucleoside transporter), member 3* codifica una proteína transportadora de nucleósidos (ENT3) y análogos, localizada en los lisosomas y la membrana mitocondrial interna^{3,5,6}.

Las mutaciones del gen *SLC29A3* producen la enfermedad conocida en *Mendelian Inheritance in Man* como síndrome de histiocitosis-linfadenopatía *plus*, el cual incluye dentro de su espectro fenotípico el síndrome H, así como la histiocitosis Faisabad, enfermedad Rosai-Dorfman y disostoesclerosis, entre otras⁷. El gen *SLC29A3* parece estar implicado en un gran espectro fenotípico, por lo que se debe impulsar a los médicos a estudiarlo, para la detección incluso en cuadros clínicos leves⁸.

Los síntomas y signos mencionados son características «típicas» del síndrome H, lo cual hace que sea fácilmente identificable, teniendo como intención principal el diagnóstico precoz y el poder ofrecer un seguimiento y tratamiento más oportuno, así como entregar un asesoramiento genético exacto, considerando que el riesgo de recurrencia es del 25%.



Figura 1 Mácula hiperocrómica de bordes irregulares (hiperpigmentación) que afecta casi la totalidad de la región medial del muslo y que se extiende hacia la región anterior (bilateral).

Nuestro objetivo es presentar un caso con características «típicas» del síndrome H, para favorecer su identificación precoz, y ofrecer un seguimiento y tratamiento más oportuno, así como entregar un asesoramiento genético.

Caso clínico

Paciente varón de 8 años de edad, quien desde los 5 años presentó tumoraciones indoloras en ambos testículos. A los 7 años aparecieron lesiones hiperpigmentadas en incremento del tamaño al nivel de los muslos (fig. 1), asociadas a talla baja, retraso del lenguaje, aumento de volumen de las articulaciones, anemia e hipoacusia neurosensorial bilateral. Sin antecedentes prenatales de importancia, nacido de parto vaginal, domiciliario, con un peso de 2.000 g. Con historia de retraso del desarrollo psicomotor.

Ambos padres procedían de caseríos aledaños del Cerro Mocho, capital del distrito de Escudero, Provincia de Sullana, Región de Piura, tuvieron un hijo mayor fallecido



Figura 2 En la facies se observa proptosis, ptosis palpebral bilateral e hipoplasia medifacial.



Figura 3 Ojo izquierdo con halo senil, así como dilatación de vasos esclerales.

de cardiopatía congénita no especificada a los 2 meses de edad, sin antecedentes de consanguinidad.

Otras características clínicas fueron palidez marcada, piel seca, hiperpigmentación e hipertrichosis amplia en la región interna de ambos muslos y piernas (fig. 1). En la facies se observó ptosis palpebral bilateral, proptosis leve (fig. 2), halo senil bilateral (fig. 3), pabellones auriculares con hélix doblado (fig. 4), además de hiperplasia gingival y caries dental. Se detectaron adenopatías cervicales en cadena anterior, no dolorosas (no mayor de 1 cm de diámetro). A la evaluación oftalmológica se halló dilatación de vasos esclerales y uveítis posterior. A la auscultación presentó ruidos cardíacos rítmicos, segundo ruido desdoblado, soplo sistólico grado II/VI. Al examen de los genitales la longitud del pene fue de 3,2 cm (<p10), el volumen de los testículos de 2 cm³ según orquidómetro y vello pubiano Tanner 1. Se palparon 3 tumoraciones indoloras de consistencia firme, de 1,5 × 1 cm en cada bolsa escrotal (fig. 5). Al examen de las extremidades fueron hallados *cubitus valgus*,



Figura 4 Pabellones auriculares con hélix doblado.



Figura 5 Aumento de volumen de bolsas escrotales, por presencia de tumoraciones. También se puede observar que la hiperpigmentación afecta la región periescrotal.

leve deformidad en flexión de la región interfalángica proximal de ambas manos, tumefacción y limitación funcional en ambos tobillos, *hallux valgus* leve bilateral y pies planos.

A la evaluación antropométrica destacó peso de 19 kg (-2,44 desviaciones estándar [DE]), talla de 110 cm (-3,48 DE), IMC de 15,7 (-0,09 DE), perímetro cefálico de 50 cm (-1,28 DE), según tablas de la OMS.

En los exámenes de laboratorio se encontró anemia microcítica hipocrómica (hemoglobina: 7,8 g/dl; volumen corpuscular medio: 57,7, hemoglobina corpuscular media: 16,0), hipergammaglobulinemia Ig A: 1.017 UI (valor normal [VN]: 70-400), IgG: 3.789 UI (VN: 700-1.600) e IgE: 76 UI (VN < 52), velocidad de sedimentación globular aumentada (64 para VN < 20 mm/h), HDL bajo de 16 mg/dl (VN > 40 mg/dl), perfil hormonal normal, glucosa e insulina en ayunas dentro de los límites normales para la edad, calcio

y fósforo séricos dentro de los límites normales, cariotipo: 46 XY.

Los potenciales evocados auditivos detectaron ausencia de ondas en el lado izquierdo e hipoacusia neurosensorial derecha.

En las radiografías de la columna vertebral y los miembros se evidenció incremento de la radiolucidez compatible con osteopenia e hiperostosis en la radiografía de cráneo.

El ecocardiograma fue normal; en la ecografía testicular describen un aumento difuso del grosor y ecogenicidad de las partes blandas del escroto, con testículos de aspecto conservado. En la ecografía abdominal se observaron los ganglios mesentéricos de 7 × 3 mm; hígado, bazo y riñones sin alteraciones.

El estudio anatomopatológico por biopsia escisional de tumoraciones de ambos testículos nos mostró tejido fibroadiposo con inflamación crónica granulomatosa severa, de predominio linfoplasmocitario, con abundantes macrófagos, CD45 y CD68 positivos en la inmunohistoquímica.

En la biopsia de piel se describió un aumento de grosor de la dermis, con depósitos de bandas de colágeno que se extienden desde la dermis hasta el tejido celular subcutáneo, infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas distribuidas de forma difusa en la lámina media, profunda y subcutis, engrosamiento septal en el tejido celular subcutáneo con moderado infiltrado linfoplasmocitario.

El secuenciamiento del gen *SCL29A3* detectó la mutación homocigota c.1087 C > T (p.Arg363Trp; rs387907067), concluyente con el síndrome H. No se realizó el estudio molecular a los padres del niño.

En su evolución se evidenció incremento de lesiones dérmicas, así como de la deformidad de articulaciones interfalángicas de ambas manos y tobillos.

Discusión

El síndrome H fue descrito en 2008 como un trastorno autosómico recesivo en 10 pacientes, quienes procedían de familias palestinas consanguíneas¹. El término fue elegido debido a las características de este trastorno con hiperpigmentación e hipertrichosis, hepatoesplenomegalia, hipoacusia (característica de aparición precoz), anomalías del corazón (*heart*), hipogonadismo, talla baja (*low height*), hiperglucemia. Además se observó diabetes mellitus, contracturas en flexión y hallux valgus^{2,9-11}.

El hallazgo clínico en la mayoría de los pacientes es hiperpigmentación cutánea e hipertrichosis, que generalmente aparece en la parte medial de los muslos y en las crestas tibiales, con preservación de las rodillas, pero que puede ser más generalizada (tabla 1)^{1-3,5,7,9}. Los primeros síntomas se pueden observar en el segundo año de vida, con linfadenopatía crónica, la cual puede ser generalizada o localizada (inguinal, cervical o axilar)^{3,12,13}. La hipoacusia (manifestada como retraso del lenguaje) es una manifestación precoz, teniendo como promedio los 5,9 años de edad (nacimiento-14 años de edad)^{1,3,14}. Otra de las características es el diagnóstico de diabetes mellitus, el cual puede aparecer tan precozmente como al año y medio de edad^{3,14,15}. El promedio de edad de la aparición de hiperpigmentación es de 9,7 años de edad (1,5 meses a 27 años de edad)³.

Tabla 1 Manifestaciones clínicas del síndrome H con mutación del gen *SLC29A1*

Manifestaciones clínicas	N = 79	%	Caso reportado
Hiperpigmentación cutánea (con o sin hipertrichosis e induración)	54	68	+
Contractura en flexión de dedos	44	56	+
Hipoacusia	42	53	+
Talla corta	39	49	+
Hepatomegalia	34	43	-
Esplenomegalia	31	39	-
Anomalías cardíacas (anormalidades pericárdicas)	27	34	-
Hallux valgus	24	30	+
Aumento de volumen y masas escrotales	23	29	+
Vasos esclerales dilatados, epiescleritis	23	29	+
Exoftalmos, proptosis, párpados con aumento de volumen	22	28	+
Venas varicosas	22	28	-
Ginecomastia (varones) ^a	12	28	-
Micropene (varones) ^a	10	23	+
Telangiectasia facial	21	27	-
Linfadenopatía	19	24	+
Diabetes mellitus insulino dependiente	18	23	-
Pie plano (deformidad de la piel)	16	20	+
Hipogonadismo	13	16	-
Azoospermia (varones) ^a	9	9	No evaluado
Malabsorción	12	15	-
Arco senil	11	14	+
Aumento de secreción de mucosa oral y nasal	8	10	-
Anormalidades en la médula ósea	8	10	No evaluado
Fracturas óseas y lesiones líticas	7	9	-
Artritis	6	8	+
Cambios ictiosicos	6	8	-
Anormalidades renales	5	6	-
Lipodistrofia glútea	5	6	-
Fiebre recurrente	4	5	+
Hidrocefalia/hipertensión intracraneal benigna/edema cerebral	4	5	-
Discapacidad intelectual leve	4	5	+
Hipertrigliceridemia	3	4	-
Hipertrofia gingival	2	3	+
Aumento de volumen de mejillas	1	1	+

^a Los valores y porcentajes son del total de varones.

Estas lesiones son causadas por la infiltración de células plasmáticas de la dermis y región subcutánea. El transportador de nucleósidos hENT3 se expresa en los histiocitos, endotelio y linfocitos de la dermis normal humana. Mutaciones del gen *SLC29A3* producen la proliferación anormal de histiocitos, alterando la respuesta inmune y aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos y linfáticos. La infiltración y activación de linfocitos en la dermis produce inflamación y posterior hiperpigmentación. La presencia de histiocitos aberrantes en la vaina dérmica alrededor del folículo piloso puede llevar al crecimiento excesivo del vello en la piel en esta enfermedad¹⁶.

No hay clara correlación entre el fenotipo y el genotipo en el síndrome H. Los antecedentes genéticos, los genes modificadores y/o los factores ambientales pueden estar implicados en la determinación de la variabilidad fenotípica¹⁷.

El paciente que presentamos tiene los hallazgos clínicos compatibles con los casos publicados, formando parte del espectro de alteraciones del gen *SLC29A3*, excepto la hiper-glucemia que no apareció hasta el momento. Es importante precisar que la mutación hallada en este paciente también se encontró en un niño de origen español de 13 años de edad, producto de un matrimonio no consanguíneo, teniendo como primeras manifestaciones la hiperpigmentación¹⁸.

Dentro del diagnóstico diferencial para el síndrome H tenemos enfermedades caracterizadas por cambios en la piel como esclerosis, hiperpigmentación e hipertrichosis asociadas a manifestaciones sistémicas, tales como el síndrome Winchester y el síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel (POEMS). En el síndrome Winchester se presenta con artropatía y facies tosca, sin hipoacusia.

El síndrome POEMS también se excluye en nuestro paciente debido a la ausencia de organomegalia, endocrinopatía y polineuropatía. Además, el patrón de los cambios cutáneos descritos no coincide con el síndrome Winchester o POEMS¹⁷.

Es importante aclarar que la mutación homocigota en el gen *SLC29A3* también fue descrita como causa de disosteoesclerosis, la cual es una forma de osteopetrosis¹⁹.

Conclusiones

El síndrome H es una rara genodermatosis, de herencia recesiva autosómica, con manifestaciones sistémicas, causada por las mutaciones del gen *SLC29A3* con amplio espectro fenotípico (clínicamente heterogéneo). El hallazgo clínico principal, el cual orienta al diagnóstico es la hiperpigmentación acompañada de hipertrichosis.

Los clínicos deben ser conscientes de las diversas manifestaciones de esta nueva condición descrita, para una identificación precoz, considerando su carácter crónico y evolutivo, así como la aparición por ejemplo de diabetes mellitus.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana

responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, et al. The H syndrome: A new genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:79–85.
2. Molho-Pessach V, Lerer I, Abeliovich D, et al. The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet.* 2008;83:529–34.
3. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, et al. H syndrome: The first 79 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:80–8.
4. Colmenero I, Molho-Pessach V, Torrelo A, Zlotogorski A, Requena L. Emperipoleis: An additional common histopathologic finding in H syndrome and Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopath.* 2012;34:315–20.
5. Huber-Ruano I, Errasti-Murugarren E, Godoy V, et al. Functional outcome of a novel *SLC29A3* mutation identified in a patient with H syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;428:532–7.
6. Cliffe S, Kramer J, Hussain K, et al. *SLC29A3* gene is mutated in pigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus syndrome and interacts with the insulin signaling pathway. *Hum Molec Genet.* 2009;18:2257–65.
7. Histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome. Disponible en: <http://omim.org/entry/602782>
8. Jonard L, Couloigner V, Pierrot S, et al. Progressive hearing loss associated with a unique cervical node due to a homozygous *SLC29A3* mutation: A very mild phenotype. *Eur J Med Genet.* 2012;55:56–8.
9. Ramot Y, Sayama K, Sheffer R, et al. Early-onset sensorineural hearing loss is a prominent feature of H syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:825–7.
10. Mutlu G, Ramot Y, Babaoglu K, Altun G, Zlotogorski A, Molho-Pessach V. Agenesis of the inferior vena cava in H syndrome due to a novel *SLC29A3* mutation. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:70–3.
11. Avitan-Hersh E, Mandel H, Indelman M, Bar-Joseph G, Zlotogorski A, Bergman R. A case of H syndrome showing immunophenotype similarities to Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopath.* 2011;33:47–51.
12. Rossbach H, Dalence C, Wynn T, Tebbi C. Faisalabad histiocytosis mimics rosai-dorfman disease: Brothers with lymphadenopathy, intrauterine fractures, short stature, and sensorineural deafness. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:629–32.
13. Kismet E, Köseoglu V, Atay A, Devenci S, Demirkaya E, Tuncer K. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in three brothers. *Pediatr Int.* 2005;47:473–6.
14. Hussain K, Padidela R, Kapoor R, et al. Diabetes mellitus, exocrine pancreatic deficiency, hypertrichosis, hyperpigmentation,

- and chronic inflammation: Confirmation of a syndrome. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:193–7.
15. Spiegel R, Cliffe ST, Buckley MF, et al. Expanding the clinical spectrum of SLC29A3 gene defects. *Eur J Med Genet*. 2010;53:309–13.
 16. Farooq M, Moustafa RM, Fujimoto A, et al. Identification of two novel mutations in SLC29A3 encoding an equilibrative nucleoside transporter (hENT3) in two distinct Syrian families with H syndrome: Expression studies of SLC29A3 (hENT3) in human skin. *Dermatology*. 2012;224:277–84.
 17. Ekramy A, Khateeb E. The H syndrome. *Pediatric Dermatol*. 2010;27:65–8.
 18. Molho-Pessach V, Suarez J, Perrin C, et al. The H syndrome: Two novel mutations affecting the same amino acid residue of hENT3 (letter). *J Dermatol Sci*. 2010;57:59–61.
 19. Campeau PM, Lu JT, Sule G, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in the nucleoside transporter gene SLC29A3 in dysosteosclerosis, a form of osteopetrosis. *Hum Molec Genet*. 2012;21:4904–9.



CASO CLÍNICO

Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico



María Beatriz Milet^{a,c}, Patricia Mena N.^{a,b,*}, Héctor I. Pérez^{a,b} y Tatiana Espinoza^d

^a Servicio de Neonatología, Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile

^b Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^c Unidad de Neonatología, Clínica Alemana, Santiago, Chile

^d Unidad de Broncopulmonar, Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile

Recibido el 1 de septiembre de 2015; aceptado el 11 de enero de 2016

Disponible en Internet el 23 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Déficit congénito de proteína de surfactante;
Recién nacido;
Neumonitis intersticial

KEYWORDS

Congenital deficiency of surfactant protein B;
Newborn;
Interstitial pneumonitis

Resumen

Introducción: El déficit congénito de surfactante es una entidad de diagnóstico inhabitual en recién nacidos. Se reporta un caso clínico de déficit de proteína B del surfactante, se revisa el estudio, tratamiento y diagnóstico diferencial de los déficit de proteínas del surfactante y enfermedad crónica intersticial de la infancia.

Caso clínico: Recién nacido de término que cursa dificultad respiratoria, con velamiento pulmonar recurrente y respuesta transitoria a administración de surfactante. El estudio inmunohistoquímico y genético confirmaron diagnóstico de déficit de proteína B de surfactante.

Conclusiones: La enfermedad pulmonar congénita requiere un alto índice de sospecha. El déficit de proteína B de surfactante genera un cuadro clínico progresivo y mortal en la mayoría de los casos, al igual que el déficit de transportador ATP binding cassette, sub-family A member 3 (ABCA3). El déficit de proteína C es insidioso y puede presentarse con un patrón radiológico pulmonar intersticial. Debido a la similitud en el patrón histológico, el estudio genético permite una mayor certeza en el pronóstico y la posibilidad de entregar un adecuado consejo genético. © 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Deficiency of surfactant protein: Case report

Abstract

Introduction: Congenital surfactant deficiency is a condition infrequently diagnosed in newborns. A clinical case is presented of surfactant protein B deficiency. A review is performed on the study, treatment and differential diagnosis of surfactant protein deficiencies and infant chronic interstitial lung disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mena.n.patricia@gmail.com (P. Mena N.).

Case report: The case is presented of a term newborn that developed respiratory distress, recurrent pulmonary opacification, and a transient response to the administration of surfactant. Immunohistochemical and genetic studies confirmed the diagnosis of surfactant protein B deficiency.

Conclusions: Pulmonary congenital anomalies require a high index of suspicion. Surfactant protein B deficiency is clinically progressive and fatal in the majority of the cases, similar to that of ATP binding cassette subfamily A member 3 (ABCA3) deficiency. Protein C deficiency is insidious and may present with a radiological pulmonary interstitial pattern. Due to the similarity in the histological pattern, genetic studies help to achieve greater certainty in the prognosis and the possibility of providing adequate genetic counselling.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El surfactante pulmonar es un complejo molecular localizado en la interfase aire-líquido del pulmón. Está compuesto por lípidos, en su mayoría fosfolípidos, y en un 2-3% por proteínas específicas denominadas proteínas A, B, C y D («surfactant protein» SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). SP-B y SP-C son proteínas hidrofóbicas, sintetizadas por neumocitos tipo II, que disminuyen la tensión superficial y el colapso alveolar. La *ATP binding cassette, sub-family A, member 3* (ABCA3) es una proteína encargada del transporte de fosfolípidos y proteínas del surfactante transmembrana desde el citosol hacia los cuerpos lamelares, organelos intracelulares encargados de almacenar lípidos y proteínas del surfactante¹, con control génico independiente de la producción de proteínas.

El déficit congénito de surfactante es una enfermedad respiratoria muy poco frecuente, que no se considera dentro del diagnóstico diferencial inicial del síndrome de distrés respiratorio del recién nacido. La evolución respiratoria es muy variable, dependiendo de la proteína afectada. Esta puede presentarse como un cuadro respiratorio grave, progresivo, con una elevada mortalidad a corto plazo; o puede mostrar un inicio insidioso, lentamente progresivo. El objetivo es mostrar un caso clínico y revisar el estudio diagnóstico y el eventual tratamiento.

Caso clínico

Recién nacido de término de 37 semanas, pequeño para la edad gestacional. Padres consanguíneos, sin antecedentes mórbidos personales. Madre primigesta, cesárea electiva a las 37 semanas. Nació con APGAR 8-9. Rápidamente evolucionó con dificultad respiratoria; radiografía de tórax con patrón con vidrio esmerilado y broncograma aéreo a las 2 h de vida. Se administró una dosis de surfactante, con buena respuesta inicial. Deterioro respiratorio a las 12 y 24 h, que requirió 3 dosis de surfactante. Se trasladó a centro con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y óxido nítrico (ONi). Ingresó a las 30 h de vida con parámetros ventilatorios altos 30/5 FiO₂ 100% para saturar 84%. Se conectó a VAFO y recibió surfactante y ONi. Radiografía de tórax con imagen de vidrio esmerilado desde su ingreso. A los 7 días de vida se controlaron las imágenes (fig. 1) y se inició sildenafil.

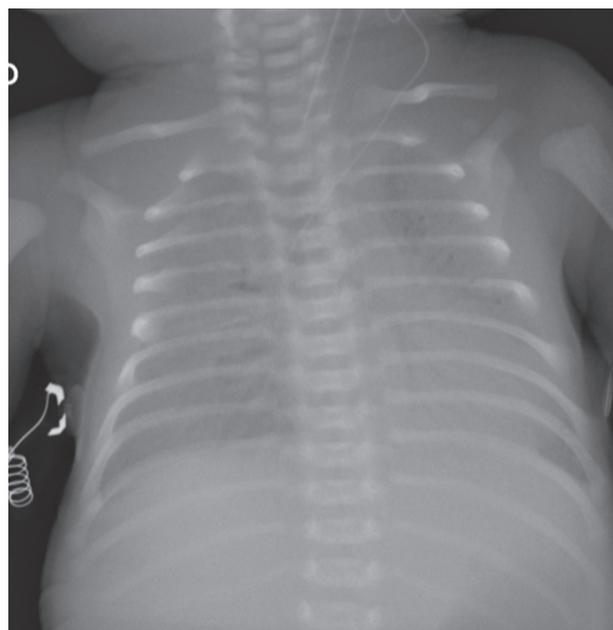


Figura 1 Radiografía de tórax a los 7 días con velamiento difuso y broncograma aéreo. Paciente con ventilación de alta frecuencia oscilatoria y óxido nítrico inhalado.

A los 18 días de vida se logró suspender ONi. Sin elementos de infección bacteriana, aunque se cubre con antibióticos, se descartó citomegalovirus y *Pneumocystis jirovesi*. Recibió corticoides sin mejoría clínica ni posibilidad de retiro de VAFO. Dada la evolución clínica con imágenes persistentes de membrana hialina (fig. 2), consanguinidad, se planteó déficit de proteína B del surfactante y se realizó biopsia pulmonar a los 21 días. Histología compatible con déficit de surfactante, con fibrosis e infiltrado mononuclear con epitelio alveolar constituido principalmente por neumocitos tipo II sin membranas. La histoquímica confirmó déficit de proteína B del surfactante. No se realizó microscopía electrónica. Se envió muestra de sangre en papel filtro a la Universidad de Washington, confirmándose homocigoto para nueva mutación de déficit de SP-B. Se presentó a Comité de Ética, considerando un diagnóstico certero de mal pronóstico y sin posibilidad terapéutica, se consultó a especialistas

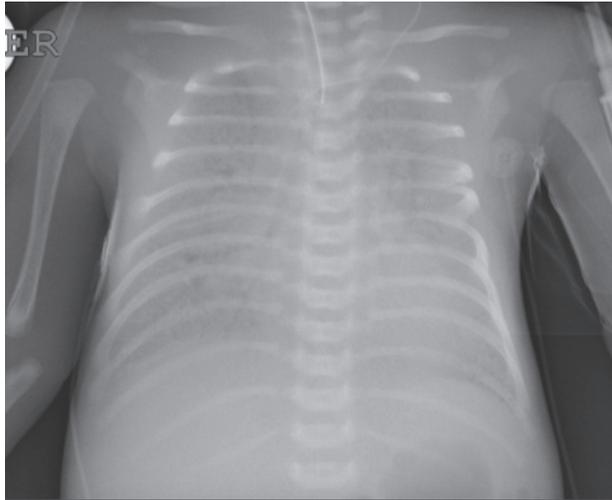


Figura 2 Radiografía de tórax a los 19 días con velamiento difuso y broncograma aéreo. Paciente con ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

de centros internacionales acreditados. Presentó deterioro respiratorio progresivo y falleció a los 56 días. Se envió a los padres a consejo genético.

Discusión

Si bien en la literatura el déficit de surfactante se describe como poco frecuente, en la medida en que es estudiado ha aumentado su prevalencia. Incluso existe un reporte previo en nuestro país². Este debe sospecharse en recién nacidos con una presentación clínica de enfermedad de membrana hialina que recurre en el tiempo a pesar del aporte de surfactante, y en cuadros respiratorios crónicamente progresivos en que se descartan causas infecciosas habituales y ciertas enfermedades pulmonares.

Descartados displasia broncopulmonar, fibrosis quística, infecciones recurrentes, cardiopatía con obstrucción del retorno venoso, frente a un cuadro respiratorio crónico debe considerarse el grupo de enfermedades definidas como enfermedad intersticial crónica de la infancia (CHILD de *children's interstitial lung disease*), que incluye anomalías del surfactante, hiperplasia celular neuroendocrina de la infancia, displasia alvéolo capilar asociada con malalineamiento de venas pulmonares y enfermedad pulmonar intersticial por glucogenosis, entre otros³. En el recién nacido o lactante menor de inicio neonatal con enfermedad crónica debe estudiarse la enfermedad genética de síntesis y transporte de proteínas de surfactante^{3,4}.

El análisis inmunohistoquímico de SP-B y el estudio genético permitieron realizar un diagnóstico certero. El enfrentamiento clínico difiere por el conocimiento etiológico de la enfermedad respiratoria y por el tipo de proteína afectada, ya que la ausencia de SP-B es letal. Desde el punto de vista ético-legal, es una situación muy compleja, sobre todo para la familia, que observa un niño bien formado y con reactividad normal, por lo que es muy difícil aceptar la falta de alternativa terapéutica actual.

El déficit de SP-B es el más frecuente. Sin embargo, existe también el déficit de SP-C, ABCA3 y factor de

transcripción tiroideo, cada uno con diferente presentación clínica y pronóstico⁵. Para el diagnóstico de esta enfermedad puede realizarse tomografía axial computada, biopsia pulmonar y estudio genético⁵.

La mayoría de los déficit de SP-B se heredan en forma autosómica recesiva^{4,5}. La incidencia es de 1/1.000 individuos⁶. La SP-B está localizada en el cromosoma 2, la mutación más frecuente es 121ins2, que resulta en la ausencia de proteínas proSP-B y SP-B^{4,5,7}. Evolucionan desde el nacimiento con distrés respiratorio grave y progresivo. En la mayoría resulta rápidamente fatal en días o meses, sobre todo si la expresión del déficit de SP-B es completa^{4,7}. La frecuencia de alelos, genotipos y polimorfismos puede variar entre diferentes grupos étnicos. Su estudio puede ayudar a comprender el riesgo individual (y étnico) de presentar déficit congénito de surfactante⁸.

El déficit de SP-C está relacionado con distrés respiratorio en el recién nacido y con enfermedad pulmonar intersticial en niños mayores⁹. Los síntomas respiratorios asociados a mutaciones del SP-C usualmente comienzan los primeros meses de vida. Mutaciones del SP-C han sido reportadas no solamente en recién nacidos con distrés respiratorio agudo grave, sino también en niños, e incluso adultos con enfermedad pulmonar intersticial. La mutación más prevalente es I73T (c.218 T > C)⁹. La presencia de tos, polipnea y decaimiento asociada a un patrón en vidrio esmerilado bilateral en TAC de pulmón apoya la realización de lavado broncoalveolar y estudio genético para SP-C. El pronóstico a largo plazo es variable; puede incluso suspenderse el aporte de oxígeno suplementario⁹.

Por otra parte, los genes que codifican para ABCA3 son críticos en la formación de cuerpos lamelares en los neumocitos tipo II^{5,10}. El gen ABCA3 codifica para una proteína de alta expresión a nivel pulmonar que está involucrada en el transporte de fosfolípidos de los cuerpos lamelares¹¹. El déficit de ABCA3 produce una acumulación de lípidos, proteínas y macrófagos en el espacio alveolar con engrosamiento epitelial. En algunos casos, la variante ABCA3 puede resultar en enfermedad respiratoria de curso más insidioso¹¹. Sin embargo, generalmente, está asociada a una alteración severa y altamente letal de la producción de surfactante del neumocito tipo II^{10,11}. En los casos severos se ha reportado en asociación a alteraciones del procesamiento de SP-B y SP-C^{12,13}.

Respecto al diagnóstico, la biopsia pulmonar lo orienta, aunque tiene limitaciones dado que existe similitud en el patrón histológico de varias entidades con igual presentación clínica. En la deficiencia de ABCA3, de SP-C y del factor de transcripción tiroideo los hallazgos histopatológicos pulmonares primarios son inespecíficos y están caracterizados por hiperplasia celular alveolar de neumocitos tipo II, engrosamiento del intersticio y fibrosis¹⁰. La inmunohistoquímica para SP-B y el análisis ultraestructural de los cuerpos lamelares tienen un rol para determinar el déficit de SP-B y ABCA-3, respectivamente¹.

La manera más específica para obtener un diagnóstico etiológico es el estudio genético de mutaciones. El consejo genético es importante, ya que las mutaciones de SP-C y del factor de transcripción tiroideo son dominantes y pueden aparecer espontáneamente¹⁰. El estudio genético antenatal de vellosidades coriales y líquido amniótico solo está disponible en laboratorios de investigación¹⁴.

El manejo médico es limitado, debido al déficit intrínseco de surfactante. El tratamiento con surfactante exógeno puede o no resultar en una mejoría clínica transitoria. Se ha reportado la futilidad de la administración de hasta 80 dosis de surfactante en la deficiencia SP-B¹⁴. El uso de hidroxiclo-roquina y corticoides en déficit de SP-C es controversial¹⁵. El trasplante de pulmón es, hasta el momento, la única alternativa terapéutica cuando la falla respiratoria es irreversible y progresiva. La supervivencia a 5 años en recién nacidos con déficit de SP-B, SP-C y ABCA3 en Estados Unidos es alrededor de 50%^{13,16}. El cuidado posterior al trasplante pulmonar requiere de inmunosupresión a largo plazo y un seguimiento cercano¹⁶. La mortalidad es principalmente secundaria a síndrome linfoproliferativo, a infecciones y a bronquiolitis obliterante, todas atribuidas al trasplante de pulmón¹⁴. La terapia génica se encuentra en investigación¹⁴. El desafío actual es efectuar un diagnóstico antenatal para lograr el traslado de estos pacientes a centros especializados antes del nacimiento¹⁶. Localmente es importante buscar la enfermedad crónica intersticial en aquellos pacientes de evolución atípica para los cuadros neonatales más conocidos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

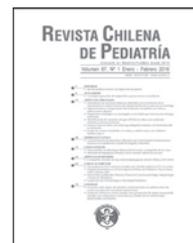
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Aaron Hamvas, de la Washington University y del St. Louis Children's Hospital por realizar el estudio genético del paciente.

Referencias

1. Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Develop Pathol.* 2009;12:253-74.
2. Donoso A, Cruces P, Linares M. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. *Rev Chil Pediatr.* 2006;77:392-4.
3. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: A practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:453-69.
4. Hamvas A. Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant protein-C associated disease: Clinical features and evaluation. *Sem Perinatol.* 2006;30:316-26.
5. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate.* 2005;87:283-7.
6. Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res.* 2008;63:645-9.
7. Nogee LM. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Ann Rev Physiol.* 2004;66:601-23.
8. Yin X, Meng F, Wang Y, Xie L, Kong X, Xeng Z. Surfactant protein B deficiency and gene mutations for neonatal respiratory distress syndrome in China Han ethnic population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6:267-72.
9. Thouvenin G, Taam RA, Flamein F, Jonard L, Mohsni A, Couderc R, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child.* 2010;95:449-54.
10. Shulenin S, Nogee L, Annilo T, Wert S, Whitsett J, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Eng J Med.* 2004;350:1296-303.
11. Bullard JE, Wert SE, Nogee LM. ABCA3 deficiency: Neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *Sem Perinatol.* 2006;30:327-34.
12. Brasch F, Schimanski S, Mühlfeld C, Barlage S, Langmann T, Aslanidis C, et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:571-80.
13. Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology.* 2007;91:311-7.
14. Kurath-Koller S, Resch B, Kraschl R, Windpassinger C, Eber E. Surfactant protein B deficiency caused by homozygous C248X mutation. A case report and review of the literature. *Am J Perinatol Rep.* 2015;05:e053-9.
15. Rabach I, Poli F, Zennaro F, Germani C, Ventura A, Barbi E. ¿Es eficaz el tratamiento con hidroxiclo-roquina en el déficit de proteína C surfactante? *Arch Bronconeumol.* 2013;49:213-5.
16. Albert F, Hamvas A. Lung transplantation for inherited disorders of surfactant metabolism. *Neoreviews.* 2008;9:e1-8.



CASO CLÍNICO

Carcinoma papilar de tiroides en un niño con hipotiroidismo congénito dishormonogénico. Reporte de un caso



María José Orellana^a, Angelo Fulle^b, Diego Carrillo^a, Lucía Escobar^c, Alicia Ebensperger^d, Raúl Martínez^e y Hana Rumié Carmi^{f,*}

^a Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Servicio de Cirugía, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^d Servicio de Cirugía Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^e Servicio de Cirugía Oncológica y de Cabeza y Cuello, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^f Servicio de Endocrinología Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

Recibido el 10 de septiembre de 2015; aceptado el 31 de enero de 2016

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
Niños;
Hipotiroidismo
congénito;
Radiación ionizante

Resumen

Introducción: El cáncer papilar de tiroides (CPT) es una enfermedad infrecuente en pediatría. La presentación de CPT asociado a hipotiroidismo congénito (HC) dishormonogénico es excepcional, y hay pocos casos reportados en la literatura.

Objetivo: Presentar un caso de CPT en un paciente con HC dishormonogénico sin bocio, expuesto a radiación ionizante. Evaluar asociaciones entre estos factores y el desarrollo de CPT.

Caso clínico: Paciente varón con antecedentes de HC dishormonogénico, por lo que recibió suplementación precoz con levotiroxina, logrando niveles normales de tirotropinas y hormonas tiroideas. Con antecedentes de cardiopatía congénita, fue sometido a tratamiento intervencional con 10 cateterismos cardíacos y aproximadamente 26 radiografías de tórax con dosis pediátrica. A la edad de 6 años se encontró un nódulo tiroideo mediante ecografía. La citología por punción aspirativa con aguja fina confirmó alta sospecha de carcinoma tiroideo (Bethesda 5). El estudio de etapificación no mostró metástasis en el tórax ni en el cerebro. Fue sometido a tiroidectomía total y el análisis histopatológico reveló un microcarcinoma papilar de 0,5 cm intratiroideo, sin evidencia de diseminación.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carmikari@yahoo.com, hanakrumiecarmi@gmail.com (H. Rumié Carmi).

Conclusión: Las mutaciones genéticas propias de esta enfermedad y la exposición a radiación ionizante pudieran estar implicadas en el desarrollo de CPT. Es probable que haya vías fisiopatológicas comunes que requieren mayor investigación.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Thyroid cancer;
Children;
Congenital
hypothyroidism;
Ionising radiation

Papillary thyroid carcinoma in a child with congenital dys-hormonogenetic hypothyroidism. Case report

Abstract

Introduction: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is a rare childhood disease. The development of PTC in dys-hormonogenetic congenital hypothyroidism (CH) is infrequent, with very few case reports in literature.

Objective: To report a case of PTC in a boy with dys-hormonogenetic CH without goitre and exposed to ionising radiation. To evaluate relationships between these factors and development of PTC.

Case report: We present a boy with dys-hormonogenetic CH since birth. Early hormonal substitution was initiated, with subsequent normal levels of thyrotropin and thyroid hormones. He has also congenital cardiomyopathy, exposed to interventional treatment with 10 heart catheterisations, and approximately 26 chest X-rays at paediatric doses. A thyroid nodule was found in thyroid echography at the age of 6 years old. Fine needle aspiration biopsy confirmed high probability of thyroid carcinoma (Bethesda 5). The pre-surgical thorax and cerebral scan showed no evidence of metastasis. The patient underwent total thyroidectomy. Pathological examination revealed a 0.5 cm papillary thyroid micro-carcinoma in the right lobe, with no evidence of dissemination.

Conclusion: Genetic mutations and radiation exposure may play an important role in the development of PTC. There may be common pathways between dys-hormonogenetic CH and thyroid carcinoma that need further investigation.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer papilar de tiroides es un diagnóstico infrecuente en pediatría, correspondiendo a 0,4% a 3% de las neoplasias en este grupo¹⁻⁴. Sin embargo, es el tumor endocrino de cabeza y cuello más frecuente. La incidencia anual global en población pediátrica se ha estimado en 5,4 por 1.000.000, y en las últimas décadas ha aumentado sostenidamente en 3-4% anual⁵⁻¹¹. El 70% de los casos se presenta en niños entre 11 y 17 años.

La presentación clínica más común es la presencia asintomática de un nódulo tiroideo o una masa cervical. Su comportamiento es más agresivo que en adultos, con alta frecuencia de invasión extratiroidea, presentación multifocal o bilateral, metástasis linfática y a distancia, principalmente de pulmón y huesos. La tasa de recurrencia varía entre 10% a 30% a 5 años. A pesar de esto, el pronóstico es bueno con una sobrevida global a 20 años del 90-95%^{1,2,4,9}.

Para realizar el diagnóstico se recomienda evaluar los nódulos con ecografía, y según su resultado, realizar una punción aspirativa con aguja fina, procedimiento con valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 100%. La confirmación diagnóstica se realiza con la histología de la pieza quirúrgica^{1,5}.

En relación con el tratamiento *The National Institute of Child Health and Human Development* recomienda realizar una tiroidectomía total, seguido por terapia ablativa con ¹³¹I, y continuar con terapia hormonal supresiva de hormona estimuladora del tiroides (TSH) a largo plazo. El manejo debe ser agresivo debido a la presencia en ambos lóbulos tiroideos de tumores multicéntricos en el 50-80% de los casos, recurrencia del 25% en el lóbulo remanente e incidencia del 66% de cáncer oculto en el lóbulo contralateral¹. Así mismo, este manejo permite un seguimiento seguro y detección temprana de recurrencia, guiado por los niveles de tiroglobulina sérica. Sin embargo, la dualidad entre comportamiento agresivo y buen pronóstico global abre la controversia a más de una opción de tratamiento². Hay remisión total de la enfermedad cuando la cintigrafía de exploración sistémica es negativa y los niveles de tiroglobulina indetectables, con anticuerpos antitiroglobulina negativos. Los niveles elevados de tiroglobulina sérica requieren seguimiento con estudios complementarios (ecografía cervical y cintigrafía de exploración sistémica con ¹³¹I) y observación de acuerdo a las recomendaciones de la guía clínica de la Asociación Americana del Tiroides 2015¹⁰.

Las causas que explican el aumento de la incidencia son desconocidas y se han postulado factores genéticos, mayor

exposición a radiación y una mayor tasa de diagnóstico, siendo el principal la radiación, especialmente antes de los 5 años y en altas dosis¹⁰. Se ha establecido clara asociación entre radiación en altas dosis con el desarrollo de CPT en niños y adolescentes, sin embargo, la radiación para estudios y procedimientos médicos no se sabe cuánto podría contribuir al desarrollo de cáncer^{12,13}.

Por otro lado, el hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad benigna, cuya principal etiología son alteraciones genéticas que afectan la diferenciación, migración y función de la glándula en el período embrionario. No se ha establecido asociación entre estas alteraciones y el desarrollo de cáncer de tiroides⁹. En Chile la incidencia del HC es 1:3.163 recién nacidos vivos¹⁴. Dentro de sus causas la principal es la alteración de genes que regulan el desarrollo del tiroides, produciendo HC primario. Se puede manifestar como ausencia o alteración anatómica del tiroides (disembriogénesis) o alteración funcional de la producción de hormonas con tiroides *in situ* (dishormonogénesis), dependiendo del momento en el que se produzca la alteración. El desarrollo de la glándula comienza a partir de la cuarta semana de período embrionario, y un error en este primer momento produce aplasia, hipoplasia o ectopia tiroidea (disembriogénesis) presente en el 85% de los casos. Si la alteración se produce durante el período de diferenciación funcional, a partir de la semana décima o decimosegunda, se obtendrá una alteración de la producción de hormonas con tiroides anatómicamente normal (dishormonogénesis) presente en el 15% de los casos con HC primario^{3,14,15}. El desarrollo de CPT en pacientes pediátricos con HC dishormonogénico es impredecible, muy poco frecuente y hasta ahora ha sido muy poco estudiado.

Objetivo

Presentar un caso clínico de CPT en un paciente de 7 años con HC dishormonogénico sin bocio, expuesto a radiación ionizante. Evaluar asociaciones entre estos factores y el desarrollo de CPT.

Caso clínico

Paciente varón de 7 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de cáncer ni enfermedad tiroidea. Fue recién nacido de término de 38 semanas, de un embarazo controlado, con peso de nacimiento de 2.700g y longitud de 48 cm. Tuvo diagnóstico prenatal de hipoplasia de ventrículo izquierdo por atresia valvular mitral y aórtica y coartación aórtica.

A los 11 días de vida se diagnosticó HC en el tamizaje neonatal, iniciando inmediatamente aporte de levotiroxina, con buenos controles posteriores y niveles de tirotrópinas en rango normal.

El mismo día se realizó la primera cirugía cardíaca, Norwood Sano, en la cual se resecó el septum primum, obteniendo una amplia comunicación interauricular, se reconstruyó la aorta, se creó una anastomosis entre la neo-aorta y el tronco pulmonar y se construyó un *shunt* entre las arterias pulmonares y el ventrículo derecho. A los 7 meses se realizó la segunda cirugía, Glenn bidireccional, en la que se construyó una anastomosis entre la vena cava superior y

la arteria pulmonar, y se seccionó el *shunt* entre las arterias pulmonares y el ventrículo derecho. Finalmente, a los 2 años 9 meses se llevó a cabo la tercera cirugía cardíaca, llamada Fontan extracardiaco fenestrado, que consistió en la construcción de una anastomosis entre la arteria pulmonar y la vena cava inferior usando un tubo fenestrado mediante el cual se creó una anastomosis entre el tubo y la aurícula derecha.

Evolucionó favorablemente, en tratamiento con ácido acetilsalicílico, captopril y digoxina. Durante su tratamiento fue sometido a 10 cateterismos cardíacos y aproximadamente a 26 radiografías de tórax con dosis pediátrica antes de los 6 años.

A la edad de 6 años 8 meses, mediante ecografía tiroidea, se pesquisó un nódulo tiroideo derecho, de 7 × 4 mm, hipocogénico, asociado a finas calcificaciones en su interior, sin otras alteraciones. Después de 5 meses se realizó nueva ecografía que describió el nódulo de 10 × 5 mm, hipocogénico con imágenes sugerentes de microcalcificaciones en su interior. Después de 3 meses, la tercera ecografía mostró un nódulo hipocogénico, de 6,4 mm, con calcificaciones irregulares en su borde externo, contornos mal definidos y vascularización central, categoría TIRADS 4b, sin adenopatías.

Fue derivado a un centro de derivación de enfermedad oncológica infantil, donde se realizó citología por punción espirativa con aguja fina que informó de lesión sugerente de carcinoma de tiroides (Bethesda 5) y ecografía cervical compartimentalizada, que mostró 2 adenopatías sospechosas en la región submentoniana y submandibular derecha, sin otras alteraciones. El estudio de etapificación con tomografía computarizada cerebral, de tórax sin contraste y cintigrafía ósea resultó dentro de los límites normales. Las pruebas tiroideas prequirúrgicas fueron TSH 5,29 uUI/ml (0,66-4,14) y tiroxina libre (T4L): 1,50 ng/dl (0,90-1,67), en tratamiento con 50 mcg de levotiroxina de lunes a viernes y 37,5 mcg el sábado y el domingo.

A los 7 años y 10 meses ingresó en el pabellón para la resolución quirúrgica. Se realizó lobectomía derecha, que fue enviada a biopsia intraoperatoria, informando de carcinoma papilar de tiroides, variedad clásica. Se completó la tiroidectomía total y la biopsia de la pieza quirúrgica mostró un nódulo intratiroideo en el lóbulo derecho (fig. 1), bien definido, correspondiente a un carcinoma papilar del tiroides, variedad clásica (fig. 2), de 0,5 cm, con microcalcificaciones (fig. 3) y núcleos atípicos (fig. 4), sin invasión linfovascular ni perineural, ambos lóbulos con hiperplasia multinodular macro y microfolicular, con áreas de atrofia. Tamaño del tiroides normal.

A los 3 meses de la cirugía se realizó terapia ablativa con 50 mCi de ¹³¹I. La exploración sistémica con cintigrafía evidenció una leve captación en el lecho operatorio correspondiente a remanente tiroideo, sin otros focos de captación. En el seguimiento a 3 meses la tiroglobulina sérica resultó en 3,1 ng/ml (valor esperado < 0,1), anticuerpos anti-tiroglobulina 8,84 UI/ml (valor esperado < 4,11) y las pruebas tiroideas fueron normales: TSH 3,3 uUI/ml y T4L: 1,61 ng/dl. Luego de los siguientes 3 meses los marcadores se encontraban a la baja, con valores de tiroglobulina de 0,9 ng/ml y anticuerpos antitiroglobulina de 6,29 UI/ml. La ecografía de control a los 6 meses mostró un linfodeno levemente más prominente en la región submandibular

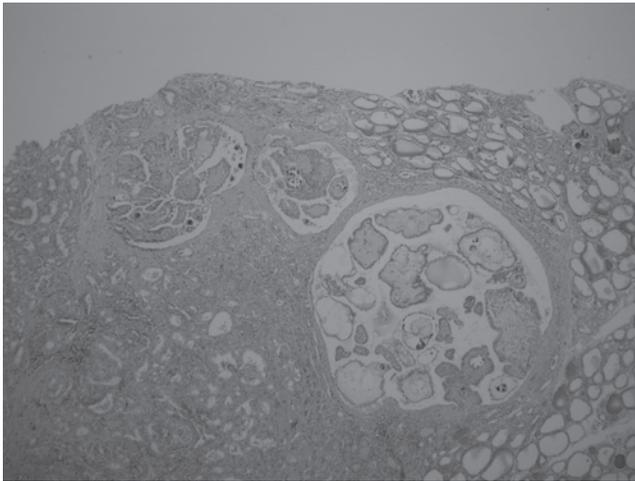


Figura 1 Visión con bajo aumento del carcinoma papilar: se observa arquitectura papilar y folículos neoplásicos. Aumento 2,5×; tinción hematoxilina-eosina.

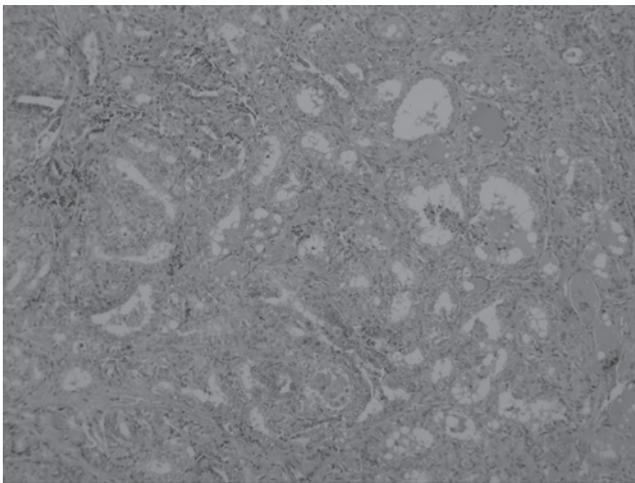


Figura 2 Patrón folicular de carcinoma papilar; destacan núcleos con cromatina finamente dispersa y membrana nuclear prominente debido a la marginación de la cromatina. Aumento 5×; tinción hematoxilina-eosina.

izquierda, de 5,3 mm de diámetro, ovoide, hipocogénico con centro ecogénico y señal vascular ligeramente excéntrica, sin otros hallazgos. Se sugirió mantener controles con imágenes.

Discusión

El rol del HC en el desarrollo del CPT es un tema controvertido. El efecto de una sobreestimulación de TSH se ha visto involucrado en el desarrollo de nódulos microfoliculares, sólidos, con presencia de hiperplasia folicular o atipias, incluso calcificaciones o cuerpos de Pasammomma han sido descritos como hallazgos de HC dishormonogénico sometido a altos niveles de TSH^{4,15,16}. En nuestro paciente la ausencia de bocio y el buen control tiroideo disminuyen la probabilidad de un cáncer inducido por exceso de TSH.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de CPT en HC dishormonogénico no están claros. Hay 2 casos pediátricos

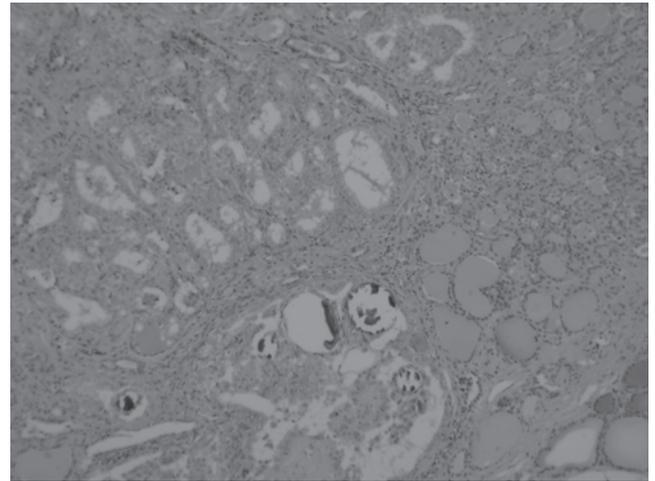


Figura 3 Cuerpos de Psammoma en los ejes de las papilas y en asociación con células neoplásicas. Aumento 5×; tinción hematoxilina-eosina.

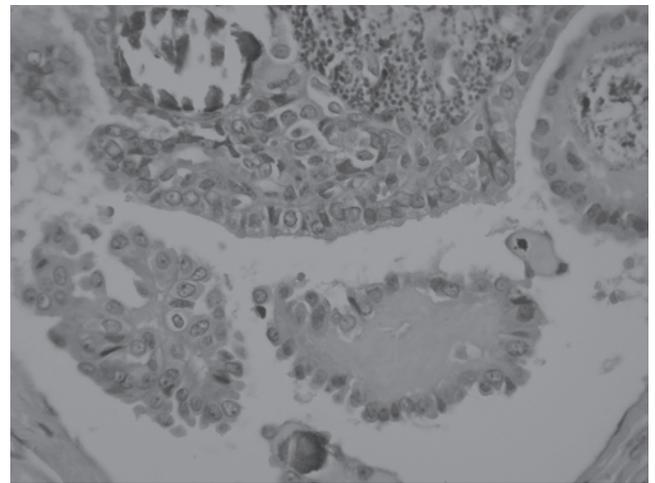


Figura 4 Características nucleares de carcinoma papilar. Marcada irregularidad del contorno nuclear, aclaramiento y sobreposición nuclear y hendiduras nucleares. Aumento 10×; tinción hematoxilina-eosina.

publicados en la literatura de pacientes con HC dishormonogénico con buen control tiroideo. Ambos pacientes de sexo femenino, edades de 5 y 15 años, con presentación clínica habitual de CPT, sin factores de riesgo identificados^{4,15}. Medeiros-Neto et al. reportaron un caso de cáncer folicular de tiroides congénito en una paciente recién nacida, también de sexo femenino, con HC y bocio. El estudio genético descubrió una mutación ubicada en el exón 14 del gen de la peroxidasa tiroidea, que encontraron también en su padre y abuela paterna, la última operada por un cáncer de tiroides a la edad de 26 años. La mutación provocó una detención en la señal del exón 16 del gen, produciendo una transcripción alterada de la peroxidasa tiroidea¹⁷. Recientemente se reportó el primer caso de una mujer con HC dishormonogénico, portadora de un defecto del transportador de yodo, suplementada con T4 desde el año de vida, que a los 40 años fue diagnosticada de una forma agresiva de CPT¹⁸. La coexistencia de mutaciones genéticas propias del HC y el desarrollo de CPT en estos casos clínicos abre la discusión

sobre la existencia de vías comunes o asociaciones entre el HC dishormonogénico y el desarrollo de cáncer tiroideo.

Uno de los factores que probablemente más influya en el aumento de la incidencia de CPT es la mayor exposición a radiación ionizante. Se desconoce si en casos de HC dishormonogénico hay una mayor probabilidad de transformación maligna por exposición a radiación. Wagner describe asociación entre leucemia, cáncer de mama, de tiroides, de pulmón y de cerebro en niños que recibieron radiación médica¹⁹, y Preston reportó un riesgo relativo de incidencia de cáncer sólido de 2,0 (IC 95%= 1,4 a 2,8) por cada 1 Sievert (Sv) de exposición en aquellos pacientes expuestos antes de los 6 años²⁰. En este paciente la dosis de radiación total recibida se estima en, al menos 40,12 millisievert (mSv), equivalente a 2.006 radiografías de tórax (principalmente atribuible a los cateterismos cardiacos realizados bajo fluoroscopia)²¹. Esta dosis de radiación aumenta la posibilidad de afectar órganos vecinos radiosensibles como los ojos, la tiroides y las gónadas, más aún a edad temprana.

La cantidad de dosis de radiación segura en edades tempranas de la vida continúa siendo un tema controvertido. Existen limitaciones estadísticas para evaluar el riesgo de cáncer en humanos expuestos a dosis menores a 100 mSv (dosis equivalente a 40 veces la exposición a radiación acumulada anual). Una revisión de datos obtenidos en estudios biológicos concluyó que el riesgo podría aumentar de forma continua siguiendo un «modelo lineal sin umbral»²². Es por esto que la *Food and Drug Administration* realiza una serie de recomendaciones para reducir el riesgo de daño inducido por radiación, introduciendo el concepto *As Low As Reasonably Achievable* —ALARA— (tan bajo como sea razonablemente posible) que promueve el menor uso de radiación posible sin perjudicar el resultado clínico^{19,23,24}. En la guía clínica de nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides del Ministerio de Salud de Chile 2013 se indica que «no es recomendable tamizar cáncer de tiroides en pacientes expuestos a estudios radiológicos de segmentos próximos a la tiroides. Solo individuos menores de 15 años sometidos a estudios radiológicos repetidos podrían ser evaluados» (nivel de evidencia 2. Recomendación tipo B)²⁵.

Conclusión

El desarrollo de cáncer en pediatría sigue siendo un desafío para el clínico. Su presencia asociada a HC es un tema controvertido que requiere futuros estudios. La falta de análisis genéticos genera incertidumbre respecto a la existencia de vías comunes en el desarrollo de ambas enfermedades. Es posible que, en este caso, una glándula tiroidea con un defecto intrínseco en la síntesis de hormonas, y la exposición a radiación ionizante de forma repetida, pudiesen haber estado implicados en el desarrollo de CPT en forma conjunta. Los estudios diagnósticos y terapéuticos basados en bajas dosis de radiación ionizante han aumentado espectacularmente en las últimas décadas, y conocer e informar de sus riesgos, especialmente en pediatría, cobra cada vez mayor relevancia. Finalmente, el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides en pediatría deben ser precoces y agresivos para asegurar mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad, guardando un balance con los efectos adversos asociados al tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

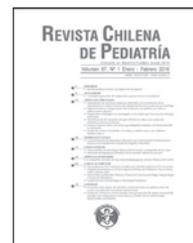
Agradecimientos

A Macarena Pérez Acevedo, Secretaria de División de Investigación del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Referencias

1. Khara L, Silverman A, Bethel C, D'Cruz C, Sun X. Thyroid papillary carcinoma in a 3-year-old American boy with a family history of thyroid cancer: A case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:e118–21.
2. Spinelli C, Bertocchini A, Antonelli A, Miccoli P. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: Experience with 56 patients \leq 16 years old. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1500–5.
3. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:38–43.
4. Eremija J. The first case of papillary thyroid carcinoma in an adolescent with congenital dysmorphogenetic hypothyroidism in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71:1078–80.
5. Grob F, Carrillo D, Martínez-Aguayo A, et al. Concordancia de la citología por punción con aguja fina para la detección de cáncer de tiroides en pediatría. *Rev Med Chil.* 2014;142:330–5.
6. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1,753 patients. *J Surg Res.* 2009;156:167–72.
7. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: A population-based study. *J Pediatr.* 2014;64:1481–5.
8. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:289–96.
9. Fardella C, Jiménez M, González H, et al. Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides: Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años. *Rev Med Chil.* 2005;133:1305–10.
10. Francis G, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25:716–59.

11. Jin X, Masterson L, Patel A, et al. Conservative or radical surgery for pediatric papillary thyroid carcinoma: A systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:1620-4.
12. LaFranchi SH. Inaugural management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Children are not small adults. *Thyroid*. 2015;25:713-5.
13. Mondaca R. Por qué reducir las dosis de radiación en pediatría. *Rev Chil Radiol*. 2006;12:28-32.
14. Grob F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83:482-91.
15. Drut R, Moreno A. Papillary carcinoma of the thyroid developed in congenital dysmorphogenetic hypothyroidism without goiter: Diagnosis by FNAB. *Diagn Cytopathol*. 2009;37:707-9.
16. Fadda G, Baloch ZW, LiVolsi VA. Dysmorphogenetic goiter pathology. A review. *Int J Surg Pathol*. 1999;7:125-31.
17. Medeiros-Neto G, Gil-da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4162-6.
18. Agretti P, Bagattini B, de Marco G, et al. Papillary thyroid cancer in a patient with congenital goitrous hypothyroidism due to a novel deletion in NIS gene. *Endocrine*. 2015:1-3. First online: 13 November 2015. Disponible en: <http://link.springer.com/journal/12020/onlineFirst/page/6>
19. Wagner LK. Minimizing radiation injury and neoplastic effects during pediatric fluoroscopy: What should we know? *Pediatr Radiol*. 2006;36:141-5.
20. Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:428-36.
21. Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, Spadoni I, Vano E, Picano E. Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:269-74.
22. National Research Council, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR VII). Washington, DC: National Academy Press; 2005.
23. Pauwels EK, Bourguignon MH. Radiation dose features and solid cancer induction in pediatric computed tomography. *Med Princ Pract*. 2012;21:508-15.
24. Killewich LA, Falls G, Mastracci TM, Brown KR. Factors affecting radiation injury. *J Vasc Surg*. 2011;53:95-145.
25. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Guía clínica nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. 1.^a ed. Santiago, Chile; 2013.



CARTAS AL EDITOR

Cráneo en trébol y fisura facial bilateral: cuidados adicionales



Cloverleaf skull and bilateral facial clefts: Additional care

Sr. Director:

Después de leer el artículo «Cráneo en trébol y fisura facial bilateral»¹, dada la gran importancia de la cuestión y debido a la fuerte relación entre los factores de modificación de la microbiota gastrointestinal y las fisuras labiopalatinas², me gustaría, oportunamente, destacar la necesidad de la importancia de atención adicional, ya que además de la cavidad oral, la fisura aún afecta con gran severidad la facies bilateralmente. A su vez, la amplia abertura creada por la fisura constituye una condición muy favorable para la entrada de microorganismos patógenos desde el entorno externo³, además de hacer el proceso de alimentación muy dificultoso. Consecuentemente, hay un favorecimiento para la aparición

de enfermedades sistémicas de órdenes infecciosos³ y/o inmunológico⁴. Por otra parte, teniendo en cuenta que existen serias limitaciones de la paciente, debido a la ausencia de globos oculares y problemas de desarrollo psicomotor, es inminente la necesidad de dependencia de un cuidador permanente. Por lo tanto, todo el equipo de salud involucrado en este tratamiento de rehabilitación debe estar siempre consciente sobre todas las medidas preventivas disponibles (fig. 1)², guiando continuamente los cuidadores para reducir al mínimo los riesgos que podrían hacer daño tanto al tratamiento rehabilitador, así como para la salud del bebé. Vale resaltar, también, la posibilidad de la utilización de la proteína morfogenética ósea recombinante humana tipo-2 (rhBMP-2), dada la gran extensión de la implicación de los rebordes alveolares⁵. Además de todo, ya que se necesitan varias intervenciones quirúrgicas, la atención de los profesionales en servicios en el sistema de salud público o privado, se debe intensificar y, cuando posible, ser personalizada, debido a la rareza del caso.

Referencias

1. Álvarez-Manassero D, Manassero-Morales G. Cráneo en trébol y fisura facial bilateral. Rev Chil Pediatr. 2015;86:357-60.
2. Tovani Palone MR, Saldias Vargas VP. Fisuras labiopalatinas y microbiota gastrointestinal: particularidades preventivas para los equipos de salud. Pediatr (Asunción). 2015;42:139-40.
3. Tovani-Palone MR, Saldias-Vargas VP, Ribeiro da Silva T. Viabilidade na prescrição de antibióticos para crianças com fissura labiopalatina durante o tratamento odontológico. Rev Fac Med. 2015;63:331-3.
4. Tovani-Palone MR. Fissuras labiopalatinas, ganho de peso e cirurgias: leite materno versus fórmulas lácteas. Rev Fac Med. 2015;63:695-8.
5. Palone MRT, Silva TR, Dalben GS. A Bioengenharia tecidual em favor da reabilitação de indivíduos com fissura labiopalatina. Medicina (Ribeirão Preto). 2015;48:113-8.

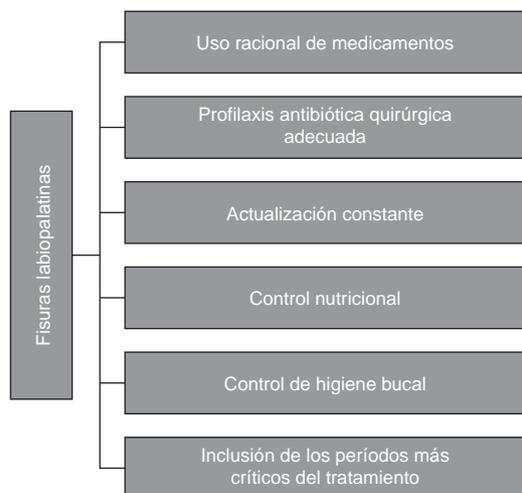


Figura 1 Elementos principales para los equipos de salud, prevenir alteraciones de la microbiota gastrointestinal en individuos con fisuras labiopalatinas.

Fuente: elaboración propia, adaptado de Tovani Palone y Saldias Vargas².

Marcos Roberto Tovani-Palone

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais,
Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil
Correo electrónico: marcos_palone@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.002>

Comentario de los autores a la Carta al Editor: «Cráneo en trébol y fisura facial bilateral: cuidados adicionales»



Comments by the authors to the Letter to the Editor: «Cloverleaf skull and bilateral facial clefts: Additional care»

El artículo «Cráneo en trébol y fisura facial bilateral» describe el caso clínico de una niña sometida a varios procedimientos quirúrgicos como la enucleación de ambos globos oculares, queiloplastia y palatoplastia con afrontamiento de tejidos faciales, nasales y maxilares. Recibió terapia antibiótico-profiláctica con cefazolina por vía intravenosa durante 10 días, y luego tratamiento con cefuroxima por vía oral durante 15 días más^{1,2}. Recibió además soporte nutricional, terapia de estimulación orofacial y de deglución hasta el alta. Están pendientes otras cirugías reconstructivas orofaciales y el cambio del sistema de derivación ventrículo peritoneal por hidrocefalia asociada a craneosinostosis. Como se comenta en la carta al editor, el manejo es multidisciplinario³⁻⁵.

Referencias

1. García Heladia J, Rodríguez-Medina X, Franco-Gutiérrez M, Miranda-Navales G, Villegas-Silva R. Factores de riesgo asociados a infección del sitio quirúrgico en recién nacidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Invest Clin.* 2005;57:425-33.
2. Salkind AR, Rao KC. Profilaxis antimicrobiana para prevenir infecciones en la herida quirúrgica. *Rev Soc Bol Ped.* 2011;50:25-9.
3. Capella D. Defectos orofaciales: Fisura labiopalatina. CERPO, Chile.
4. Pérez AP. Pacientes fisurados. *Rev Esp Ortod.* 2015;45:127-8.
5. Renault F. Trastornos de la succión-deglución del recién nacido y el lactante. *EMC-Pediatría.* 2012;47:1-7.

Denisse Alvarez-Manassero^{a,b}
y Gioconda Manassero-Morales^{a,c,*}

^a *Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú*

^b *Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú*

^c *Servicio de Genética, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manassero.gioconda@gmail.com
(G. Manassero-Morales).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.07.009>

Sobre los criterios de inclusión y exclusión. Más allá de la publicación



Inclusion and exclusion criteria. Beyond the publication

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el estudio publicado por Conca et al.¹, cuyo objetivo fue determinar las causas infecciosas de meningitis y encefalitis en niños, mediante técnicas de microbiología convencional y de biología molecular. Quisiéramos hacer algunos comentarios al respecto:

En primer lugar, los autores incluyeron pacientes pediátricos entre 0-14 años que se presentaron con fiebre asociada a síntomas y signos neurológicos como convulsiones y compromiso del estado de conciencia y/o pleiocitosis del LCR.

Es evidente que los criterios de inclusión no son específicos y dan *chance* a la inclusión de pacientes con diversas características, lo que aumenta la variabilidad clínica. La composición de la muestra de un estudio en particular no inicia con un proceso de selección aleatorio; más importante es la construcción conceptual (basada en la revisión de la literatura) que se consigue mediante una pregunta de investigación interesante para la comunidad científica y relevante en la práctica clínica, y con la creación de criterios de inclusión y exclusión específicos, cimentados en el estado del arte del tema estudiado. Por ejemplo, los autores incluyeron pacientes con convulsiones febriles, pero no

discriminaron entre convulsión febril simple y compleja, lo que es importante para definir conducta y pronóstico dado que la Academia Americana de Pediatría establece criterios claros de realización de punción lumbar (como método diagnóstico para identificar meningitis) en niños entre 6-60 meses si se cumplen una serie de condiciones específicas²: a) Niños que se presentan con una convulsión febril simple y con signos meníngeos (rigidez nuchal, signo de Kernig y/o Brudzinski) o aquel con una historia clínica que sugiera meningitis o infección intracraneana; b) En niños de entre 6-12 meses, la punción lumbar es una opción si el niño se considera no vacunado contra *H. influenzae* tipo B o *S. pneumoniae* y, c) La punción lumbar es una opción en niños con convulsión febril simple que han sido tratados previamente con antibióticos. Estos criterios se basan en el axioma de que el riesgo de presentar infecciones del sistema nervioso central es muy bajo en niños que se presentan solo con una convulsión febril simple³. Adicionalmente los autores ignoraron que la etiología de las infecciones del sistema nervioso central en niños va a depender, en gran medida de la edad y la ruta de adquisición.

La construcción conceptual de los criterios de inclusión y exclusión no solo es importante para fortalecer la calidad académica de los estudios, además es importante para fortalecer la calidad metodológica y, en consecuencia, la aplicabilidad de los resultados. En este sentido, la información para determinar la validez interna del estudio y por ende su validez externa, se provee en las secciones de métodos y resultados. En la sección de métodos, los criterios de inclusión y exclusión (claramente definidos y construidos sobre bases científicas) pueden ayudar

a identificar la población a la cual se aplican los resultados. Identificar esa población es clave si se quieren aplicar los resultados del estudio a otras poblaciones, ya que al examinar las características de los participantes de un estudio, los lectores podrán estimar la probabilidad de obtener resultados similares en sus propios pacientes⁴. Por otro lado, cabe recordar que lo anteriormente descrito va estrechamente asociado con el tipo de diseño escogido y desarrollado para responder la pregunta de investigación, y es claro que para preguntas de causalidad, los mejores diseños serían los experimentos clínicos y en su defecto, los estudios de cohortes, que no fueron escogidos en este caso.

Finalmente, quisiéramos invitar a la comunidad científica en el área de infectología pediátrica a construir estudios que ayuden a mejorar el pronóstico de la historia natural de las enfermedades y que se basen en una juiciosa revisión de la literatura disponible.

Referencias

1. Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L, et al. Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis

por técnicas de biología molecular. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87: 24–30.

2. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics.* 2011;127:389–94.
3. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V, Pruvost I, Bennour A, Martinot A. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e5527.
4. Rothman KJ, Greenland S, Lash T. *Modern Epidemiology.* Cali: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2005. p. 896.

Ramiro Manzano Nunez^{a,*}
y Herney Andrés García Perdomo^{a,b}

^a Universidad del Valle, Grupo de Investigación UROGIV, Cali, Colombia

^b Grupo Asociado Cochrane

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

ramiro.manzano@correounivalle.edu.co

(R. Manzano Nunez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.003>

Respuesta a la Carta al Editor: Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular



Reply to Letter to the Editor: Aetiological diagnosis in meningitis and encephalitis using molecular biology techniques

Sr. Editor:

Hemos leído la carta enviada por el Dr. Ramiro Manzano, de la Universidad del Valle, con gran interés. Nos parece que su análisis respecto a los criterios de inclusión en investigación es adecuado y de gran utilidad, para todos los que realizamos trabajo tanto clínico como de investigación.

Nos permitimos comentarle los motivos profundos que generan la realización de este trabajo. Nuestro grupo tiene labores de investigación, pero también se encuentra inserto en la labor asistencial de un hospital pediátrico de alta complejidad. Una de las dificultades que habíamos observado en los diferentes servicios es que muchos de nuestros colegas no habían reparado en la utilidad de la biología molecular para la mejoría del rendimiento en el diagnóstico etiológico de las meningoencefalitis. Esto se agrega a que las infecciones del SNC, que se encuentran bastante bien delimitadas, en la literatura científica, tienen una presentación inicial diversa e inespecífica que ocasionalmente hace difícil dilucidar el diagnóstico correcto de forma precoz. Efectivamente las presentaciones clínicas de las infecciones del SNC son diferentes según edad, estado de inmunización y epidemiología de cada país o región, y no es fácil saber anticipadamente a

que entidad se ve enfrentado el clínico en una consulta por morbilidad aguda.

La biología molecular ha demostrado ser un aporte en diferentes estudios, no solo para mejorar el diagnóstico etiológico, permitiéndonos identificar presentaciones atípicas de los diferentes agentes, sino que también nos permite, en pocas horas, iniciar una terapia adecuada (p. ej., encefalitis herpética), suspender antimicrobianos innecesarios, dar un sello pronóstico a la enfermedad e incluso disminuir los costos asociados a hospitalizaciones prolongadas (Ramers C. *JAMA.* 2000;283:2680-2685)

Por todo lo anterior consideramos que, aun adhiriendo a los comentarios realizados por el Dr. Manzano y su equipo, la fortaleza de este trabajo es que integra a la práctica clínica diaria, en un ambiente real, la necesidad de técnicas diagnósticas que mejoren los aspectos antes descritos, cuando se adicionan a los métodos microbiológicos clásicos. En nuestra América Latina sabemos que los estándares de atención varían en las diferentes regiones, y creemos que es deber de los clínicos presionar para que la atención de nuestros pacientes sea la mejor a la que se pueda optar, buscando que exista equidad respecto del acceso al diagnóstico y tratamiento. Es por eso que nos parece que este trabajo aporta, en recordar a los médicos que trabajan en diferentes entornos y con diferentes condiciones, que los avances tecnológicos ponen a nuestra disposición nuevas técnicas que mejoran el rendimiento de las muestras que habitualmente tomamos y nos permiten llegar a un diagnóstico etiológico en casos donde antes solo tendríamos una presunción razonable. Unido a lo anterior, es necesario trabajar, además, en educar a los equipos de salud para mejorar la comprensión sobre estas nuevas técnicas, la manera de mejorar el análisis de sus resultados para que todo redunde en un solo objetivo final, que es la óptima atención de nuestros pacientes.

Natalia Conca

Hospital de niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Región Metropolitana, Chile

Correo electrónico: nconca@yahoo.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.06.009>

The appropriate age to study the incidence of *Helicobacter pylori* infection



La edad adecuada para el estudio de la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori*

Dear Editor,

I have read with great interest the study by Troncoso et al., showing that in Santiago, Chile, despite having a significant percentage of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-infected mothers (40%), no newborn was infected at the third month of life.¹ It is known that *H. pylori* infection is acquired in the preschool age group, with the associated effects of family size, clustering in families, high infection rate accompanying low socioeconomic status and education,² and that the risk declines rapidly after 5 years of age.³ The striking results obtained by Troncoso *et al.* add another piece of knowledge establishing that such risk increases in the period between 3 months and 5 years. These crucial data can lead to explain in depth both the true age of *H. pylori* infection and the possible mode of transmission of the organism. In fact, a consequence of this study is the possibility to devise intervention strategies to prevent the infection, especially in country with high rate of gastric benign and malignant diseases caused by the bacterium.⁴ This is more evident considering the therapeutic difficulties due to the increasing rates of *H. pylori*-resistance to antimicrobials.⁵

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Troncoso P, Villagràn A, Vera M, et al. La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes. *Rev Chil Pediatr.* 2016;26:513–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.06.002>
2. Oderda G, Marietti M, Pellicano R. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in pediatrics: recommendation for 2014 clinical practice. *Minerva Pediatr.* 2015;67: 517–24.
3. Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2006;130:65–72.
4. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646–64.
5. Tursi A, Elisei W, Giorgetti G, Picchio M, Brandimarte G. Decreasing efficacy of the standard seven-day triple therapy containing amoxicillin and clarithromycin in curing *Helicobacter pylori* infection in clinical setting in Italy: a 10-year follow-up study. *Panminerva Med.* 2014;56:57–61.

Rinaldo Pellicano

Unit of Gastroenterology and Hepatology, Molinette Hospital, Turin, Italy
E-mail address: rinaldo.pellicano@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.07.013>

Respuesta a la carta del Dr. Rinaldo Pellicano con relación al artículo "La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes"¹



Answer to Dr. Rinaldo Pellicano's letter about the article "Maternal infection due to *Helicobacter pylori* does not increase the risk of the infection in the first trimester of the life of their infants"

Como equipo agradecemos sus asertivos comentarios acerca de nuestro artículo. Siendo Chile un país de alta prevalencia de infección por *H. pylori* en adultos, y a su vez de complicaciones asociadas a la infección, y también habiendo estudios de prevalencia en escolares chilenos, no se había evaluado en forma dirigida la infección por la bacteria en edades más tempranas, tal como los pacientes que decidimos incluir y realizar seguimiento.

Sabemos que se trata de un grupo acotado de binomios madre-hijo, pero con el cual iniciamos el estudio en recién nacidos y lactantes, sin embargo, estamos en preparación de una investigación que involucre un mayor número de binomios y mayor tiempo de seguimiento, a fin de ampliar nuestros resultados, y relacionarlos con otras variables.

Atentamente,

Bibliografía

1. P Troncoso y Cols. (2016). La infección materna por *Helicobacter pylori* no aumenta el riesgo de contraer la bacteria en el primer trimestre de vida de sus lactantes. Julio 14, 2016, de Revista Chilena de Pediatría Sitio web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425773>

Paula Troncoso Trujillo^a y Paul R. Harris^{b,*}

^a *Universidad de La Frontera, Temuco, Chile*

^b *Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Región Metropolitana, Chile*

* Autor para correspondencia.

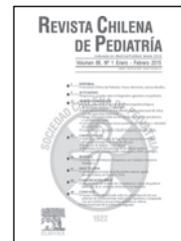
Correo electrónico: pharris@med.puc.cl (P.R. Harris).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.08.007>



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/RCHP



Índice de autores

- Abarca Barriga, H.H., 494
 Abdallah, V.Q.S., 233
 Abundis-Castro, L., 180
 Achach-Asaf, J.A., 143
 Acosta, M., 401
 Aguilera Alonso, D., 137
 Albores-Gallo, L., 455
 Alonzo-Vázquez, F., 387
 Alparo Herrera, I., 322
 Alvarado Romero, T., 116
 Alvarez, C., 487
 Alvarez-Manassero, D., 511
 Anchieta, L.M., 233
 Antilef, R.M., 224
 Aracena, M., 422
 Aragón V., C.R., 59
 Arancibia, F., 121
 Aranda, E.A., 442
 Aranibar Duran, L., 213
 Araos Bralic, R.I., 79
 Aravena, T., 422
 Araya, M., 442
 Arias Flórez, J.S., 295
 Arretz, C., 121
 Arriagada Santis, D., 149
 Assar Cuevas, R., 380
 Avilés
 Aviles Alfaro, N., 494
- Baez, P., 432
 Bailey, M., 468
 Barceló, J., 432
 Barja Yañez, S., 224
 Barr, M., 162
 Barragán, T.d.C., 11
 Barrero, R., 48
 Barría, R.M., 343
 Basso-García, L.M., 143
 Becerra Flores, C., 224
 Becker Rencoret, P., 366
 Becker, P., 121
 Bedregal García, P., 110
 Bedregal, P., 351
 Bello, S., 411
 Beltrán, S., 48
 Benites, E.C.A., 235
 Berezin, E.N., 235
 Bermejo-Costa, F., 261
- Bermúdez
 Bernaldes, M., 239
 Berroeta-Mauriziano, D., 204
 Berta, S., 432
 Besa Bandeira, S., 366
 Besoain Arrau, C., 110
 Bonilla, C., 48
 Borbonet, D., 432
 Bustos B., R., 148, 241, 480
 Butragueño Laiseca, L., 373
 Butragueño Laiseca, L., 293
- Cabezas Tamayo, A.M., 224
 Cabral, M.S., 324
 CabrerizoCabriní, D.P., 235
 Calvo Morón, C., 237
 Calvo, M., 343
 Camacho, G., 48
 Campos Navarro, R., 63
 Cano Sch., F., 241
 Cano, F., 31
 Cardoso, M.R.A., 235
 Cares, C., 422
 Carmona, O., 487
 Carrillo Mayanquer, I., 102
 Carrillo, D., 504
 Casanello, P., 4, 88, 154, 335
 Castañón, C., 351
 Castillo Moya, A., 102
 Castillo Taucher, S., 422
 Castillo, C., 437
 Castillo-Durán, C., 18
 Castro Montaña, J., 237
 Castro, D., 351
 Castro, M., 434
 Castro-Rodríguez, J.A., 4, 88, 154, 335
 Catalan, D.T., 235
 Cerda Lorca, J., 102
 Ceresa, S., 449
 Ceriani Cernadas, J.M., 76
 Cid Barria, L., 96
 Cifuentes Ovalle, L., 380
 Clavería Rodríguez, C., 102
 Clavería, C., 121
 Cofré, F., 24
 Conca, N., 24, 514
 Contreras Alarcón, M.L., 150
- Contreras-García, G.A., 295
 Correa Venegas, M.L., 110
 Cortés, F., 422
 Cortés, J., 401
 Corvalán, A.H., 245
 Cossio, M.L., 69
 Cox Melane, A., 224
 Cruces R., P., 241
 Cubillos Celis, M.P., 250
 Cueva-Núñez, J.E., 406
- Dalmau, J., 487
 de Bonilla Damiá, 237
 de la Cruz, R., 351
 de la Riva Pérez, P.A., 237
 de Toro, G., 279
 de Uña, A., 401
 Delpiano M., L., 53
 Devaud, C., 487
 Díaz-Cárdenas, C., 43
 Domínguez-Lara, S.A., 436, 437
 Donoso Fuentes, A., 149
 Downey, C., 69
 Duarte, J.L.M.B., 233
 Duarte, V., 432
- Ebensperger, A., 504
 Echeverría, Á., 162
 Eiguchi, K., 274
 Erazo, R., 487
 Errázuriz, G., 449
 Escalante, M.J., 305
 Escobar, L., 504
 Eslava-Parra, D., 238
 Espejo Herrera, N., 322
 Espinal, D.A., 255
 Espinoza G., A., 18
 Espinoza, T., 500
 Esp/≠nola, E., 324
 Estay, A., 474
- Fabiani Hurtado, N.R., 322
 Farfán, M., 31
 Farfan, M.J., 24
 Farfán U., M., 241
 Faundes, V., 422
 Fernández Jonusas, S., 76
 Fernández Pineda, M., 395

- Fernández Urtubia, B., 96
 Fernández, M.Á., 162
 Ferrari, L.L., 233
 Ferreira, J.P., 274
 Ferrero, F., 274
 Filho, N.A., 233
 Fiori, R.M., 233
 Florenzano, R., 162
 Flores Cano, J.C., 224
 Flores-Carvajal, D., 169
 Flores-Rubio, S., 180
 Fonseca Martín, R., 137
 Frangini Sanhueza, P., 366
 Frangini, P., 121
 Frez Hernández, S.F., 150
 Fulle, A., 504
- Galanti De La Paz, M., 224
 Gallo, S., 279
 Garay, F., 121
 García
 García Perdomo, H.A., 512
 García V., D., 59
 García-Lira, J.R., 387
 García Gómez, F.J., 237
 Garsd, A., 76
 Gayoso, C., 487
 Genes, L., 324
 Ghione, A., 432
 Giachetto, G., 434
 Giraldo, L.M., 255
 Glisser, M.B., 11
 Godoy, G., 324
 González Foretic, R., 366
 González Martínez, F., 373
 González Sánchez, M.I., 373
 González, G., 432
 González, J., 487
 Gonzalez, M., 449
 González Stäger, M.A., 268
 González, C.G., 329
 González, R., 121
 Guelfand, M., 175
 Guinsburg, R., 233
 Gómez Cadavid, E., 255
 Gómez Higuera, P.J.I., 295
 Gómez-Carro, S., 143
- Hamui, M., 274
 Harris D., P., 241
 Harris, P.R., 151, 474, 516
 Hasbún-Acuña, P., 204
 Hasfura-Buenaga, C., 455
 Hernández, C., 474
 Hernández, V., 351
 Hernández-Guzmán, L., 455
 Hernández, M., 284
 Hernández-Escareño, J., 180
 Heusser, F., 121
 Hirsch S., M., 208
 Hodgson, M.I., 359
 Huete, I., 284
- Hurtado, I.C., 255
- Ingelfinger, J.R., 82
 Inostroza Quezada, C., 110
 Irias-Álvarez, M.S., 406
 Isaza, C., 395
 Izubajerez, C., 432
- Jaramillo, P., 279
- Kalantar-Zadeh, K., 82
 Karachon Essedin, L., 380
 Kilchemmann Fuentes, C., 463
 Kramer, D., 69
 Krause, B.J., 4, 88, 154, 335
- Lagos Olivares, C.A., 150
 Lahsen H., J.P., 199
 Lazarte-Argandoña, G., 238
 Le Roy O., C., 18
 Le Roy, C., 359
 Leal, A.L., 48
 Leone, C.R., 233
 Letelier A., H., 53
 Lizama Calvo, M., 102, 224
 Lloreda-García, J.M., 261
 Lorente-Nicolás, A., 261
 Lozano-Bustillo, A., 406
 Lucero, Y., 449
 Lugo, S., 326
 Lutz, M.I., 74
 López, Ruiz, R., 137
 López, M., 284
 López, P.-J., 175
 López-Pérez, R., 261
- Manassero-Morales, G., 511
 Manzano Nunez, R., 512
 Marañón Pardillo, R., 293
 Marba, S.T.M., 233
 Mariani, G., 76
 Mariño, C., 48
 Márquez, M., 76
 Martínez, F.E., 233
 Martínez, L.E., 401
 Martínez, R., 504
 Martinez
- Martínez-Uriarte, J., 261
 Marín Farías, M.P., 150
 Maturana, M.J., 245
 McNally, J.D., 439
 Medina-Moreno, M.R., 387
 Mellado, C., 422
 Mena N., P., 500
 Mena Nannig, P., 250
 Mena, P., 305
 Menezes, J.A., 233
 Mesquita, M., 324
 Milad, M., 305
 Milet, M.B., 500
 Millán Klüsse, T., 331
 Millán K., T., 241
 Mingo, M.V., 351
- Molina-Barrera, L.C., 288
 Monge Iriarte, M., 102
 Montañez, A., 48
 Moore, R., 351
 Moraes, M., 432
 Morales S., J., 53
 Morales Valdés, G., 116
 Moreira, M.E.L., 233
 Morán Kneer, J., 150
 Muñoz Aguilar, G., 137
 Muñoz Valenzuela, C., 268
 Méndez-Domínguez, N., 143
- Navarro-Luna, E., 455
 Nazer Herrera, J., 380
 Norambuena, X., 468
 Nunes, M.V., 233
- Oikonomopoulou, N., 373
 Ojeda Sáez, A., 268
 Orellana Welch, J., 224
 Orellana, M.J., 504
 Ortiz, M., 474
 Ortuzar, N.G., 329
 Ossorio, M.F., 274
 Ovalle, A., 175
- Paganini, A., 274
 Palma Torres, C., 96
 Pardo Vargas, R.A., 422
 Passalacqua, C., 422
 Passos, S.D., 235
 Patiño, J., 48
 Pavličich, V., 326
 Pellicano, R., 515
 Peña Zavala, R., 480
 Pérez Moreno, J., 373
 Pérez, H.I., 500
 Pino, P., 343
 Pinto Barahona, M.d.I.Á., 150
 Podestá López, L., 1
 Polar Córdoba, V., 494
 Procianoy, R.S., 233
- Quezada, A., 468
 Quintanilla, C., 487
 Quiñones-Pacheco, Y.B., 143
- Ramírez-Cheyne, J., 395
 Ramos Díaz, K.J., 494
 Ramos, N., 48
 Ramírez-Cheyne, J., 129, 288
 Rauch, E., 487
 Rebollo G., M.J., 18
 Reinoso Medinelli, A., 110
 Rengifo-Miranda, H., 129
 Retamal, J., 121
 Riffo, C., 487
 Rivera S., G., 59
 Riveros González, S., 366
 Rodríguez Fernández, R., 373
 Rodríguez, J., 468
 Rodríguez, M., 401

- Rodríguez-Moreno, A., 411
Rodríguez-Nuñez, I., 480
Rodríguez-Ruz, S.G., 387
Rodríguez Fernández, A., 268
Rodríguez Núñez, I., 211
Rodríguez Zamora, N., 96, 224
Roizen, G., 468
Rojas Goldsack, M.d.I.Á., 186
Rojas, J.P., 48
Román Navarro, A., 463
Rossel, M., 449
Rugolo, L.M.S.S., 233
Rumié Carmi, H., 504
- Saavedra Opazo, R., 186
Sadeck, L.S.R., 233
Salazar, L., 24
Salazar, M., 487
Saldarriaga, W., 129, 288, 395
Salomón, S., 434
Salomone, C., 193
Salvo, D., 487
San Martín Navarrete, A., 268
Sanhueza Sepúlveda, C., 224
Santander, D., 437
Santolaya, M.E., 24
Sanz, P., 422
Schaefer, F., 82
Schnettler R., D., 199
Schonhaut B., L., 241
Schonhaut Berman, L., 1
Sepúlveda A., C., 18
Serrano, C., 474
Serrano, C.A., 151
Sieverson, C., 162
Silva, A.C.B., 235
Silva, J.C., 235
Silva, S., 193
Silva-Feistner, M., 193
- Solís, F., 437
Solís Flores, F., 186
Sosa, C., 432
Sosa, M., 434
Soto Germani, G., 480
Springmüller Pinto, D., 366
Springmüller, D., 121
Strickler, A., 279
Suarez-Guerrero, J.L., 295
Suzarte Aguilera, É.A., 150
- Tassara Oliveri, R., 72
Toledo del Castillo, B., 293, 373
Toledo, X., 487
Toro Jara, C., 250
Torres, F., 274
Torres, J.P., 24
Torres-Escalante, J.L., 387
Tovani-Palone, M.R., 150, 510
Trevigno Bravo, A., 96
Treviño A., M.G., 59
Troncoso Trujillo, P., 516
Troncoso, P., 474
Trubnykova, M., 494
- Uauy, R., 4, 88, 154, 335
Umpiérrez, E., 432
Urcelay Montecinos, G., 366
Urcelay, G., 121
Urzúa M., A., 169
- Valderrama S., J., 199
Valenzuela Mujica, M.T., 110
Valenzuela, P., 351
Valle Maluenda, M., 224
Vallejos Vallejos, C., 463
Valle-Leal, J., 180
Varela, S., 74
Varela-González, D.M., 406
Vargas
- Vargas Catalán, N.A., 331
Vargas Catalán, N., 224
Vargas Pérez, L., 328
Vásquez-Montes, R.F., 406
Vega Almendra, N., 213
Vega, Á., 31
Vega, V., 401
Velandia, S., 359
Velarde Lizama, M., 110
Venzon, P.S., 233
Vera, M., 474
Vergara, A., 24
Vernal, P., 305
Vial Claro, P.A., 79
Vial-Letelier, V., 193
Vicencio Pezo, P., 186
Villagrán, A., 474
Vives, A., 449
Voitouret, P., 432
- Weisstaub, G., 11
Wong, C., 43
- Yulitta, H., 274
- Zamorano H., M., 199
Zapata-Vázquez, R.E., 387
Zavala, R., 324
Zegpi-Trueba, M.S., 204
Zelada, P., 121
Zepeda T., J., 53
Zillmann Geerdts, G., 224
Zubarew Gurtchin, T., 110
Zubietta, R., 175
Zuleta Castro, R., 116
Zuñiga Vergara, C., 250
Ávalos Anguita, M.E., 224



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/RCHP



Agradecimiento revisores 2016

La Dirección y el Comité de Redacción de Revista Chilena de Pediatría agradecen la colaboración en la crítica de trabajos a las siguientes personas:

Selim Abara
María Luisa Luisa Aguirre C.
Gigliola Alberti R.
Francisco Alliende
Pablo Altschwager
Enrique Álvarez
Werner Apt
Patricio Araneda
Ligia Aranibar
Leopoldo Ardiles
Diana Ariadel
Hugo Antonio Arroyo
Silvia Asenjo
Aldo Molina Bancalari
Salesa Barja
Ana Becker
Paula Bedregal
Arturo Borzutzky
Pablo Bravo
Pablo Brockmann
Raul Bustos Betanzo
Francisco Cammarata Scalisi
Marcela Castillo
Carlos Castillo
Silvia Castillo Taucher
Jose A. Castro-Rodríguez
Felipe Cavagnaro
María Luisa Ceballos Osorio
Miguel Céspedes
Natalia Conca
Raul Corrales
María Loreto Correa V.
Sandra Cortés
Fanny Cortés M.
Marco Cossio-Bolaños
Pablo Ilich Cruces
Ángela Delucchi
Rodrigo Díaz
Alejandro Felipe Donoso
Marcelo Ducheylard
Ricardo Erazo-Torricelli
Aníbal Espinoza
Francisco Funes

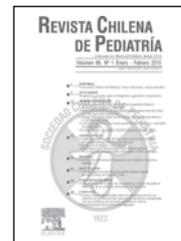
Juan Cristóbal Gana A.
Hernán García
Benito González
Sebastián González Dambraszkas
Claudia González C.
Carolina Andrea González Largo
Francisca Grob
Miguel Guelfand
Paul R. Harris
María Trinidad Hasbún
Pedro Herskovic
Tamara Hirsch B.
María Isabel Hodgson
Giannina Izquierdo
Francisca Jaime
Leonor Jofré
Javier Kattan
Daniela Kramer
Jonathan Krauss
Guillermo Lay-Son
Catalina Le Roy
Paula Lehmann
Pedro José López
Yalda Lucero Álvarez
Mariangela Maggiolo
Vania Martínez Nahuel
Andrés Maturana
Marcelo Maturana
Patricia Mena
Nina Méndez
Tomás Mesa
Teresa Inés Millán
Isabel Miquel
Adela Montero
Rosario Moore
Juan Luis Moya
Tatiana Muñoz
María Paz Muñoz F.
Julio Nazer
Isabel Mireya Noemi
José Novoa
Fernando Novoa
Alicia Núñez

Juan Ossa
Roda Pardo
Claudia Paris
Juan Carlos Pattillo
Amaya Pavez
Ramón Ernesto Pinochet
Arnoldo Quezada
Bernardita Reyes
Francisca Riera
Martha Juliana Rodríguez
Jaime Rodríguez
Lorena Cecilia Rodríguez
A. J. Rodríguez-Morales
Nicolás Rojas
Valeria Rojas
Jorge Espinosa Roque
Carmen Gloria Rostion
Francisco Javier Saitua
Benjamín Sánchez
Alejandra Sandoval
Luisa Schonhaut
Sahba Sedaghat
Fredy Andrés Seguel Palma
Carolina Sepúlveda
Jeannie Slater
Rodrigo Soto
Guillermo Soza
Daniel Springmuller
Lidya Tellerias
Ledía Troncoso
Marcela Valenzuela
Patricia Valenzuela
Nelson A. Vargas
Francisco Javier Verdugo M.
Marcos Vergara
Andrea Vogel
Fernando Vuletin
Gerardo Weisstaub
Jan Paul Wilhelm
Alejandro Zavala
Ana Zepeda
Tamara Zubarew



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/RCHP



Índice de materias

- Aberraciones cromosómicas, 395
 Aborto, 422
 Abuso de sustancias, 74
 Adherencia, 442
 Adolescencia, 110, 169
 Adolescente hospitalizado, 373
 Adolescente nacido prematuro, 268
 Adolescentes, 18, 43
 Afrontamiento, 169
 Alcohol, 74
 Alcohol, alcoholismo, bebedores, 162
 Alergia, 468
 Alergia a proteína de leche de vaca, 449
 Alergia alimentaria, 449
 Alteraciones cromosómicas, 422
 Alteraciones del crecimiento, 37
 Anestesia local, 175
 Angioma venoso, 284
 Análisis costo-efectividad, 463
 Anomalías congénitas, 395, 422
 Anomalía del desarrollo venoso, 284
 Antagonistas de los receptores de histamina H1, 204
 Asistencia hospitalaria, 373
 Asma, 88
 Atención primaria, 11, 224
 Autoinmune, 279

 Bartonella henselae, 53
 Bebe colodión, 213
 Bioética, 116
 Bogotá, 48

 Calidad de vida, 110
 Cáncer, 235
 Cardiopatías congénitas, 366
 Cardiopatía congénita, 102
 Cardiopatías congénitas, 121
 Cefalea, 284
 Cefalea tensional, 284
 Cefazolina, 76
 Centros de Salud Familiar, Cesfam, 11
 Chikungunya, 143
 Child Behavior Checklist 1.5/5, 455
 Children, 235
 Ácido úrico sérico, 18

 Circuncisión, 175
 Circuncisión neonatal, 175
 Cirugía Fontan, 366
 Citogenética, 395
 Clasificación, 224
 Cólico, 449
 Cáncer de tiroides, 504
 Cocaína, 432
 Colangiocarcinoma, 137
 Colágeno, 401
 Competencia profesional, 274
 Complejo Dandy Walker, 406
 Composición corporal, 268
 Con Cocaína, 432
 Consistencia interna, 455
 Contaminación del aire en interior, 343
 Corticorresistencia, 31
 Crecimiento del prematuro, 268
 Cromosoma 1, 411
 Cromosomas humanos par 6, 395
 Cuidado intensivo, 116
 Cuidado intensivo pediátrico, 480
 Cuidados paliativos, 96
 Cáncer, 96
 Cáncer gástrico, 245

 Daño colateral, 162
 Deleción 5q35, 288
 Dengue grave, 326
 Desarrollo infantil, 351
 Deshidratación, 322
 Desigualdades, 351
 Desnutrición, 359
 Desnutrición hospitalaria, 359
 Déficit congénito de proteína de surfactante, 500
 Diabetes mellitus tipo 1, 43
 Diagnóstico, 24
 Dieta libre de gluten, 442
 Discapacidad, 224
 Discapacidad intelectual, 411
 Dolor, 96

 ECOE, 274
 Edad materna, 380
 Educación de posgrado en medicina, 274

 Embarazo, 432
 Empacho, 63
 Encefalitis, 24
 Encefalitis límbica, 487
 Encefalitis por anticuerpos anti N-metil-Daspartato, 487
 Encefalitis subaguda, 487
 Enfermedad cardiovascular, 268
 Enfermedad celíaca, 442
 Enfermedad crónica, 169
 Enfermedad dependiente de la cultura, 63
 Enfermedad diarreica aguda, 322
 Enfermedades alérgicas, 88
 Enfermedades cardiovasculares, 43
 Enfermedades crónicas, 4, 110, 224
 Enfermedades raras, 411
 Enteral, 305
 Epidemiología, 186
 Epigenética, 4, 88, 154, 335
 Esclerodermia localizada juvenil, 279
 Estrés, 169
 Estudio histopatológico, 255
 Etiología, 255
 Evaluación nutricional, 359
 Evaluación, 274
 Expresividad variable, 59
 Extremo bajo peso, 305

 Facies inusual, 59
 Factores ambientales, 88
 Factores de riesgo, 322, 351
 Factores protectores, 351
 Familia, 162

 Gastosquisis, 380
 Gen NSD1, 288
 Gen SLC29A3, 494
 Gluten, 442

 Helicobacter pylori, 245, 474
 Hibridación genómica comparativa, 288
 Hidradenitis supurativa, 193
 Hipercalcemia, 250
 Hiperostosis cortical, 401
 Hiperpigmentación con hipertriosis, 494

- Hipertensión pulmonar persistente, 463
 Hipoacusia, 494
 Hipofosfemia, 250
 Hipoplasia cerebelosa parcial, 406
 Hipoplasia de fémur, 59
 Hipoplasia de vermis aislada, 406
 Hipotiroidismo congénito, 504
 Hormona del crecimiento, 37
 Hospitalizaciones, 102
 Hospitalizado, 434
 Humanización hospitalaria, 373
- Ictericia, 137
 Ictiosis, 213
 Incidencia, 186
 Indicadores, 326
 Indicadores de lactancia materna, 11
 Infección neumocócica, 48
 Infecciones nosocomiales, 76
 Inflamación, 401
 Insuficiencia respiratoria, 463
 In-utero, 88
- Lactancia materna, 11, 474
 Lactante, 143
 Lactantes, 474
 Leche materna, 305
 Ligación, 233
 Limitación de esfuerzo terapéutico, 116
 Linfadenopatía, 255
 Lipoblastoma, 199
 Látex, 468
- Magnesio, 261
 Malformaciones congénitas, 380
 Mastocitoma, 204
 Mastocitosis, 204
 Material particulado, 343
 Medicaciones off label, 324
 Medicaciones sin licencia (unlicensed), 324
 Medicamentos bajo prescripción, 74
 Medicina popular, 63
 Medidas de humanización, 373
 Meningitis, 24
 Metilación del ADN, 245, 335
 Microdelección subtelomérica, 411
 Morbilidad, 102
 Morfea, 279
 Morfina, 96
 Mortalidad, 48, 366
 Mortalidad quirúrgica, 121
 Mucopolisacaridosis, 295
 Muy bajo peso, 305
- Neonatos, 76, 324
 Neoplasia, 199
 Neoplasmas, 96
 Neumonitis intersticial, 500
 Neuroprotección, 261
 Niño, 434
 Niños, 18, 43, 48, 88, 102, 162, 186, 255, 455, 480, 504
 No-aplicación, 116
 NPHS2, 31
 Nutrición, 305
 Nutrición precoz, 250
- Obesidad, 18, 43, 335
 Obesidad abdominal, 180
 Obesidad infantil, 180
 Operación de Norwood, 121
 Opiáceos, 96
 Osteomielitis, 53
- Parenteral, 305
 Pasta Base De Cocaína, 432
 Patent ductus arteriosus managem, 233
 Pediatría, 116, 199, 224, 284
 Periostio, 401
 Placenta, 154
 Podocina, 31
 Prematuro extremo, 250
 Prematuros, 261
 Prepuberal, 193
 Presión de perfusión cerebral, 387
 Presión intracraneal, 387
 Preterm, 233
 Proctocolitis alérgica, 449
 Programación fetal, 4
 Programación intrauterina, 335
 Pronóstico, 387, 422
 Psicopatología, 455
- Quemaduras, 186
 Quiste de colédoco, 137
 Quiste de vía biliar, 137
- Radiación ionizante, 504
 Reacción en cadena de la polimerasa, 24
 Reanimación neonatal, 261
 Recién nacido, 343, 500
 Reflujo gastroesofágico patológico, 449
 Relación cintura estatura, 180
 Respiratory tract infections, 235
 Restricción de crecimiento intrauterino, 154, 250
 Resultado del tratamiento con hormona del crecimiento, 37
- Retraso mental, 288
 Retroperitoneal, 199
 Riesgo de desnutrición, 359
 Riesgo metabólico, 180
- Seguimiento, 326, 442
 Sensibilización, 468
 Sepsis, 143, 480
 Shock séptico, 143
 Signos de alarma, 326
 Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, 366
 Síndrome de monosomía 1p36, 411
 Síndrome febril prolongado, 53
 Síndrome H, 494
 Síndrome látex-fruta, 468
 Síndrome metabólico, 18
 Síndrome nefrótico, 31
 Sobrepeso, 359
 Sobrevida, 129
 Staphylococcus coagulasa negativo, 76
 Streptococcus pneumoniae, 48
 Síndrome de Down, 102
 Síndrome de Edwards, 129
 Síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo, 121
 Síndrome de Hunter, 295
 Síndrome de Hurler-Scheie, 295
 Síndrome de Sanfilippo, 295
 Síndrome de Sly, 295
 Síndrome de sobrecrecimiento, 288
 Síndrome de trisomía 18, 129
 Síndrome de trisomía 18 completo, 129
- Talla baja idiopática, 37
 Tos Ferina, 434
 Transición, 110
 Trastornos de la cornificación, 213
 Trastornos Relacionados, 432
 Tratamiento, 193
 Traumatismo craneoencefálico, 387
 Tumoraciones testiculares, 494
 Técnica quirúrgica, 175
- Urticaria pigmentosa, 204
- Validez, 455
 Variante de Dandy Walker, 406
 Very low birth weight, 233
 Virus, 235
 Vitamina D, 480
- Óxido nítrico, 154, 463

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. El idioma puede ser español o inglés.

El artículo debe ser enviado mediante el sistema editorial electrónico de publicaciones ELSEVIER que Revista Chilena de Pediatría aplica desde enero 2014 (<http://ees.elsevier.com/rchp/>); 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 ELSEVIER indica. No se aceptarán artículos en otro formato.

Al momento de enviar el artículo vía ELSEVIER, debe enviarse en formato digital 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, no se trata de una simple traducción de la primera, de la cual, algunas veces, bastará una versión abreviada; d) la segunda versión refleja fielmente la información y las interpretaciones de la primaria; e) una nota al pie de la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se está publicando para una audiencia o público en paralelo con la primera versión, empleando la misma información. La nota al pie de la primera página deberá dar suficiente y adecuada referencia de la primera versión; f) en el currículum vitae e informes de producción científica, los trabajos publicados en paralelo deben ser señalados de manera inequívoca.

La publicación reiterada o duplicada no es aceptable y si los autores violan esta regla podrán ser sometidos a sanciones. Las entregas preliminares o publicaciones previas, esto es, la divulgación de información científica descrita en un trabajo que ha sido aceptado pero no publicado aún, en muchas revistas es considerada como violación a los derechos reservados. En casos excepcionales, y sólo con la aprobación del editor de la publicación primaria, podría aceptarse la entrega preliminar de información, por ejemplo, para prevenir a la población de un riesgo.

3. **Proceso de arbitraje.** La Revista Chilena de Pediatría en su proceso de arbitraje adhiere a los principios delineados por The Council of Science Editors (CSE) que se encuentran disponibles en: http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Todo artículo enviado a la Revista Chilena de Pediatría es sometido a un proceso de arbitraje por pares, dos expertos en el tema abordado en la investigación, y por un tercer árbitro que evalúa el trabajo desde el punto de vista metodológico.

Los autores deberán completar formulario de posibles evaluadores, señalando los nombres y direcciones de correo actualizadas de especialistas en el tema de su manuscrito, chilenos(as) o extranjeros(as), que estimen mejor calificados(as) para actuar como árbitros de su manuscrito y con los cuales no tenga publicaciones conjuntas durante los últimos 5 años o relación de parentesco, profesional, comercial o tutor-estudiante. En caso de existir conflictos de interés entre los autores y determinados expertos nacionales o extranjeros, se debe adjuntar en este mismo formulario, indicando el nombre de las personas que no se desea participen en el proceso arbitral. Esta información será manejada en forma estrictamente confidencial.

4. **Directrices para Publicaciones Científicas en Salud. Proyecto EQUATOR.** EQUATOR Network es una iniciativa internacional cuyo objetivo es mejorar la confiabilidad y el valor de la bibliografía de investigación médica por medio de la promoción de prácticas claras y precisas para la presentación de informes de estudios de investigación.

Esta organización es dirigida por un grupo ejecutivo internacional que reúne a destacados expertos en metodología de investigación sanitaria, estadística, presentación de informes y trabajo editorial. Entre sus patrocinadores figura la Organización Panamericana de Salud, OPS, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, OMS.

El año 2007 se fijaron 2 objetivos principales para los próximos cinco años: 1. Proporcionar recursos e instrucción para permitir la mejora de la presentación de informes de investigación en salud, y 2. Supervisar el progreso de las mejoras en la presentación de informes de investigación sanitaria.

En su página de presentación www.equator-network.org/, traducida al español en <http://www.espanol.equator-network.org/home/>, se encuentra el acceso a 3 áreas de contenidos, Directrices, Autores y Editores. En el área destinada a Autores se encuentra una extensa y detallada información sobre Recursos para autores, destinada a dar asistencia en la elaboración de publicaciones de investigación de alta calidad, a través de las secciones

de Planificación y realización de su investigación, Redacción de su Investigación, Escritores médicos/Recursos adicionales, y Consideraciones y directrices éticas.

Revista Chilena de Pediatría recomienda encarecidamente a los autores de artículos de investigación biomédica revisar en detalle la importante información que EQUATOR pone a su disposición, con el objetivo de optimizar la calidad de la publicación científica pediátrica en Chile.

ASPECTOS ESPECÍFICOS

Las contribuciones serán clasificadas de la siguiente forma:

1. EDITORIALES

Las editoriales son ensayos breves que expresan los puntos de vista de los autores en un tema médico o de interés general pediátrico, como también en relación con un artículo de investigación o revisión publicado en el mismo ejemplar. Las editoriales ofrecen perspectivas sobre la forma en que el artículo se relaciona con otra información sobre el mismo tema. En general son solicitadas por el comité editorial de la revista a un autor o grupo de autores especialistas sobre el tema.

Con relación a su contenido puede tratarse de un tema de actualidad, no necesariamente relacionado con el contenido de la revista; en otros casos presenta el punto de vista de la revista referente a un tema; también puede referirse a políticas editoriales y será firmado por los responsables de la editorial. La extensión máxima recomendable es de hasta cinco páginas de texto, contará con menos de diez referencias bibliográficas, sin utilizar cuadros o figuras y no incluye resumen.

2. CASO CLÍNICO

El reporte de Casos Clínicos tiene como objetivo educar e informar sobre aspectos específicos de una patología específica o síndrome no descrito previamente, presentar un Caso Clínico conocido pero de escasa frecuencia, o informar de procedimientos diagnósticos o terapéuticos poco conocidos o de reciente conocimiento.

Su estructura debe ser similar a la de un Artículo Original, reemplazando las secciones “Paciente y Método” y “Resultados” por “Caso Clínico”. El resumen debe ser estructurado con un máximo de 250 palabras y el manuscrito debe contener una Introducción, Objetivo de su presentación, Caso Clínico detallado, Discusión y Conclusiones de los Autores al respecto de lo presentado. El número máximo de palabras del manuscrito es de 2000 palabras y el número de referencias debe ser de un mínimo de 7 y de un máximo de 25. En todos los casos se requiere aprobación por parte del Comité de Ética y autorización de fotografías de pacientes por parte de tutores.

3. ARTÍCULO ORIGINAL

Los Artículos Originales reportan el resultado de los estudios de investigación en Ciencias Básicas o Clínicos. Debe contener información suficiente y disponible para que los lectores puedan evaluar los resultados obtenidos, repetir los experimentos presentados, y evaluar los procedimientos intelectuales que contiene el artículo. Este tipo de artículo debe ser altamente estructurado, contener un Título, un Resumen, una Introducción, Pacientes (Material) y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. No se aceptarán manuscritos que no cumplan con esta estructura, la cual debe igualmente ser aplicada en el Resumen en idioma castellano e inglés. El número máximo de palabras de manuscrito es de 3500 palabras. Todo manuscrito debe contar con aprobación de Comité de Ética y Consentimiento/Asentimiento informado.

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. Identificar al autor con nombre, y primer apellido.

3.2 Resumen

La segunda página debe contener: a) Un resumen de no más de 250 palabras, que describa los propósitos del estudio, los pacientes y método aplicado, los resultados principales en forma cuantitativa cuando corresponda y las conclusiones más importantes (no emplee abreviaturas no estandarizadas). b) Un resumen en inglés con no más de 250 palabras, con las mismas características que el anterior. El resumen debe ser estructurado de acuerdo a las secciones que componen el artículo, esto es, objetivo, pacientes y método, resultados y conclusiones en forma explícita y esquemática. Debe incluir al menos cuatro (4) palabras claves incluidas en Mesh (www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh).

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 anuncie sus limitaciones. Cuando se efectuaron experimentos en seres humanos, indique si los procedimientos satisfacen normas éticas establecidas de antemano, revisadas por un comité “ad hoc” de la institución en que se efectuó el estudio, o concordantes con la Declaración de Helsinki (1975 y revisada en 1983) y en el caso de trasplante renal la Declaración of Estambul (publicada en *Kidney Int* 2008,74;7). Si la investigación presentada ha requerido un Consentimiento Informado, se debe agregar al artículo una copia de éste junto a la carta-aceptación del Comité de Ética correspondiente. Incluya cualquier Comité de Ética Institucional o de Cuidado Animal que garantice el diseño experimental y bienestar animal, en caso de experimentación con animales. Identifique todos los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Cuando sea conveniente, identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales, ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique el número de sujetos, de observaciones, cálculo del tamaño muestral, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación estadística utilizado.

3.5 Resultados

Presente sus resultados con una secuencia lógica. Esta secuencia debe aparecer concordante en el texto, las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. No repita en el texto la descripción de todos los datos que se presentan en una tabla o figura, destaque o resuma en el texto sólo las observaciones importantes. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión

3.6 Discusión

Discuta y destaque los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que usted propone a partir de ellos. No repita los datos que aparecen en Resultados. Haga explícitas en la Discusión las implicaciones de sus hallazgos y sus limitaciones, y relacione estas observaciones con otros estudios relevantes identificándolos mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los objetivos del estudio que señaló en la Introducción, pero evite proponer conclusiones que no están sólidamente respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos que aún no están terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero identifíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga recomendaciones. Finalice esta sección con las Conclusiones que los autores extraen de la experiencia presentada.

3.7 Agradecimientos

Expresé su reconocimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían asignar responsabilidad o apoyo de los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Se recomienda incluir referencias nacionales cuando sea posible, numere las citas bibliográficas en el orden en que las menciona por primera vez en el texto, y considere un máximo de 40 citas. Identifique las referencias en el texto mediante numerales arábigos, colocados entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se cita en el texto la tabla o figura en particular. Los nombres de las revistas deben abreviarse según el estilo usado en el Index Medicus. No incluya como referencias a “observaciones no publicadas” ni a “comunicaciones personales”, las que pueden insertarse entre paréntesis en el texto. Puede incluir trabajos que están oficialmente aceptados por una revista y en trámite de publicación; en este caso indique la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista, entre paréntesis, la expresión “en prensa”. Los trabajos que han sido enviados a publicación pero todavía no han sido oficialmente aceptados, no deben colocarse entre las referencias, sino que pueden ser citados en el texto, entre paréntesis, como “observaciones no publicadas”. El orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

- a) *Artículos en revistas:* Apellido e inicial del nombre del o de los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, mencione sólo los tres primeros y agregue et al. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado de acuerdo a la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen de la revista, página inicial y final del artículo. Ejemplo: 16. Guzmán S., Nervi F., Llanos O. et al. Impaired liquid clearance in patients with previous acute pancreatitis. Gut. 1985;26:888-91
- b) *Capítulos en libros:* Ejemplo: 18. Croxatto H.: Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino E. ed. Endocrinología y Metabolismo, Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823-40.
Para otros tipos de publicaciones, atenerse a los ejemplos dados en Rev Chil Pediatr 1999;70:145-161
- c) Formato Documento Electrónico (ISO)
JINGUITUD A., Adriana y VILLA, Hugo. ¿Es frecuente la deshidratación hipernatrémica como causa de readmisión hospitalaria en recién nacidos? Rev Chil Pediatr. 2005;76:471-8; <http://www.scielo.cl/>, última visita 03-01-2010

3.9 Tablas

Presente cada tabla en hoja aparte según se indica en la sección correspondiente del sistema ELSEVIER. Numere las tablas en orden consecutivo y coloque un título breve encabezando cada tabla. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estándar que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Denomine figuras a cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, etc.). No envíe reproducciones fotográficas, incluya las imágenes y tablas en el formato electrónico como archivo JPG o TIFF, siempre con una resolución mínima de 300 dpi. Las letras, números y símbolos deben verse claros y nítidos en toda la superficie de la fotografía; y tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los símbolos, flechas o letras empleadas para identificar imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener tamaño y contraste suficiente para ser distinguidos de su entorno. Cite cada figura en el texto en orden consecutivo. Si una figura es reproducción de material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor o editor para reproducirla en su trabajo. La publicación de ilustraciones en color debe ser consultada con la Dirección de la revista y será de costo del autor. La suma total de figuras y tablas no debe exceder la cantidad de 5.

3.11 Unidades de medida

Emplee las unidades correspondientes al sistema métrico decimal (Annals of Internal Medicine 1979;90:98-9). Recuerde que en español las cifras decimales deben ser separadas con coma y por convención los miles y los múltiplos de mil se indican con un espacio en lugar de punto.

3.12 Apartados

Deben ser solicitados por escrito, después de recibir la comunicación oficial de aceptación y programación definitiva del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor directamente en la imprenta.

3.13 Autores

En la nómina de autores sólo deben figurar las personas que hubiesen participado de manera suficiente en el trabajo, y, por lo tanto, pueden ser hechas públicamente responsables de su contenido. La autoría debe limitarse a quienes contribuyen efectivamente en el estudio: a) Diseño del estudio; b) Recolección de datos y/o pacientes; c) Análisis de Resultados; d) Redacción del manuscrito; e) Evaluación estadística.

Otros (especificar). Señalar la contribución de cada autor según se detalla en la Carta Compromiso.

Los autores deben ser profesionales correctamente identificados con su nombre, apellido especialidad, subespecialidad e Institución a la que pertenece. En el caso de estudiantes de pregrado, pueden participar como autores, excluyendo específicamente la calidad de autor de contacto. Identificar al autor con nombre, inicial del segundo nombre (opcional), y primer apellido.

3.14 Reconocimiento de contribuciones que no alcanzan autoría

En un lugar apropiado en el artículo (en la página del título, como nota al pie de la página o apéndice del texto según los requisitos de cada revista) deberán especificarse una o más declaraciones: a) contribuciones reconocidas que no justifican autoría; b) reconocimiento de ayuda técnica; c) reconocimientos de apoyo material y financiero, y d) relaciones financieras que pueden constituir conflicto de interés. El apoyo financiero o material de cualquier fuente deberá especificarse. Si el trabajo es aceptado también se debe incluir otras relaciones financieras que signifiquen conflicto de intereses, pero inicialmente éstas deberán ser señaladas en la carta adjunta.

4. ACTUALIDADES

Este tipo de artículo en general es solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Es escrito por expertos reconocidos en el tema, y contiene una visión general del problema, los aspectos más recientemente descritos, la experiencia personal del (de los) Autor (es), y una propuesta sobre el futuro del conocimiento sobre el tema tratado, desde un punto de vista clínico y/o experimental.

5. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Los artículos de revisión resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico basado en una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Debido a que los resultados de los estudios individuales de investigación pueden verse afectados por muchos factores, combinar los resultados de diferentes estudios sobre el mismo tema pueden ser de utilidad para llegar a conclusiones acerca de la evidencia científica para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad específica.

Entre sus características deben incluir un Resumen estructurado que contenga los principales aspectos examinados (límite 250 palabras), describir las fuentes de las cuales los autores han extraído la información, y describir la metodología empleada para la búsqueda y selección de los artículos en que basan la revisión. El número máximo de palabras es de 3000 y el máximo de citas bibliográficas es de 50

6. CARTAS AL EDITOR

Las cartas al editor ofrecen una manera para que los lectores de la revista expresen sus comentarios, preguntas o críticas sobre artículos publicados. Los reportes de investigación breves y reportes de casos también pueden ser publicados como cartas al editor. Esta sección habitualmente ocupa páginas numeradas de la revista, por lo cual dichas comunicaciones son registradas en los índices bibliográficos y pueden ser utilizadas, en caso necesario, como referencias bibliográficas. Su extensión no debe ser mayor a 2 páginas, 1 figura o tabla, no contener más de cinco referencias y debe incluir un título o encabezado que permita su identificación.

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	Nº
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. The language can be spanish or english.

The manuscript must be electronically submitted through the ELSEVIER system applied by Revista Chilena de Pediatría since January 2014 (<http://ees.elsevier.com/rchp/>); 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 ELSEVIER system indicates. Articles will not be accepted in any other format.

At the time of sending the article via ELSEVIER, a Letter of Agreement must be sent, 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 resources: 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 a section named "Clinical Case". The abstract must be structured, 250 words in length (maximum), and the manuscript should include an Introduction, Objective, Clinical Case in detail, and Conclusion the authors remark from what has been presented. The maximum number of words is 2000, and the number of references must be between 7 and 25.

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, with a maximum of 250 words. The manuscript should not exceed 3500 in length.

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 250 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](http://www.pubmed.gov...)).

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, with a maximum 40 references. 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 author(s). Mention all authors if under six, if over seven authors, mention the first three, adding ‘ét.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;26:888-91.
- b) *Book chapters*: Ejemplo: 18. Croxatto H.: Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino E. ed. Endocrinología y Metabolismo, Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823-40.
- c) For other publication styles, use examples cited in Rev Chil Pediatr 1999; 70: 145-61.
- d) Electronic Document Format (ISO)
JINGUITUD A., Adriana y VILLA, Hugo. ¿Es frecuente la deshidratación hipernatrémica como causa de readmisión hospitalaria en recién nacidos? Rev Chil Pediatr. 2005,76:471-478. <http://www.scielo.cl/>, last visit 03-01-2010.

3.9 Tables

Each Table should be presented in a separate page, as indicated in the relevant section of the ELSEVIER 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 not 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, 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 authors, but may not be the contact author.

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 (apoyo); 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, the maximum length should not exceed 3000 words.

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.

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.



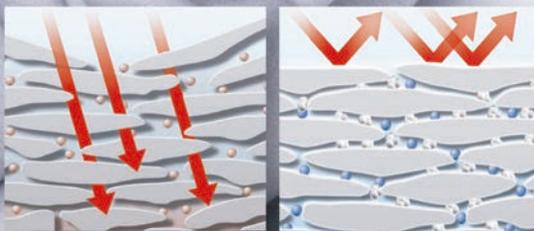
1922

Eucerin®

CIENCIA VISIBLE EN TU PIEL



Fortalece la piel sensible y delicada de tu bebé cuando más lo necesita



PIEL VULNERABLE

PIEL PROTEGIDA

En los primeros meses, la barrera protectora de la piel del bebé no está completamente desarrollada. Con la línea Eucerin Baby puedes dar a su piel lo que necesita para fortalecerse y ser más resistente desde el principio:

- ▶ Limpia, fortalece y protege la delicada piel del bebé
- ▶ Con la eficacia del Dexpanthenol, Óxido de Zinc y de la Manteca de Karité
- ▶ Hipoalérgico. Libre de perfume, colorantes y parabenos