



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astarloa,
Michel Batlouini, Pablo Bazzerque,
Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi,
Rafael Castro del Olmo, Marcelo
Corti, Carlos Crespo, Reinaldo
Chacón, Juan C. Chachques,
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,
Miguel Falasco, Germán Falke,
Pedro Figueroa Casas †, Juan
Gagliardi, Jorge García Badaracco,
J.G. de la Garza, Estela Giménez,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Silvia Jovtis †,
Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Carlos Mautalén, Pablo Mazure,
José María Méndez Ribas, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Santiago
Pavlovsky, Jorge A. Pihléu, Eduardo
Pro, María Esther Río de Gómez del
Río, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez,
Amado Saúl, Elsa Segura,
Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentinuzzi, Eduardo
Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto
Yunes, Ezio Zufardi

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.salud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece la ley
N° 11723. Los textos que en esta publicación
se editan expresan la opinión de sus firmantes o de
los autores que han redactado los artículos
originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos
Destacados y Temas Maestros son marcas y
procedimientos internacionalmente registrados
por la Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohibida la reproducción total o parcial
por cualquier medio sin previa autorización
por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).


Información adicional en
www.siic.salud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Pediatría

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo
Guillermo Roccatagliata

Comité de Expertos

(en actualización)

María Luisa Ageitos, Ernesto Raúl Alda, Gustavo Berri, Margarita Cornejo San Millán, Daniel D'Agostino, Blanca Diez, María Eugenia Escobar, Germán Luis Falke, Domingo Gamboa, Estela Giménez, Amapola Adella Gras, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Javier Luengas, Julio Manzitti, Javier Mendilaharsu, Alejandro O'Donnell †, Raúl Ruvinsky, José María Sánchez, Héctor Waisburg.

Fuentes Científicas

Acta Cardiológica Sinica
Acta Gastroenterológica
Latinoamericana
Acta Paediatrica
Acta Paediatrica Scandinavica
Acta Pediátrica Española
Actas Españolas de Psiquiatría
Agencia Sistema de Noticias
Científicas (aSNC-SIIC)
Allergy & Clinical Immunology
International
American Journal of Epidemiology
American Journal of Neuroradiology
American Journal of Public Health
American Journal of Respiratory and
Critical Care Medicine
Anales Españoles de Pediatría
Annals of Allergy, Asthma and
Immunology
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Archives de Pédiatrie
Archives of Disease in Childhood
Archives of Disease in Childhood.
Education and Practice Edition
Archives of Disease in Childhood. Fetal
and Neonatal Edition
Archives of Internal Medicine
Archives of Pediatrics & Adolescent
Medicine
Archivos Argentinos de Pediatría
Archivos de Investigación Pediátrica de
México
Archivos Dominicanos de Pediatría
Archivos Españoles de Pediatría
Archivos Españoles de Urología
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo
Costa
Asian Journal of Surgery
Australian and New Zealand Journal of
Psychiatry
Boletín Médico del Hospital Infantil de
México
Brazilian Journal of Infectious Diseases
Breastfeeding Abstracts
British Medical Bulletin
British Medical Journal (BMJ)
Bulletin of the World Health
Organization
Canadian Medical Association Journal
(CMAJ)
Cancer Investigation
Clinical Pediatrics
Critical Care and Shock
Current Therapeutic Research
Chinese Medical Journal (CMJ)
Drugs
En.Red-Datos
Endocrine Reviews
Epidemiology and Infection
European Journal of Cancer
European Journal of Pediatric
Dermatology

European Journal of Pediatrics
European Respiratory Journal
European Urology
Factores de Riesgo - SIIC
Family Medicine
Foro Pediátrico
Gaceta Médica de México
Indian Pediatrics
Infection Control and Hospital
Epidemiology
Infectious Diseases in Children
International Brazilian Journal of
Urology
International Journal of Cardiology
International Journal of Epidemiology
International Journal of Gynecology &
Obstetrics
Italian Journal of Pediatrics
Journal de Pédiatrie
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Oncology
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology
Journal of Child Custody
Journal of Indian Association of
Pediatric Surgeons
Journal of Maternal-Fetal & Neonatal
Medicine
Journal of Neurosurgery: Pediatrics
Journal of Nutrition, Health & Aging
Journal of Paediatrics and Child Health
Journal of Pediatric Gastroenterology
and Nutrition
Journal of Pediatric Infectious Diseases
Journal of Pediatric Neurology
Journal of Pediatric Nursing
Journal of Pediatric Oncology Nursing
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Pediatric Surgery
Journal of Pediatrics
Journal of Perinatal Medicine
Journal of the American Academy of
Child and Adolescent Psychiatry
Journal of the American Board of
Family Practice
Journal of the American College of
Cardiology (JACC)
Journal of the American Medical
Association (JAMA)
Journal of the Chinese Medical
Association (JCMA)
Journal of the Formosan Medical
Association
Journal of Tropical Pediatrics
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Kinder und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie
Lancet
Lancet Infectious Diseases
Mayo Clinical Proceedings
Medicine et Hygiène
Medical and Pediatric Oncology

Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Medicine et Hygiène
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz
Minerva Pediatrica
Mount Sinai Journal of Medicine
New England Journal of Medicine
(NEJM)
Pediatría Moderna
Pediatric Allergy and Immunology
Pediatric Clinics of
North America
Pediatric Drugs
Pediatric Emergency Care
Pediatric Endosurgery & Innovative
Techniques
Pediatric Infectious Disease
Journal
Pediatric Otolaryngology
(Pediatric Clinics of North America)
Pediatric Pulmonology
Pediatric Research
Pediatric Transplantation
Pediátrica de Panamá
Pediatrics
Pediátrica
Pharmacotherapy
Postgraduate Medical Journal
Prenatal Diagnosis
Prevención para la Salud
Proceedings of the Nutrition Society
Psychiatry-Interpersonal and Biological
Processes
QJM: An International Journal of
Medicine
Reseñas en Quimioterapia
Antimicrobiana Latinoamericana
Respiratory Medicine
Revista Argentina de Urología
Revista Cubana de Higiene y
Epidemiología
Revista de la Federación Argentina
de Cardiología
Revista de la Sociedad Argentina
de Ginecología Infante Juvenil
Revista de Nefrología, Diálisis y
Trasplante
Revista de Psiquiatría Clínica
Revista del Hospital de Niños
de Buenos Aires
Revista Panamericana
de Salud Pública
Salud(i)Ciencia - SIIC
São Paulo Medical Journal
Seminars in Perinatology
Sleep Medicine Reviews
Southern Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental
Medicine
Vaccines and Biological (WHO)
West Indian Medical Journal
Western Medical Journal

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relacionen sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Evaluación Broncoscópica de Niños con Sibilancias: ¿Debería Hacerse de Manera Rutinaria?



Manuel Soto Martínez, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Fellow in Paediatric Respiratory Medicine. Medicine Royal Children's Hospital, Parkville, Australia

Otro trabajo de su autoría: Avila L, Soto Martínez ME, Soto Quirós ME, Celedón JC. Asthma, current wheezing, and tobacco use among adolescents and young adults in Costa Rica. *Journal of Asthma* 42(7):543-547, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/experto.php/102722

 Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Abstract

Determining which preschool-aged children with recurrent or persistent wheeze are likely to develop persistent asthma is difficult. This situation is compounded by the relatively poor response to anti-asthma treatment reported from most clinical trials in this age group. Recent publications have demonstrated that bronchoscopic assessment, including bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy, can be undertaken safely in young children. We argue that such assessment could provide valuable information about the pathogenesis of asthma in early life and potentially allow the identification of which individual wheezy children are likely to progress to persistent asthma. Based on data in the literature, we content that children who are at high risk of developing persistent asthma based on risk factors identified from longitudinal epidemiological studies (e.g. a family history of atopy and asthma; early allergic sensitization; clinical food allergy; eczema associated with atopy; and lower respiratory illnesses associated with wheeze in the first years of life) and who continue to wheeze beyond their third birthday would benefit from bronchoscopic evaluation. The presence of eosinophilic inflammation in BAL and/or biopsy and reticular basement membrane thickening may indicate a high likelihood of persistent asthma. However, the predictions need to be tested by collecting the appropriate data.

Introducción

El asma en los niños es heterogénea, con una variedad de fenotipos reconocidos clínicamente o a partir de investigaciones epidemiológicas.¹⁻³ También existe un consenso creciente de que es importante la identificación temprana de aquellos niños que están destinados a padecer asma persistente,⁴ dado que son los que más podrían beneficiarse de las opciones terapéuticas actuales o de los nuevos enfoques para la prevención del asma persistente.

Recientemente se ha cuestionado¹ la utilidad del método para describir los fenotipos sibilantes en niños pequeños propuesto por Martínez y col.² Además, estudios controlados aleatorizados muestran la respuesta relativamente mala al

Resumen

Resulta difícil determinar cuáles niños en edad preescolar con sibilancias recurrentes o persistentes podrían presentar asma persistente. Esta situación se ve agravada debido a la relativamente mala respuesta al tratamiento en la mayoría de los estudios clínicos realizados en este grupo etario. Publicaciones recientes demostraron que la evaluación broncoscópica que incluye el lavado broncoalveolar y la biopsia broncoscópica puede ser llevada adelante sin inconvenientes en niños pequeños. Consideramos que esa evaluación podría brindar información valiosa sobre la patogénesis del asma a edad temprana y permitir potencialmente la identificación de cuáles niños con sibilancias son los que tienen mayores posibilidades de progresar hacia asma persistente. Mediante el análisis de la literatura publicada, argumentamos que los niños que tienen un alto riesgo de presentar asma persistente, de acuerdo con los factores de riesgo identificados a partir de estudios epidemiológicos horizontales (es decir familias con historia de atopia y asma, sensibilización alérgica temprana, alergia clínica a los alimentos, eczema asociado a atopia, enfermedades del tracto respiratorio inferior asociadas a sibilancias en los primeros años de vida) y que continúan con sibilancias después de los 3 años, se podrían beneficiar con la evaluación broncoscópica. La presencia de inflamación eosinofílica en el lavado broncoalveolar o la biopsia y el engrosamiento de la membrana basal reticular puede indicar una alta probabilidad de asma persistente. Sin embargo, estas predicciones necesitan ser evaluadas mediante la recolección de información apropiada.

manejo actual del asma en niños en edad preescolar con episodios recurrentes de sibilancias.⁵⁻¹⁰ En general, estas investigaciones muestran que se puede lograr algún alivio sintomático con corticosteroides o antagonistas de los receptores del leucotrieno, pero esos tratamientos no previenen las exacerbaciones agudas ni reducen el riesgo de asma persistente en niños pequeños. Una parte del problema podría residir en que se incluyen en esos ensayos niños que no evolucionarán a asma persistente. La descripción clásica, producto de los estudios longitudinales de cohortes con sibilancias transitorias, sibilancias asociadas a virosis y asma atópico,^{2,11} no resulta particularmente útil al clínico cuando tiene que decidir el modo de tratar a un niño en edad preescolar con sibilancias. El Grupo de Trabajo formado por la *European Respiratory Society* recomendó los términos

Participó en la investigación: Peter David Sly, Royal Children's Hospital.

«sibilancia episódica (viral)» para describir los niños con sibilancias intermitentes asociadas a infecciones virales y que no las presentan entre esos episodios y «sibilancias de origen múltiple» para los niños con sibilancias que presentan tanto exacerbaciones como episodios entre ellas.¹ El Grupo de Trabajo reconoció que los pacientes individuales podrían no ajustarse claramente a alguno de los fenotipos y que éstos pueden cambiar con el transcurso del tiempo.¹ Sin embargo, sugirió que el fenotipo clínico puede ser un determinante de importancia a la respuesta al tratamiento, y recomienda que los niños con sibilancias episódicas (virales) sean tratados con montelukast.¹

A pesar de la falta de pruebas en los estudios clínicos aleatorizados u observacionales que muestren que el tratamiento temprano del asma evita la evolución a asma persistente,^{7,9} un objetivo es la identificación temprana de aquellos con alto riesgo de asma persistente.⁴ Diferentes grupos intentaron desarrollar índices que identificaran a los niños en riesgo;¹²⁻¹⁴ sin embargo, parece que en general tienen mayor valor para identificar niños que no están en riesgo de tener asma persistente. En numerosos estudios se ha informado sobre el papel que ejerce la sensibilización alérgica a una edad temprana para incrementar el riesgo de asma persistente, especialmente en combinación con enfermedades de las vías respiratorias bajas asociadas con sibilancias en el primer año de vida.⁴ Parece que el momento y la gravedad de la sensibilización alérgica son importantes,⁴ dado que el mayor riesgo se observa cuando la sensibilización está presente a los 2 años.¹⁵ Se ha informado que la sensibilización a los alimentos o la alergia clínica a los alimentos predice el asma persistente especialmente en niños de alto riesgo.^{16,17} Sin embargo, a pesar de las claras evidencias obtenidas a partir de los estudios longitudinales de cohortes sobre el papel de la atopia en predecir el riesgo de asma persistente sobre bases poblacionales, este conocimiento no permite determinar el riesgo de asma persistente en un niño en particular. Esto, asociado a la incertidumbre sobre la efectividad del inicio temprano de la terapia antiasmática para proveer algo más que alivio sintomático, argumenta en favor de un enfoque diferente para tomar decisiones sobre qué niños con sibilancias se deberían tratar y cómo tratarlos.

Evaluación broncoscópica en lactantes y niños pequeños

Saito y col.¹⁸ informaron recientemente los resultados de la evaluación objetiva en niños con sibilancias que no respondieron al tratamiento convencional y sugirieron que se utilizara de manera más amplia su evaluación broncoscópica. Ese informe continuó a las publicaciones iniciales de Schellhase y col.¹⁹ y de Stevenson y col.²⁰ También se ha publicado una serie de investigaciones que informaban sobre la utilidad de la broncoscopia, el lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia bronquial a edad temprana para evaluar sibilancias.²¹⁻²³ En general, estos estudios han sido realizados en lactantes y niños pequeños con síntomas graves que no respondieron al tratamiento convencional y fueron realizados, al menos en parte, para buscar diagnósticos alternativos. Lo que muestran estos estudios es que la broncoscopia, el LBA y la biopsia bronquial son posibles y seguros en niños pequeños.

La seguridad de los procedimientos invasivos debe ser claramente establecida antes de que se recomienden de manera rutinaria en la práctica clínica. Al comentar el estudio realizado por Saito y col.¹⁸ revisamos la seguridad de la

broncoscopia y del LBA, y concluimos que ambos procedimientos eran seguros y bien tolerados, especialmente cuando eran realizados bajo anestesia general.²⁴ Es común observar fiebre transitoria cuando se incluye el LBA en la práctica broncoscópica. La fiebre es más frecuente en niños más pequeños (≤ 2 años) y en presencia de hallazgos broncoscópicos anormales, pero no parece estar asociada con bacteriemia o con la presencia de bacterias o de inflamación evidente en el LBA.²⁴ Recientemente, Fonseca y col.²⁵ confirmaron que la fiebre es más frecuente cuando se realiza el LBA en niños de hasta 2 años; sin embargo, encontraron una asociación entre fiebre y la presencia de infección pulmonar. Como la fiebre es común después de la broncoscopia, los padres necesitan ser informados sobre esta eventualidad y se les debe brindar un plan para su manejo. Varios grupos, incluido el nuestro, introdujeron la evaluación mediante broncoscopia de niños con fibrosis quística.²⁶⁻²⁸ En el *Princess Margaret Hospital for Children*, de Perth, Australia, y en el *Royal Children's Hospital*, de Melbourne, Australia, un programa de seguimiento temprano de la fibrosis quística pediátrica, que incluye la evaluación broncoscópica poco después del diagnóstico (promedio de edad: 3 meses) y anual hasta los 6 años, fue bien aceptado por la población hospitalaria y más del 95% de las familias elegibles participan.²⁸ ¿Sería factible un enfoque similar en niños con asma persistente o recurrente?

Patogénesis del asma en niños pequeños

El tratamiento actual del asma se basa en la premisa de que la inflamación crónica de las vías aéreas subyace en el asma persistente. Mientras que existe evidencia directa que apoya eso en los adultos, hay poca información disponible sobre niños pequeños y la que existe no siempre presenta los mismos patrones inflamatorios.²⁹ La investigación de Saito y col.¹⁸ no incluyó biopsias bronquiales e informó de manera predominante inflamación neutrofílica en el LBA. La información sobre niños pequeños con sibilancias recurrentes graves muestra una variedad de patrones inflamatorios. Saglani y col.²² informaron los resultados de la evaluación broncoscópica en 47 niños con edades entre 5 y 58 meses a los que se les realizó biopsia bronquial. Encontraron que la mayoría de (37/47) presentaban hallazgos broncoscópicos anormales, con anomalías estructurales (13/37), secreción mucosa excesiva (20/37) o inflamación macroscópica (10/37). Lograron biopsias endobronquiales de buena calidad en el 78% (36/46) y encontraron que el 44% presentaba eosinofilia tisular, y el 28%, un engrosamiento de la membrana basal reticular.²² El reflujo gastroesofágico fue evidente en dos tercios de los niños, de los que 11/19 presentaban histología compatible con asma. Las causas estructurales de las sibilancias, tales como broncomalasia y compresión traqueal externa, fueron encontradas con más frecuencia en niños menores de 18 meses, y estos diagnósticos permitieron interrumpir la terapia con corticosteroides por vía inhalatoria. Saglani y col.²² informaron que 19 de los 47 niños estudiados presentaban inflamación de las vías aéreas similar a la descrita en el asma en adultos o en niños mayores, es decir eosinofilia en la biopsia bronquial o en el LBA o engrosamiento de la membrana basal reticular o ambos. Hubo una correlación entre eosinofilia tisular y niveles de IgE sérica total y un número mayor de pacientes atópicos presentaban inflamación eosinofílica en la biopsia en comparación con los pacientes no atópicos.²² Esta información muestra que se

deben considerar diagnósticos alternativos en niños pequeños con sibilancias recurrentes graves, incluso en aquellos que no deberían ser tratados con medicación antiastmática. Sin embargo, también muestra que los patrones inflamatorios asociados al asma del adulto se pueden presentar en los niños pequeños.

Mientras que el uso de la evaluación mediante broncoscopia en niños con sibilancias recurrentes graves, evidentemente es útil en particular para el diagnóstico diferencial, ¿existiría un papel más amplio para la evaluación broncoscópica en niños con sibilancias? Dada la incertidumbre sobre cuáles niños podrían progresar y la respuesta relativamente mala al tratamiento antiastmático en niños pequeños, ¿la evaluación broncoscópica tendría un papel en la determinación de cuáles niños con sibilancias deberían ser considerados asmáticos? Existe información disponible que muestra la heterogeneidad de los perfiles celulares observados en el LBA y en la biopsia bronquial de los niños con asma compleja,³⁰ lo que sugiere diferentes inmunofenotipos. Por otra parte, Stevenson y col.²⁰ informaron que niños con una historia consistente de asma atópico presentaban con más frecuencia eosinófilos y mastocitos en la LBA que lo niños con una historia de sibilancias asociadas a infecciones virales. Dado que no se realizaron biopsias en ese estudio²⁰ no hay información disponible sobre engrosamiento de la membrana basal.

No obstante, hay poca información sobre cuándo se iniciaron en la niñez los cambios inflamatorios asociados con asma en adultos. Saglani y col.,²² a partir de LBA y biopsias bronquiales, separadas en tres grupos etarios, < 18 meses, 18-36 meses y > 36 meses, informaron que los engrosamientos de la membrana basal respiratoria no se producían en los niños más pequeños (0/14), eran infrecuentes entre los 18 y 36 meses, (1/10) y se encontraban confinados en los niños mayores (9/11). La distribución etaria de eosinofilia tisular era muy similar a la edad de distribución de atopía definida como ≥ 1 alérgeno específico positivo en RAST.²² Esta información sugiere que no debería realizarse evaluación broncoscópica de niños menores de 3 años con sibilancias, con el fin de evaluar los cambios inflamatorios «tipo asma».

Nosotros sostenemos que la evaluación broncoscópica en niños pequeños con sibilancias tiene un papel en la determinación de cuáles de ellos tienen posibilidades de presentar asma persistente y cuáles requerirán tratamiento

con corticosteroides por vía inhalatoria. Sin embargo, no debería realizarse la evaluación broncoscópica aisladamente. De acuerdo con estudios longitudinales, los predictores más importantes son: una historia familiar de atopía y asma, sensibilización alérgica en los primeros 2-3 años de vida; alergia alimentaria con manifestaciones clínicas, especialmente al huevo; eczema asociado a atopía, y enfermedades de las vías respiratorias inferiores asociadas con sibilancias en los primeros años de vida.⁴ Mientras que estos factores aumentan el riesgo de asma persistente, no todos los niños con estas características evolucionarán a asma persistente. Sería interesante comprobar si la evaluación broncoscópica de niños de alto riesgo, definidos mediante estos criterios, mejora la habilidad de predecir cuáles niños están destinados a presentar asma persistente. Alentamos a los clínicos que trabajan activamente en la investigación del asma a que asuman este desafío y a que provean la información necesaria para determinar si la evaluación broncoscópica, que incluya LBA y biopsia bronquial, brinda datos suficientes para determinar la posibilidad de que un individuo evolucione a asma persistente. De ser así, podríamos estar en posición de determinar si puede evitarse con el inicio temprano de corticosteroides inhalables o con nuevas estrategias terapéuticas.

Una estrategia razonable sería evaluar mediante broncoscopia que incluyera el LBA, como también la biopsia bronquial en niños con fuertes predictores epidemiológicos que continúan con sibilancias luego de los 3 años de edad. Esos niños con inflamación eosinofílica en el LBA o en la biopsia y con muestras de engrosamiento de la membrana basal reticular deberían considerarse como enfermos con asma y ser tratados con corticosteroides por vía inhalatoria. Sin embargo, aquellos que no tengan esas características podrían no tener asma y no requerir tratamiento, salvo la terapia sintomática durante los episodios agudos. Desafortunadamente, hasta que se obtenga información tal como la que presentamos, no podremos determinar si tiene algún valor clínico la broncoscopia como evaluación rutinaria en niños con sibilancias de alto riesgo.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 1/2/2009 - Aprobación: 19/5/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

1. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 32(4):1096-110, 2008.
2. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 332(3):133-8, 1995.
3. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354(9178):541-5, 1999.
4. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 372(9643):1100-6, 2008.
5. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 354(19):1998-2005, 2006.
6. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):315-22, 2005.

7. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 354(19):1985-97, 2006.
8. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 108(3):E48, 2001.
9. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 368(9537):754-62, 2006.
10. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 175(4):323-9, 2007.
11. Sly P, Holt P, Stein R, Martinez F. Asthma: disease mechanisms and cell biology. In: Taussig LM LL, LeSouef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD., editor. *Pediatric Respiratory Medicine*. (2nd Edition) ed: Mosby Elsevier pp. 791-804, 2008.
12. Castro Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 162(4 Pt 1):1403-6, 2000.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Comparación Neuroanatómica entre Adolescentes Bipolares con Trastornos por Consumo de Marihuana o sin Ellos

Jarvis K, DelBello M, Adler C y colaboradores

University of Cincinnati, Cincinnati, EE.UU.

[Neuroanatomic Comparison of Bipolar Adolescents With and Without Cannabis Use Disorders]

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
18(6):557-563, Dic 2008

Los pacientes adolescentes con trastorno bipolar en comorbilidad con abuso de marihuana presentan más alteraciones neuroanatómicas que los adolescentes bipolares que no sufren un trastorno por dicho abuso.

El índice de comorbilidad entre el trastorno bipolar y los trastornos relacionados con el consumo de sustancias durante la adolescencia alcanza el 40% y afecta la evolución y la adhesión al tratamiento. En la mayoría de los casos, los adolescentes comienzan a consumir sustancias una vez diagnosticado el trastorno bipolar. Esto permite la aplicación de estrategias de prevención del consumo de sustancias en la población de pacientes bipolares adolescentes. Aún se desconocen las causas que subyacen a la comorbilidad elevada entre el consumo de sustancias y el trastorno bipolar. No obstante, se sugirió que los pacientes bipolares presentan una vulnerabilidad a la aparición de trastornos por consumo de sustancias relacionada con un deterioro neurológico específico.

En adolescentes bipolares se demostró la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en la corteza prefrontal y en regiones temporales y subcorticales asociadas con el procesamiento emocional y motivacional. Dichas alteraciones se relacionaron con la aparición de trastornos por consumo de sustancias. En consecuencia, es posible que existan afecciones neurofisiológicas que favorezcan la aparición del trastorno bipolar y de trastornos por consumo de sustancias.

Se sugirió que los trastornos relacionados con el consumo de marihuana no se asocian con modificaciones neuroestructurales. Sin embargo, la relación temporal entre la exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y el consumo de sustancias observado en los pacientes evaluados no permitió obtener conclusiones definitivas.

El presente estudio fue llevado a cabo con el objetivo de comparar las características neuroanatómicas de los adolescentes con trastorno bipolar en comorbilidad con trastorno por consumo de marihuana frente a los adolescentes bipolares sin dicha comorbilidad.

Pacientes y métodos

Participaron 14 adolescentes de 12 a 18 años con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I hospitalizados en el servicio de psiquiatría del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*. El diagnóstico del trastorno bipolar fue confirmado mediante la *Washington University Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (WASHUK-SADS). Para evaluar el consumo de sustancias se aplicó el módulo de trastornos correspondiente de la *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* (SCID). Asimismo, se utilizó el *Addictions Severity Index* (ASI) y la escala *Substance Abuse Course-Modified Life II*. El diagnóstico de trastorno por consumo de marihuana se efectuó mediante evaluaciones bimestrales efectuadas durante el período de 2 años posterior a la exploración mediante RMN. Ninguno de los participantes había recibido psicotrópicos durante las 72 horas previas al estudio por RMN.

Resultados

Se detectaron 7 casos de trastorno por consumo de marihuana en 5 mujeres y 2 varones de 15 ± 2 años. La mayoría de estos pacientes no tenía antecedentes de trastorno por consumo de marihuana antes de la exploración mediante RMN. No obstante, un paciente informó antecedentes de dicho trastorno de más de un año de evolución anterior a la RMN. Otro sujeto refirió antecedente de dependencia de heroína de 4 meses de duración que finalizó 3 meses antes de la exploración. Por último, un individuo presentó dependencia de alcohol y abuso de marihuana luego de un año de la exploración mediante RMN. En 3 de los pacientes el trastorno por consumo de marihuana había precedido al diagnóstico de trastorno bipolar. Se detectaron 3 casos de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Por último, 4 participantes refirieron antecedente de tratamiento con psicofármacos. Entre los 7 pacientes sin trastornos por consumo de sustancias se detectaron 2 casos de comorbilidad con TDAH y 4 casos de tratamiento con psicofármacos.

Se observó una asociación entre el trastorno por consumo de marihuana y la disminución del volumen de la sustancia gris de la circunvolución fusiforme izquierda. Asimismo, los pacientes con trastorno por consumo de marihuana presentaron un aumento del volumen de la sustancia gris del núcleo caudado derecho y de la circunvolución precentral en comparación con lo observado en ausencia de consumo de marihuana. Finalmente, el consumo de marihuana se asoció con un aumento de la densidad de la sustancia gris de la circunvolución occipital medial derecha, de la circunvolución fusiforme derecha y del vermis cerebeloso.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio la presencia de trastorno por consumo de marihuana se relacionó con características neuroanatómicas diferentes en

comparación con la ausencia de dicho trastorno en caso de bipolaridad. Dichas características se detectaron en las cortezas frontal y temporal y en áreas subcorticales asociadas con la regulación emocional y motivacional como el núcleo caudado. Según lo informado en trabajos anteriores, los trastornos por abuso de sustancias se relacionan con la afectación funcional y estructural de la corteza frontal. A su vez, dicha corteza se encuentra conectada con la corteza temporal y con estructuras subcorticales como el núcleo caudado cuyo tamaño aumenta en presencia de bipolaridad y consumo de marihuana.

Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado en estudios anteriores donde se informó una relación entre la disfunción subcortical y la afectación de mecanismos de recompensa en presencia de abuso de sustancias. Por ejemplo, se comunicó una asociación entre el aumento de la actividad del núcleo caudado y el deseo de consumo de alcohol. Asimismo, se informó que la circunvolución fusiforme se encuentra implicada en el deseo de consumo de drogas. En coincidencia, en el presente estudio se halló una afectación de dicha estructura entre los adolescentes bipolares que presentaron un trastorno por consumo de marihuana. También se sugirió la afectación de estructuras mediales temporales en caso de abuso de sustancias en pacientes adolescentes. Además, en adolescentes consumidores de tabaco y marihuana se informó una disminución de la activación del hipocampo derecho durante la realización de una tarea de memoria auditiva.

En este trabajo se halló una asociación entre el consumo de marihuana y la afectación de la densidad y el volumen de la sustancia gris de regiones límbicas anteriores afectadas en pacientes bipolares no consumidores de sustancias. Dado que dichas regiones están involucradas en la regulación del estado de ánimo, es posible que la aparición de un trastorno por consumo de marihuana se relacione con un aumento de la afectación de regiones cerebrales involucradas en la aparición de bipolaridad. Los resultados obtenidos pueden contribuir a la comprensión de la frecuencia elevada de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el abuso de sustancias.

Entre las limitaciones de esta investigación se mencionan las dificultades inherentes a la diferenciación entre los cambios neuroanatómicos precedentes al consumo de sustancias y aquellos trastornos provocados por dicho consumo.

Los autores destacan que los adolescentes evaluados refirieron un nivel bajo de consumo de marihuana antes de la exploración mediante RMN. No obstante, la vulnerabilidad ante los efectos neuroanatómicos de la marihuana podría haber sido elevada debido a la corta edad de los participantes. Otra limitación se relaciona con la inclusión de pacientes fumadores ya que en estudios anteriores se informó que la nicotina provoca una disminución del volumen de la sustancia gris de algunas regiones cerebrales. Por último, la cantidad limitada de participantes pudo haber afectado la detección de diferencias entre ambos grupos. Resulta importante identificar a los individuos bipolares que presentan un riesgo elevado de padecer un trastorno por consumo de sustancias. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre las características neuroanatómicas de los pacientes bipolares que presentan comorbilidad con abuso de sustancias.

Conclusión

Los pacientes adolescentes con trastorno bipolar en comorbilidad con abuso de marihuana presentan más alteraciones neuroanatómicas que los adolescentes

bipolares que no sufren un trastorno por abuso de dicha sustancia. Tales alteraciones afectan las cortezas temporal y frontal y las regiones subcorticales que intervienen en el procesamiento emocional y motivacional.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104379

2 - Vulnerabilidad del Intestino a la Perforación en los Niños de muy Bajo Peso al Nacer

Gordon P

Ochsner Health System, Nueva Orleans, EE.UU.

[Understanding Intestinal Vulnerability to Perforation in the Extremely Low Birth Weight Infant]

Pediatric Research 65(2):138-144, Feb 2009

La perforación intestinal espontánea es una entidad diferente de la enterocolitis necrotizante, no ocurre por isquemia mesentérica y se caracteriza por la hiperplasia de la mucosa y las perforaciones focales en la capa muscular externa.

La perforación intestinal espontánea (PIE) ocurre con frecuencia en aquellos niños cuyo peso de nacimiento es extremadamente bajo y debe ser diferenciada de la enterocolitis necrotizante (EN).

El autor analizó los factores asociados con la PIE en los niños de muy bajo peso al nacer y describe aquellas conductas que los neonatólogos deberían evitar para prevenir esta entidad.

Diferencias entre la PIE y la EN

Los niños que presentan PIE son, en general, más pequeños y de menor edad que aquellos con EN con perforación, tienen una menor posibilidad de poder ser alimentados y es más probable que reciban tratamientos tempranos con corticoides.

Las características histopatológicas de la PIE son la hiperplasia de la mucosa y la presencia de perforaciones focales asociadas con áreas aisladas de necrosis en la capa muscular externa fundamentalmente del íleon.

Además, la PIE no presenta signos de inflamación ni de isquemia (la cual es una característica típica de la EN) y en la mayoría de los casos no se observa neumatosis intestinal en las radiografías (ni antes ni después de la perforación).

Factores de riesgo

Si bien la PIE se observa más comúnmente entre los días 4 y 14 de vida y en los niños de muy bajo peso al nacer, también puede ocurrir en los primeros días de vida y en estos casos no se conocen los factores asociados con la perforación.

Los microorganismos más frecuentemente asociados con la PIE son *Candida* y *Staphylococcus epidermidis*. Los gérmenes asociados con la PIE se aíslan en general en los cultivos del líquido del lavado peritoneal realizado durante la cirugía, aunque los resultados de un estudio demostraron que se aislaron fundamentalmente en los hemocultivos; los autores de esta última investigación comunicaron una incidencia de funisitis del 40% y un aislamiento de *Candida* en el 12.5% de las placentas de las madres de niños con PIE.

Drogas asociadas con la PIE

La administración temprana de dexametasona se realizaba con el propósito de prevenir la enfermedad pulmonar

crónica, pero ya no se efectúa dado que aumenta el riesgo de presentar una PIE y puede alterar el desarrollo neurológico de los niños.

El uso de hidrocortisona es aún un tema muy discutido; este glucocorticoide se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, la cual, de acuerdo con algunos autores, se asocia con una mayor incidencia de enfermedad pulmonar crónica en los niños de muy bajo peso al nacer.

La administración temprana de indometacina se realiza para prevenir la hemorragia intraventricular y es todavía una práctica común. Uno de los grupos de trabajo que investigó esta modalidad observó una asociación significativa entre esta droga y la PIE, que no se registró cuando el fármaco se administraba después del cuarto día de vida. Además, se ha sugerido que la indometacina puede causar una PIE sólo si se asocia con un nivel elevado de corticoides endógenos (en una situación de estrés) o exógenos.

Corticoides

Los factores de crecimiento 1 y 2 similares a la insulina (IGF-1 e IGF-2) son considerablemente afectados por la dexametasona. La concentración del IGF-1 es importante en el tejido mesenquimatoso dentro del íleon neonatal, pero cuando se administran corticoides, se observa tanto una disminución como una redistribución de este factor hacia la lámina propia y los espacios basocelulares intraepiteliales. Se piensa que esta redistribución ocurre mediante las proteínas de unión a los IGF 2, 3, 4 y 5, cuyos fragmentos se acumulan como resultado del tratamiento con corticoides.

Por otra parte, los corticoides producen la elongación de las vellosidades intestinales e inducen la hiperplasia de la mucosa mediante un mecanismo que involucra la secreción de catepsina, la separación del IGF de las proteínas unión y la unión de dicho factor a su receptor.

La concentración del IGF-2 es abundante en las células de las criptas del íleon neonatal y estimula la mitosis de las células progenitoras. Se postula que los corticoides aumentan los niveles del IGF-2 con la consecuente estimulación de la mitosis de las células de las criptas y la hiperplasia de la mucosa.

Por otra parte, se observó una disminución marcada del factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa) en la capa muscular externa del íleon luego del tratamiento con dexametasona, mientras que otros factores de crecimiento epidérmico no se modifican significativamente. Dado que el TGF-alfa es un factor antiapoptótico, se cree que su disminución permitiría la necrosis focal de las células musculares lisas.

Corticoides combinados con indometacina

El agregado de indometacina no afecta los trofismos inducidos por los corticoides relacionados con el IGF o con los factores de crecimiento epidérmico. Por otra parte, en modelos con animales se observó que el tratamiento con indometacina durante 48 horas causa una disminución de la sintetasa del óxido nítrico del endotelio en el íleon de los ratones neonatos. La combinación de dexametasona con indometacina produce una depleción casi global de esta sintetasa en el íleon con la consecuente posible disminución de la transcripción del TGF-alfa.

Es importante mencionar que la depleción del óxido nítrico ocasiona trastornos en la motilidad del tubo digestivo tales como la contracción pilórica y la disminución de la peristalsis en el intestino delgado distal.

Ibuprofeno

Aún no se ha determinado si el conducto arterioso persistente contribuye a la PIE o si esta entidad es un factor de riesgo para presentar un conducto persistente. Cuando se analizaron los resultados de los distintos tratamientos realizados a los niños con conducto persistente (administración temprana de indometacina, ligadura temprana o ningún tratamiento), se observó que en aquellos con conducto persistente y PIE existía una asociación entre esta última y el uso de indometacina, pero no entre la PIE y la ligadura o la falta de tratamiento del conducto.

En algunos centros se utiliza el ibuprofeno para tratar el conducto persistente dado que afecta el flujo sanguíneo mesentérico en menor magnitud comparado con la indometacina, pero aún no hay datos que permitan asegurar que presente ventajas con respecto a la PIE comparado con la indometacina.

Conclusiones

El autor concluyen que, de acuerdo con los datos disponibles, la PIE no ocurre por isquemia mesentérica sino por los trofismos celulares, los defectos de la nitrosilación y los trastornos de la motilidad intestinal. La posibilidad de una causa infecciosa de PIE tal como la funisitis por *Candida* merece ser investigada minuciosamente.

Finalmente, los corticoides y los antiinflamatorios no esteroides administrados durante los primeros días de vida parecen actuar sinérgicamente y producir un aumento del riesgo de PIE; por lo tanto, debe evitarse la combinación de estas drogas en aquellos niños con peso muy bajo al nacer.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104539

3 - Tratamiento con Budesonida Intranasal para los Niños con Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño Leve

Kheirandish-Gozal L, Gozal D

University of Louisville, Louisville, EE.UU.

[*Intranasal Budesonide Treatment for Children with Mild Obstructive Sleep Apnea Syndrome*]

Pediatrics 122(1):149-155, Jul 2008

La budesonida intranasal alivió la gravedad de los trastornos respiratorios, disminuyó el tejido adenoideo y mejoró algunos parámetros de la arquitectura del sueño en niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por períodos prolongados de aumento de la resistencia en la vía aérea y obstrucción intermitente parcial o completa de ésta durante el sueño, que puede acompañarse por episodios de ronquidos, desaturaciones de la oxihemoglobina, hipercapnia y despertares repetitivos. Este trastorno es frecuente en la población pediátrica y se estima que se produce en el 2% al 3% de los niños, con un pico entre los 2 y 8 años.

El SAOS en la edad pediátrica puede asociarse con diversas morbilidades tales como alteraciones conductuales y neurocognitivas, enuresis, hipertensión pulmonar y sistémica, disfunción endotelial y alteraciones en el crecimiento, con un impacto en la calidad de vida y los costos relacionados con la salud. En los niños el principal factor fisiopatológico es la

hipertrofia adenoidea y amigdalina. Los autores consideran como candidatos a la adenoamigdalectomía a los pacientes con un índice apnea/hipopnea (IAH) en el sueño nocturno superior a 5 eventos por hora de tiempo de sueño total (TST), aunque existen discrepancias a nivel mundial en cuanto a la indicación quirúrgica con un rango de IAH que varía entre > 2 y > 5 eventos por hora de TST.

Todavía hay posiciones encontradas acerca de cuál es el mejor tratamiento en los niños con SAOS leve. Diversos grupos de investigadores utilizaron los corticoides intranasales con buenos resultados para disminuir el tamaño del tejido linfóide de la vía aérea superior antes de la cirugía en los casos más graves de SAOS pediátrico. Sin embargo, según los autores la mayoría de los estudios realizados no fueron aleatorizados y no evaluaron su utilidad en los casos más leves como alternativa a la resolución quirúrgica. La hipótesis de este ensayo es que la administración de budesonida intranasal por 6 semanas en un diseño de tipo cruzado, a doble ciego y aleatorizado puede tener resultados beneficiosos en el SAOS leve y que el efecto puede sostenerse por al menos 6 a 8 semanas luego de la interrupción del tratamiento. Para formular esta hipótesis se basaron en un experimento previo que realizaron, en el cual observaron que los tejidos linfoides de la vía aérea superior expresan en abundancia el receptor glucocorticoide alfa y, por ende, hay probabilidad de una respuesta favorable a la terapia tópica con corticoides.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 6 y 12 años, ronquidos habituales y estudio polisomnográfico (PSG) inicial nocturno con SAOS leve. Se permitió el uso de antihistamínicos o descongestivos nasales no esteroides o inmunoterapia en los casos que estaban bajo tratamiento a largo plazo. Los antecedentes de rinitis alérgica no fueron un criterio de exclusión. El estudio se llevó a cabo entre abril del 2004 y mayo del 2006.

Al inicio, se contó con los datos de la PSG basal (PSG-1) y se realizó una radiografía lateral de cuello (Rx 1). Los participantes se dividieron al azar para recibir budesonida intranasal (32 μ g en cada fosa nasal) o placebo con solución salina intranasal una vez por día, antes de acostarse, durante 6 semanas. Luego de las 6 semanas de tratamiento se realizó una segunda PSG (PSG-2) y se repitió la radiografía lateral de cuello (Rx 2). Después de un período de reposo farmacológico de 2 semanas de duración, se procedió al cruzamiento de los grupos. Nuevamente, luego de finalizar las 6 semanas de terapia, se repitió la PSG (PSG 3) y la radiografía (Rx 3).

La PSG se realizó en un ambiente tranquilo, oscuro, con una temperatura ambiente de 24°C durante 12 horas; no se utilizaron drogas para inducir el sueño. Los estudios se evaluaron primero por un técnico certificado y luego se revisaron por dos pediatras con experiencia en PSG que desconocían la asignación a los grupos terapéuticos. Se registraron los episodios de apnea central, obstructiva y mixtas. Las apneas obstructivas se definieron como la ausencia de flujo aéreo con movimientos de la pared torácica y abdominal continuos, con una duración de al menos 2 respiraciones.

Las hipopneas fueron definidas como una disminución del flujo oronasal de un 50% o más, con una reducción en la saturación de oxígeno de un 4% o más o un despertar nocturno. El IAH obstructivo (IAHO) se definió como el número de apneas e hipopneas por hora de TST. Los despertares se expresaron como el número total de despertares por hora de sueño.

Los criterios diagnósticos de SAOS comprendieron un índice de apnea obstructiva > 1 por hora de TST y un IAHO > 2 por

hora de TST, con un nadir de saturación de oxígeno $< 92\%$. Los criterios específicos de SAOS leve fueron un IAH > 2 por hora de TST, pero de 7 o menos por hora de TST o un IAH de 2 o menos por hora de TST, pero con un índice de despertares respiratorios (IDR) de 2 o más por hora de TST, con un nadir de saturación de oxígeno $> 85\%$. En las radiografías laterales de cuello se determinó el pasaje aéreo y la relación adenoidea/nasofaríngea según el método de Fujioka por un investigador que desconocía la asignación terapéutica y los hallazgos de la PSG.

Los resultados se presentaron como media \pm error estándar de la media. Los criterios principales de valoración fueron el IAH y el IDR. Se utilizaron las pruebas de la *t* o el análisis de varianza de 2 vías para medidas repetidas, seguido por las pruebas *post hoc* de Neuman-Keuls. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Participaron del estudio 62 niños, de los cuales 43 completaron todo el protocolo y 19 sólo la primera parte (14 en el grupo placebo y 5 en el de budesonida). El riesgo relativo para el abandono del ensayo fue de 2.80 para los pacientes que comenzaron en el grupo placebo en comparación con aquellos que lo hicieron en el grupo de budesonida (intervalo de confianza del 95% 1.15-6.83, $p < 0.02$). Las razones para el abandono del estudio fueron: la renuencia de los niños hacia el uso del atomizador nasal ($n = 7$), la satisfacción con los resultados ($n = 6$, 5 del grupo de budesonida), la decisión de los padres de recurrir a la adenoamigdalectomía ($n = 6$).

Las características demográficas y polisomnográficas iniciales fueron similares en los 43 pacientes que completaron el estudio y los 19 que sólo culminaron la primera fase. Veintitrés participantes recibían terapia concomitante con antihistamínicos o inmunoterapia para los síntomas alérgicos. El tratamiento con budesonida intranasal durante 6 semanas en 48 niños (30 en la primera fase y 18 en la segunda fase) con SAOS leve se asoció con mejoría significativa en diversos parámetros polisomnográficos, principalmente el IAHO, el IDR y el nadir de la saturación de oxígeno, junto con algunas mediciones relacionadas con la macroarquitectura del sueño, como la latencia del sueño y el porcentaje de TST consumido en el sueño de ondas lentas o en el de movimientos oculares rápidos.

Se observó una reducción marcada en el tamaño adenoideo y una disminución en la relación adenoidea/nasofaríngea (de 0.71 ± 0.02 antes del tratamiento a 0.57 ± 0.02 luego de 6 semanas de budesonida intranasal, $p < 0.0001$). El 54.1% ($n = 26$) de los participantes normalizaron el IAHO según los criterios actualmente aceptados (IAOH < 1 por hora de TST); a diferencia de los 32 niños del grupo placebo que no presentaron cambios en la mayoría de los parámetros, excepto un leve empeoramiento del IAHO ($p < 0.04$). No se constataron diferencias en la respuesta al tratamiento entre los pacientes con obesidad o sin ella, con antecedentes de síntomas alérgicos o sin ellos y en cuanto a la edad.

Se registraron un total de 5 efectos adversos tales como migraña ($n = 2$), diarrea ($n = 2$) y vómitos y diarrea ($n = 1$); 3 de los cuales se produjeron en el grupo de budesonida y 2 en el grupo control.

Todos los eventos adversos fueron leves, no fueron causa de abandono del estudio y no se consideraron como relacionados con el SAOS o el tratamiento. En los 25 niños asignados inicialmente al grupo de budesonida, su interrupción durante la segunda fase del protocolo (2 semanas de reposo farmacológico y 6 semanas en el grupo placebo) no se acompañó de un efecto rebote en la gravedad

del SAOS. Durante este período no se observaron cambios significativos en las características polisomnográficas, el grado de alteraciones respiratorias o el tamaño adenoideo.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que la budesonida intranasal administrada durante 6 semanas en los niños con SAOS, alivió significativamente la gravedad de los trastornos respiratorios, redujo el tamaño del tejido adenoideo y mejoró significativamente algunos de los parámetros de la arquitectura del sueño.

La interrupción del tratamiento durante un período de 8 semanas no se asoció con un empeoramiento de los parámetros respiratorios o del sueño.

Los resultados obtenidos avalan el uso de los corticoides nasales como primera opción terapéutica en los pacientes pediátricos con SAOS. Sin embargo, dados los pocos datos disponibles, no se ha establecido la dosis y duración óptimas de la terapia, si hay grupos que puedan obtener mayores beneficios (menor edad, no obesos), si la adición de otros agentes antiinflamatorios como los antagonistas de los receptores de leucotrienos produce efectos sinérgicos o si en los pacientes con SAOS grave el tratamiento con corticoides tópicos previo a la cirugía mejora los resultados quirúrgicos. Los autores consideran como un hallazgo sorprendente el hecho de que no se observaron diferencias en los niños con síntomas nasales alérgicos o sin ellos, dado que se esperaba un resultado más beneficioso en los primeros.

En conclusión, el tratamiento durante 6 semanas con budesonida intranasal redujo significativamente la gravedad del SAOS leve y el tamaño del tejido adenoideo y este efecto persistió 8 semanas después de la interrupción de la terapia. Los autores recomiendan el uso de corticoides tópicos como terapia inicial de primera línea en los niños con SAOS leve.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103990

4 - Panorama sobre la Disfagia Pediátrica

Prasse J, Kikano G

New York University, Nueva York; University Hospital of Cleveland, Cleveland, EE.UU.

[An Overview of Pediatric Dysphagia]

Clinical Pediatrics 48(3):247-251, Abr 2009

Los lactantes y niños pueden presentar trastornos deglutorios y su detección temprana, así como la identificación de los factores de riesgo o su etiología, es importante para minimizar las complicaciones.

La deglución se produce principalmente en tres etapas: oral, faríngea y esofágica, y cualquier alteración en una o en todas conduce a los trastornos deglutorios. La disfagia puede presentarse tanto en los adultos como en los niños. En estos últimos puede deberse a alteraciones conductuales, del desarrollo o neurológicas, trastornos respiratorios, reflujo gastroesofágico o anomalías craneofaciales como fisura del

paladar o labio leporino. Se encontró una correlación significativa entre la disfagia y la neumonía aspirativa tanto en los niños como en los adultos, asociada con una elevada mortalidad. En esta reseña se analizan la etiología, los signos y síntomas, la evaluación y el tratamiento de la disfagia en los niños.

Etiología

Las causas más frecuentes de disfagia en pediatría son las lesiones cerebrales traumáticas, los trastornos neurológicos, la parálisis cerebral, la prematuridad, la traqueotomía o asistencia ventilatoria mecánica, las anomalías craneofaciales (labio leporino, fisura palatina, síndrome de Pierre Robin entre otros), el reflujo gastroesofágico y la falta de medro que puede conducir a o ser consecuencia de los trastornos de la conducta alimentaria o deglutorios. Los factores asociados con el desarrollo como una maduración apropiada, el desarrollo sensorial y la coordinación motora fina son cruciales para una deglución óptima.

Signos y síntomas

Los síntomas frecuentes oscilan desde vómitos en chorro, tos y ahogos hasta una aspiración con síntomas leves o ausentes. Como signos significativos se destacan el poco interés por la comida, la hiperextensión del cuello durante la alimentación, el tiempo excesivo para alimentarse, el escurrimiento de líquidos o alimentos de la boca, la emesis, la tos y los ahogos durante la alimentación, el estridor, la propulsión de la lengua durante la deglución, el reflujo gastroesofágico y la regurgitación nasal, y la detención del crecimiento.

Las infecciones pulmonares crónicas y la enfermedad pulmonar pueden hacer presumir aspiración durante la alimentación o por el material refluído. En los pacientes con alteraciones en la fuerza muscular, la fatiga durante la alimentación puede aumentar el riesgo de aspiración. Si bien la tos es un mecanismo protector que trata de evitar la aspiración, muchos lactantes no tosen y la única indicación de la existencia del problema puede ser la frecuencia de infecciones pulmonares.

Evaluación

Es fundamental la realización de una historia clínica completa que tome en cuenta las pautas de desarrollo y la historia alimentaria (duración de la alimentación; estrés o temor provocado por la alimentación; alteraciones respiratorias durante la ingesta como taquipnea, jadeo, congestión nasal o voz sofocada, con ruido de saliva después de tragar; detención del crecimiento). El examen físico debe evaluar el estado nutricional, el crecimiento e identificar anomalías estructurales, especialmente en el área de la cabeza y cuello.

Es ideal observar al niño durante la alimentación. Las evaluaciones objetivas de la deglución comprenden un estudio videofluoroscópico que permite determinar la aspiración de sólidos y es crucial en la detección de la aspiración asintomática y la fibrobroncoscopia. En los casos de presunción diagnóstica de disfagia esofágica puede ser útil el esofagograma con bario para evaluar la motilidad esofágica y excluir reflujo gastroesofágico. También puede realizarse manometría o videomanometría para determinar la fuerza de la contracción faríngea y la relajación del esfínter esofágico superior durante la deglución.

Opciones terapéuticas

En los adultos con disfagia las terapias de la deglución se basan en ejercicios deglutorios con el objeto de aumentar la fuerza de la base de la lengua, incrementar la elevación laríngea y utilizar técnicas compensatorias como girar la cabeza para aumentar la seguridad de la ingesta. La terapia

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

deglutoria para los lactantes y niños comprende la modificación de la textura de los alimentos o el reposicionamiento a fin de incrementar la seguridad durante la alimentación.

Se describen los cambios corporales y en la posición de la cabeza que permiten una mejor protección de la vía aérea; el cambio en la temperatura, volumen y consistencia de los alimentos y los líquidos; la estimulación oral para incrementar la fuerza motora y la coordinación oral; alimentar lentamente y el uso de equipos adaptativos como el tamaño de las cucharas y el tamaño y la forma de las tetinas. El ajuste del tamaño y flujo de las tetinas permite aumentar la tolerancia a los líquidos.

También, se incluyen ejercicios para fortalecer los músculos de la cara, lengua, labios y paladar. En los niños con traqueostomías pueden utilizarse válvulas o cubiertas sobre éstas para incrementar la presión y permitir una función orofaríngea más normal.

En los casos de disfagia grave o en los pacientes con trastornos madurativos graves o parálisis cerebral, se recomiendan modos alternativos de alimentación e hidratación en forma temporal o permanente. En los niños con alteraciones congénitas o físicas o estructurales que impiden una función deglutoria normal, puede ser necesaria la cirugía o la terapia farmacológica. Para el tratamiento de los niños con disfagia se requiere un equipo multidisciplinario que incluya nutricionistas, psicólogos conductistas, especialistas en habla y lenguaje y terapeutas ocupacionales.

Conclusión

Los lactantes y niños pueden presentar trastornos deglutorios y su detección temprana, así como la identificación de los factores de riesgo o su etiología es importante para minimizar las complicaciones. La falta de identificación y tratamiento puede llevar a alteraciones en el crecimiento, neumonías aspirativas, reflujo gastroesofágico y la incapacidad para mantener una nutrición e hidratación adecuadas. En pediatría es crucial asegurar una maduración y crecimiento óptimos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104542

5 - Modelo de la Diseminación de *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina Adquirido en la Comunidad dentro de los Hospitales

D'Agata E, Webb G, Ruan S

Harvard Medical School, Boston; Vanderbilt University, Nashville; University of Miami, Coral Gables, EE.UU.

[Modeling the Invasion of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* into Hospitals

Clinical Infectious Diseases 48(3):274-284, Feb 2009

Las cepas de Staphylococcus aureus resistente a meticilina adquirido en la comunidad rápidamente reemplazarán a las de origen intrahospitalario en los nosocomios.

Las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) producen una morbilidad y mortalidad sustancial y tradicionalmente se relacionan con las infecciones intrahospitalarias, en especial en pacientes ancianos y debilitados. En 1998, surgió una nueva cepa de

SAMR originada en la comunidad, que produce infecciones en las personas jóvenes y sanas. De ahí en más, las cepas de SAMR adquiridas en la comunidad (SAMR-CO) se diseminaron rápidamente en todo el mundo. Algunas de estas cepas son causa de infecciones graves como infecciones cutáneas necrotizantes, tromboflebitis séptica, bacteriemia y endocarditis infecciosa. Informes previos indicaron que el SAMR-CO está reemplazando a las cepas de SAMR de origen intrahospitalario (SAMR-IH) tradicionales, con consecuencias potencialmente catastróficas, dado el riesgo de infecciones graves.

Los autores elaboraron un modelo matemático determinista para caracterizar a los factores que contribuyen a la diseminación de las cepas de SAMR-CO en los hospitales y el reemplazo de las de SAMR-IH y para cuantificar la eficacia de las intervenciones orientadas a limitar dicha diseminación en los centros de salud. Asimismo, este modelo permite cuantificar las consecuencias de la expansión del reservorio de las cepas de SAMR-CO en la comunidad y la documentación de infecciones más graves producidas por esta cepa en el ámbito hospitalario.

Métodos

El modelo matemático determinista describe la dinámica de la transmisión de SAMR-CO en un hospital de alta complejidad de 400 camas con aproximadamente 25 000 internaciones por año. Los pacientes internados se clasificaron como susceptibles, colonizados con SAMR-CO o SAMR-IH o infectados con SAMR-CO o SAMR-IH. Las estrategias de control para evitar la diseminación del SAMR comprenden: mejorar la higiene de manos, las precauciones de contacto en los individuos infectados y colonizados, la pesquisa de la colonización por SAMR y la descolonización de los sujetos colonizados.

Los parámetros iniciales se obtuvieron de la base de datos computarizada del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, que brinda información sobre los pacientes y las infecciones. Los valores se extrapolaron a los estudios multicéntricos o de vigilancia de la cepa USA300 y otras cepas. La duración de la estadía hospitalaria en los pacientes colonizados con SAMR-CO se consideró igual a la de los pacientes susceptibles, ya que son predominantemente individuos sanos y la colonización no afecta la duración de la internación. En cambio, los pacientes colonizados con SAMR-IH pertenecen a un grupo con múltiples comorbilidades y una estadía hospitalaria más prolongada. Las diferencias en la biología del SAMR-CO en comparación con el SAMR-IH se incorporaron en el parámetro de transmisión.

Los estudios *in vitro* demostraron velocidades de crecimiento de SAMR-CO aproximadamente 1.33 veces más rápidas que las de SAMR-IH. También, se realizó un modelo de simulación para determinar la dinámica de la transmisión del SAMR-CO si no hubiera diferencias en la velocidad de crecimiento entre SAMR-CO y SAMR-IH, con la presunción de un riesgo igual de transmisión.

Resultados

Las simulaciones del modelo inicial demostraron que las cepas de SAMR-CO se volvieron endémicas en los hospitales a lo largo del tiempo. Inicialmente, la prevalencia endémica de SAMR-IH fue más alta que la prevalencia de SAMR-CO, reflejo de la mayor tasa de internación y la duración de la estadía hospitalaria más prolongada de los pacientes con SAMR-IH comparado con aquellos con SAMR-CO. Sin embargo, a medida que aumentó el ingreso al hospital de pacientes colonizados o infectados con SAMR-CO se produjo una inversión del predominio y las cepas de SAMR-CO sobrepasaron la prevalencia endémica de SAMR-IH. La prevalencia de SAMR-CO continuará en ascenso dada la dinámica de retroalimentación entre la comunidad y el

hospital, con un incremento en el ingreso de pacientes portadores de SAMR-CO y un descenso subsiguiente en la prevalencia de SAMR-IH en el hospital.

Cuando se realizó la simulación asumiendo un riesgo igual de transmisión entre las cepas de SAMR-CO y SAMR-IH, la prevalencia de SAMR-CO también mostró un incremento con el tiempo y sobrepasó a la de SAMR-IH y esto requirió que un mayor número de pacientes portadores de SAMR-CO ingresasen al hospital. Los sujetos portadores de SAMR actúan como reservorios y constituyen una fuente constante de transmisión. La prolongación de la estadía hospitalaria incrementará la exposición a SAMR-CO en los individuos susceptibles con el consiguiente aumento en su prevalencia. Este aumento es más marcado si la duración de la estadía hospitalaria entre los individuos colonizados se incrementa, como reflejo de un mayor reservorio de personas colonizadas en comparación con infectadas. El incremento del ingreso de pacientes colonizados con SAMR-CO en el hospital junto con el aumento de la duración de la estadía hospitalaria de los sujetos colonizados o infectados con la cepa, lleva a un mayor número de pacientes colonizados a lo largo del tiempo.

Las simulaciones numéricas demostraron que la exclusión competitiva de SAMR-IH se produce cuando la duración de la estadía hospitalaria de los pacientes colonizados o infectados con SAMR-CO se incrementa. El ingreso de individuos colonizados o infectados garantiza que la epidemia nunca sea eliminada.

Se evaluaron los efectos de 3 estrategias de control estándar: 1) la adhesión a la higiene de manos, 2) la pesquisa de colonización por SAMR y 3) la descolonización de los individuos colonizados. La pesquisa permite la identificación de los individuos colonizados, asintomáticos, no reconocidos previamente, que luego se colocan bajo precauciones de contacto. La pesquisa reduce el riesgo de transmisión de los individuos colonizados al riesgo de transmisión de los infectados, que ya están bajo precauciones de contacto. La eficacia de la descolonización con los agentes tópicos se estableció en el 66%. Este parámetro varía desde el 100% (estrategias de descolonización más eficientes) al 0% (reflejo de la aparición de agentes resistentes a los antimicrobianos). También se simuló, los efectos de estas intervenciones y la combinación de ellas, a medida que la tasa de ingreso de pacientes con SAMR-CO aumenta. Las simulaciones demostraron que las 3 intervenciones son eficaces para disminuir la diseminación de SAMR-CO. La magnitud de este efecto, difiere sustancialmente, según el nivel de cumplimiento con cada estrategia. La descolonización de los pacientes con SAMR-CO es la estrategia más eficaz. La mayor eficacia de la descolonización en comparación con la higiene de manos o la pesquisa, refleja el efecto de primer orden de la descolonización, que eliminaría directamente el reservorio de SAMR. Las otras 2 estrategias, higiene de manos y pesquisa, tienen un efecto de segundo orden dado que disminuyen la transmisión de SAMR, pero no eliminan la fuente. Además, se simuló el impacto de la menor eficacia de la descolonización con la aparición de resistencia a los agentes antimicrobianos utilizados para tal fin. El cumplimiento con la higiene de manos tiene los mayores beneficios, ya que la disminución de la adhesión a esta práctica resulta en un incremento marcado en el porcentaje de pacientes colonizados con SAMR-CO; mientras que la mejoría en el cumplimiento disminuye sustancialmente el porcentaje de sujetos colonizados. Una vez que la adhesión a

la higiene de manos sobrepasa el 80%, se convierte en una estrategia más eficaz que la pesquisa. Se evaluó la eficacia de estas intervenciones a medida que aumenta el ingreso hospitalario de las cepas de SAMR-CO. Las simulaciones mostraron que la relación entre la eficacia de las 3 intervenciones permaneció similar, independientemente de la tasa de ingreso de pacientes colonizados con SAMR-CO. La magnitud del efecto, aumentó para todas las intervenciones, a medida que más individuos con esta cepa fueron internados. Por último, se evaluó la combinación de 2 intervenciones y su impacto en la diseminación de SAMR-CO. Cuando la adhesión a la higiene de manos fue máxima, los beneficios adicionales de la pesquisa o la descolonización fueron pequeños. Al respecto, las intervenciones de pesquisa tuvieron un beneficio mínimo o ninguno si la adhesión a la higiene de manos fue > 90%. Por el contrario, con un bajo cumplimiento con la higiene de manos, las estrategias de pesquisa redujeron la diseminación global de SAMR-CO sustancialmente. La combinación de las estrategias de pesquisa y descolonización, con una adhesión a la higiene de manos inicial del 60%, produjo pocos beneficios adicionales, aun cuando la eficacia de estas intervenciones se maximizó.

Discusión y conclusión

El rápido surgimiento y diseminación de SAMR-CO en la comunidad se ha convertido en un problema de salud pública. Destacan los autores, que su modelo matemático sugiere que SAMR-CO se convertirá en la cepa dominante de SAMR en los hospitales, con la exclusión competitiva de las cepas de SAMR-IH. Diversos hospitales documentaron el predominio de las cepas de SAMR-CO sobre las de SAMR-IH como causa de infecciones intrahospitalarias, lo cual brinda una validación para el modelo presentado. Las simulaciones demostraron que la diseminación del reservorio de SAMR-CO en la comunidad producirá un mayor ingreso de las cepas en los hospitales, con un rápido incremento en la prevalencia hospitalaria endémica de SAMR-CO. El modelo indica que aun incrementos mínimos en el número de pacientes internados con SAMR-CO contribuirán sustancialmente a la diseminación intrahospitalaria de SAMR-CO. El segundo factor que contribuye sustancialmente con el reemplazo de las cepas de SAMR-IH por SAMR-CO es la expansión del reservorio intrahospitalario de este último.

Los estudios de vigilancia epidemiológica documentaron que las cepas de SAMR-CO cada vez más están implicadas en las infecciones intrahospitalarias graves tales como bacteriemia e infecciones en el sitio de la herida quirúrgica. La morbilidad y mortalidad asociadas con estas infecciones nosocomiales indica que el reservorio de sujetos portadores de SAMR-CO en el hospital está en aumento, debido al incremento en el número de pacientes infectados con dichas cepas y la duración de la estadía hospitalaria. Otro modelo matemático que describió la dinámica de la población de bacterias resistentes a los antibióticos en la comunidad, hospitales y residencias, también demostró el papel importante del reservorio en la comunidad y la duración de la estadía hospitalaria como causa de la diseminación de patógenos resistentes. El reemplazo de las cepas de SAMR-IH por las de SAMR-CO, evidenciado en este modelo, es avalado por las características de estas últimas que indican una ventaja competitiva por sobre las de SAMR-IH. La portación de menos cantidad de genes de resistencia o de menor tamaño en las cepas de SAMR-CO les confiere una ventaja competitiva sobre las cepas de SAMR-IH. La velocidad de crecimiento más rápida de las cepas de SAMR-CO les brinda otra ventaja sobre las de SAMR-IH ya que compite y aumenta la probabilidad de colonización. Este modelo también demostró que en el caso de asumirse un riesgo de



Información adicional en www.siic.salud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

transmisión igual, al considerar una velocidad de crecimiento entre ambas cepas similar, la prevalencia de SAMR-CO se incrementará con el tiempo y sobrepasará la de SAMR-IH.

Con respecto a las estrategias de control, la descolonización fue la más eficaz ya que permite eliminar el reservorio de SAMR-CO; mientras que las otras dos sólo disminuyen la transmisión cruzada.

Sin embargo, la mejoría en el cumplimiento de la higiene de manos fue muy eficaz y produjo los mayores beneficios, con una disminución rápida de la prevalencia endémica, a medida que la adhesión aumenta, y un rápido incremento a medida que disminuye. La eficacia de la estrategia de pesquisa fue dependiente del nivel de adhesión a la higiene de manos. Es más, cuando el cumplimiento de esta última fue máximo, la pesquisa no aportó beneficios adicionales en la disminución de la prevalencia endémica de SAMR-CO.

En conclusión, el modelo matemático elaborado indica que las cepas de SAMR-CO rápidamente reemplazarán a las cepas de SAMR-IH en los hospitales. La expansión del reservorio en la comunidad de las cepas de SAMR-CO, junto con una mayor velocidad de crecimiento y una adaptación biológica de la cepa potencialmente superior, avalan las conclusiones de este modelo. Las consecuencias de la exclusión competitiva de las cepas de SAMR-IH por SAMR-CO es motivo de preocupación debido a que las infecciones graves provocadas por las últimas se producirán dentro de los hospitales, con una población más debilitada y de mayor edad. Las estrategias de control son posibles, pero se necesita su cumplimiento, especialmente la higiene de manos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104548

6 - Pecho Excavado: Fisiopatología y Características Clínicas

Koumbourlis A

Albert Einstein College of Medicine, Great Neck, EE.UU.

[*Pectus Excavatum: Pathophysiology and Clinical Characteristics*]

Paediatric Respiratory Reviews 10(1):3-6, Mar 2009

En la mayoría de los enfermos el pecho excavado es idiopático. Si bien los pacientes suelen ser asintomáticos, una minoría puede tener trastornos cardiopulmonares, fundamentalmente intolerancia al ejercicio.

La malformación congénita más frecuente de la pared abdominal es el pecho excavado (PE). Por lo habitual es asintomático; en algunos casos puede asociarse con trastornos respiratorios. Ocasionalmente puede requerir la reparación quirúrgica; sin embargo, todavía no existe consenso en relación con esta indicación. Es por ello que la intervención tiene, por lo general, un objetivo cosmético, añade el autor.

Epidemiología

La prevalencia estimada del PE es de alrededor de 1 por cada 300 nacidos vivos. Es aproximadamente 5 veces más frecuente en los varones. En el 15% al 40% de los niños hay un familiar cercano con la misma deformidad, un fenómeno que sugiere que la anomalía es hereditaria. Sin embargo, todavía no se conoce el modo de transmisión ni el gen

involucrado. El PE es más común en los sujetos caucásicos en comparación con otros grupos étnicos.

Patogenia

La mayoría de los casos se consideran idiopáticos; la anomalía sería consecuencia de trastornos en el crecimiento de los cartílagos costocentrales. Debido a la frecuente asociación entre el PE y el síndrome de Marfan es probable que ciertos defectos en la formación del colágeno participen en la aparición del PE. Asimismo, añade el experto, el PE puede ser consecuencia de la hipoplasia o de la agenesia pulmonar. El PE adquirido se observa en enfermos con obstrucción grave de la vía aérea superior o inferior.

Fisiopatología

La caja torácica brinda protección a los órganos de la cavidad torácica. La expansión del tórax por acción de los músculos respiratorios genera la presión pleural negativa. Es por ello que cualquier deformidad de la pared torácica puede comprometer sustancialmente la respiración y el funcionamiento de los órganos intratorácicos.

Efectos sobre el crecimiento del pulmón y sobre la función de la vía aérea

Diversos estudios refirieron una disminución de los volúmenes pulmonares en los pacientes con PE (defecto restrictivo). Dicha restricción obedecería a la forma irregular de la caja torácica que complica la maduración pulmonar normal. Sin embargo, los estudios más recientes demostraron que a pesar de ser algo inferiores, los volúmenes pulmonares habitualmente están en el espectro de la normalidad. Una investigación reveló que el 54% de los enfermos con PE presentaba volúmenes pulmonares normales y función de la vía aérea también normal mientras que el 41% tenía un patrón obstructivo y el 5%, un patrón restrictivo. La prevalencia de los trastornos obstructivos y restrictivos aumenta con la edad.

El incremento del volumen residual (VR) y del cociente entre éste y la capacidad pulmonar total (CPT) sugiere la presencia de atrapamiento aéreo, una alteración que se observó en los enfermos con PE y obstrucción y en los pacientes con PE y un patrón restrictivo. Debido a que el incremento del VR se acompaña inevitablemente de una reducción de la capacidad vital, es posible que el descenso de la capacidad vital forzada (CVF), en los pacientes con PE, sea atribuible al atrapamiento aéreo y no a un compromiso de la maduración pulmonar.

Efectos sobre la función cardiovascular

La depresión del esternón, típica en los sujetos con PE, se asocia con una disminución de las dimensiones anteroposteriores de la caja torácica, un trastorno que impide la expansión cardíaca normal. En consecuencia, el aumento del volumen minuto en situaciones específicas (por ejemplo, durante el ejercicio) puede estar comprometido. La función cardiovascular puede afectarse aun más por el desplazamiento del corazón y por la rotación de los grandes vasos.

Efectos sobre la columna

La depresión del esternón en los pacientes con PE limita el movimiento de las costillas, especialmente de las inferiores. Por su parte, debido a la depresión asimétrica del esternón, las costillas pueden ejercer presión sobre las vértebras. En consecuencia, puede ocurrir desplazamiento de los cuerpos vertebrales y escoliosis.

Efectos sobre los músculos respiratorios

El PE no afecta directamente los músculos respiratorios, la anomalía de la caja torácica puede comprometer la funcionalidad mecánica; de hecho, en los enfermos con PE hay una disminución significativa de la presión máxima inspiratoria y espiratoria. El trastorno funcional de los

músculos respiratorios podría explicar la elevada prevalencia de un cociente alto entre el VR y la CPT en estos pacientes. Es probable que la disminución de los volúmenes pulmonares que se constató en diversos estudios esté más relacionada con los trastornos mecánicos de la pared torácica que con una anomalía del crecimiento pulmonar.

Manifestaciones clínicas

El PE se caracteriza por una prominencia en la parte inferior del esternón que ocasiona una apariencia asimétrica del tórax. Si bien por lo general está presente en el momento del nacimiento, puede pasar desapercibido hasta que ocurre el crecimiento somático rápido, por ejemplo, durante la pubertad. Aunque la deformidad habitualmente se estabiliza durante la edad adulta, puede agravarse en los sujetos que presentan otras complicaciones. Los pacientes con PE tienden a ser altos y delgados. El tórax es estrecho y asimétrico por el desplazamiento del esternón, usualmente hacia la derecha. En posición de pie, los brazos cuelgan al frente y no hacia los costados de la caja torácica. La escoliosis es frecuente y el abdomen suele ser prominente. Durante la inspiración, la deformidad torácica se torna más visible.

El PE idiopático rara vez se asocia con síntomas específicos; sin embargo, puede ocasionar trastornos psicológicos. Muchos niños evitan participar en actividades físicas; el problema es más importante aun en la adolescencia, época en la cual la imagen corporal preocupa considerablemente. Además, en esta fase del crecimiento rápido, la deformidad anatómica se hace más notoria. Aunque los niños y los adolescentes afectados no suelen presentar síntomas durante el reposo, pueden tener problemas durante el ejercicio, por ejemplo, fatiga fácil, disnea, sibilancias y ocasionalmente dolor torácico. La taquicardia y las palpitaciones también son frecuentes.

La intolerancia al ejercicio es el trastorno más frecuente en los pacientes con PE; la causa, sin embargo, es controvertida. Por lo general, obedece a la incapacidad de incrementar el volumen corriente o el volumen minuto, en relación con el aumento de las demandas metabólicas. Los volúmenes pulmonares son normales en la mayoría de los pacientes, de modo que la incapacidad para el ejercicio no obedecería a «pulmones pequeños». Por el contrario, el corazón está sujeto a presión por el esternón, un fenómeno que puede complicar la expansión cardíaca normal, sobre todo durante la actividad física. La disminución de la fuerza de los músculos respiratorios también podría participar en las dificultades físicas durante el ejercicio.

Diagnóstico

El PE se diagnostica simplemente por la apariencia de la caja torácica. Sin embargo, el examen físico no permite establecer la gravedad del trastorno ni la presencia de otras anomalías asociadas. Por lo tanto, y especialmente en los enfermos en quienes se considera la reparación quirúrgica, los estudios adicionales son necesarios.

Evaluación pulmonar

Incluye la medición de los volúmenes pulmonares mediante pletismografía para conocer si hay pérdida de volumen o atrapamiento aéreo. La espirometría es útil para conocer la función de la vía aérea. La medición debe realizarse antes y después de la inhalación de un broncodilatador porque en estos pacientes es frecuente la obstrucción de la vía aérea inferior y la hiperreactividad bronquial. La fuerza de los músculos respiratorios se conoce mediante la valoración de las presiones máximas inspiratoria y espiratoria que pueden

estar sustancialmente descendidas a pesar de la presencia de volúmenes pulmonares normales o de la función normal de la vía aérea.

Aunque la radiografía del tórax en proyección lateral es muy útil para confirmar la deformidad, no brinda información adicional. En cambio, la tomografía computarizada permite conocer la gravedad de la anomalía mediante la valoración del índice Haller (cociente entre el diámetro transversal del tórax y el diámetro anteroposterior en su punto más angosto). El valor normal es de 2.5; los pacientes con PE tienen un cociente aumentado. Un valor de 4 o más sugiere la necesidad de intervención. En cambio, el índice Haller no es útil para conocer el compromiso funcional de los enfermos. La tomografía es útil para conocer con precisión los trastornos anatómicos antes de la cirugía. De hecho, el conocimiento exacto de la ubicación de los órganos intratorácicos tiene consecuencias directas sobre el tipo de reparación quirúrgica.

Evaluación cardiovascular

Los enfermos con PE deben ser sometidos rutinariamente a un electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma, esencialmente para poder descartar otras anomalías. Aunque el ECG habitualmente es normal, suele mostrar un eje desviado hacia la derecha y depresión del segmento ST. El ecocardiograma es útil para conocer si hay prolapso de la válvula mitral (debido a la asociación frecuente entre el PE y el síndrome de Marfan). Asimismo, puede revelar compresión del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar principal y reducción del volumen minuto y del gasto cardíaco. Rara vez los enfermos deben ser sometidos a cateterización cardíaca o a angiografía.

Prueba de ejercicio cardiopulmonar

La prueba progresiva de ejercicio cardiopulmonar tal vez sea el estudio de mayor utilidad en los enfermos con PE, porque proporciona una valoración cuantitativa de las limitaciones cardiopulmonares y porque permite conocer si dichas limitaciones obedecen a una disfunción pulmonar o cardiovascular.

Tratamiento

Existen varias técnicas para la reparación quirúrgica del PE, todas ellas asociadas con buenos resultados. No obstante, la mayoría de los profesionales considera que la cirugía no es necesaria debido a que las limitaciones funcionales suelen ser leves y porque la reparación quirúrgica no necesariamente mejora el estado funcional de los enfermos. Tampoco se sabe si las anomalías empeoran en los pacientes que no son operados.

Por el contrario, los profesionales que están a favor de la intervención sostienen que no sólo deben considerarse los trastornos fisiológicos sino también los psicológicos. En este contexto, la cirugía puede ser «reconstructiva» y devolverle al enfermo la imagen corporal normal. La calidad de vida mejora considerablemente cuando este objetivo se logra. Desde el punto de vista estrictamente clínico, la principal indicación para la cirugía es la prevención del deterioro a largo plazo; a corto plazo puede asociarse con mejoría de la capacidad para el ejercicio.

La edad óptima para la intervención se modificó considerablemente en los últimos años; actualmente se considera que el mejor momento es cuando el paciente tiene entre 7 y 10 años, cuando los cartílagos son más fuertes. Sin embargo, algunos profesionales consideran que el mejor momento para operar es después de la pubertad, ya que en esta etapa del crecimiento la anomalía suele agravarse considerablemente. Cuando la intervención se retrasa hasta este momento, los resultados pueden ser definitivos.



Información adicional en www.siiisalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Efectos posquirúrgicos de la reparación

Todavía no se conocen con exactitud, principalmente porque aún no hay consenso en relación con el momento óptimo para la intervención. Aun así, casi todos los profesionales coinciden en que, cualquiera sea la técnica reparadora que se aplique, los resultados son exitosos. Todos los procedimientos son seguros y se asocian con una baja morbilidad.

Asimismo, se sabe poco acerca de cuándo realizarla y respecto de la mejoría de la función pulmonar o cardiovascular que se logra con la operación. Los estudios al respecto han evaluado pacientes de diferentes edades, sometidos a distintas técnicas quirúrgicas y con controles a distintos intervalos luego de la intervención. Sin embargo, añade el autor, la información disponible parece indicar que el efecto global sobre la función cardiopulmonar es moderado y tal vez insignificante. No obstante, tampoco se dispone de datos suficientes sobre la evolución del PE que no se opera.

Conclusión

El PE es una anomalía congénita frecuente que se asocia con consecuencias psicológicas importantes. El trastorno puede empeorar progresivamente con el tiempo y ocasionar síntomas.

Los enfermos asintomáticos o con pocos síntomas deben ser sometidos a estudios para conocer la función cardiopulmonar cada 1 a 2 años para detectar precozmente alguna alteración funcional. En la mayoría de los casos, la intervención debe posponerse hasta la pubertad o hasta después de este período, concluye el experto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104576

7 - Planes de Alimentación Enteral y Enterocolitis Necrotizante en los Recién Nacidos Pretérmino: Estudio de Casos y Controles Multicéntrico

Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W

Royal Jubilee Maternity Hospital, Belfast, Irlanda; National Perinatal Epidemiology Unit, Oxford, Reino Unido; Australian National University, Canberra; Griffith University, Brisbane, Australia

[Enteral Feeding Regimens and Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicentre Case-Control Study]

Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 94(2):120-123, Mar 2009

La duración de la alimentación trófica y la tasa de progresión de la alimentación enteral podrían ser los factores de riesgo de aparición de enterocolitis necrotizante en los recién nacidos pretérmino.

La mayoría de los recién nacidos (RN) pretérmino que padecen enterocolitis necrotizante (ECN) han recibido alimentación enteral. Los autores consideran que el momento en que se introduce la leche en la alimentación y la tasa de progresión de ésta podrían ser los factores de riesgo determinantes de la entidad. Sin embargo, reconocen que los trabajos prospectivos existentes hasta el momento han aportado pruebas insuficientes en relación con el efecto de los planes de alimentación enteral sobre el riesgo de aparición de ECN en los RN pretérmino. Según su opinión,

esto último podría deberse a que los centros en los que tales trabajos fueron efectuados utilizaron estrategias de alimentación uniformes con lo que el papel de los diferentes planes de alimentación enteral no pudo determinarse.

Este estudio con diseño de casos y controles fue llevado a cabo en 10 centros de neonatología independientes del norte de Gran Bretaña, con marcadas diferencias en las prácticas de alimentación en relación con el tipo de leche utilizada, el momento de introducción de la alimentación enteral y la tasa de progresión de la alimentación.

Métodos

Los casos seleccionados fueron RN pretérmino (con menos de 37 semanas de gestación) que presentaron ECN diagnosticada según los criterios de Bell, durante una laparotomía o en la autopsia.

Los criterios de estadificación de la ECN fueron los siguientes: estadio I: distensión abdominal o radiografía de abdomen con distensión gaseosa o aspecto espumoso de la luz intestinal (o ambos); presencia de sangre en las heces, hipotonía, apnea, o bradicardia (o una combinación de ellas); estadio II: tensión o rigidez abdominal, ausencia de los ruidos intestinales; presencia de tejido en las heces; radiografía del abdomen con gas en la pared del intestino o del árbol portal; sangrado con mínimos traumatismos, trombocitopenia y linfocitopenia, y estadio III: marcada distensión o rigidez abdominal, gas libre en el peritoneo; hemorragias espontáneas, coagulopatías, acidosis metabólica grave.

Para cada caso, se seleccionó un RN control sin ECN de otro de los centros participantes a fin de poder analizar la asociación entre las diferentes prácticas de alimentación y la aparición de ECN.

Los casos y los controles fueron apareados por la edad gestacional e incluidos en 3 grupos: < 28 semanas; entre 28 y 32 semanas, y > 32 semanas. Se compararon los factores de riesgo prenatales, perinatales y posnatales de los casos y controles.

Resultados

Fueron incluidos 53 casos (32 niños y 21 niñas). Trece RN cumplían los criterios de ECN estadio I y 40 de ECN estadios II/III; 18 casos fueron confirmados por laparotomía y 3 en la autopsia.

El diagnóstico fue efectuado a una edad posnatal promedio de 15 días (rango 2-71 días). Los controles apareados por grupo de edad gestacional fueron seleccionados a una edad posnatal promedio de 54 días (rango 12-144 días). No se hallaron diferencias significativas entre casos y controles en relación con la edad gestacional al nacer (27.9 semanas los casos vs. 28 semanas los controles) ni el peso al nacer (1 114 g vs. 1 179 g). Tampoco se encontraron diferencias significativas con respecto a la preeclampsia, diabetes o hábito de fumar materno, a la ausencia o reversión documentada de la velocidad de flujo diastólico (ARVDF) en la arteria umbilical, ni a la exposición a corticoides, tocolíticos o antibióticos en la semana previa al parto.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de ruptura prematura de membranas (más de 24 horas antes del parto) ni en la aparición de hipertermia en la madre durante el trabajo de parto.

Los grupos no difirieron en relación al puntaje de Apgar al minuto ni a los 5 minutos del nacimiento ni en el pH de la sangre arterial del cordón umbilical.

Tratamiento posnatal

No se verificaron diferencias en cuanto a las tasas de utilización de catéteres en la arteria umbilical, de asistencia ventilatoria mecánica, de reemplazo de surfactante o en el

uso de antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento para facilitar el cierre del ductus arterial permeable entre los casos y los controles.

Prácticas de alimentación

Todos los casos habían comenzado la alimentación con leche por vía enteral antes del diagnóstico. Una cantidad significativamente inferior de ellos habían recibido leche materna extraída manualmente (40/53 vs. 48/53; $p < 0.05$). Sólo 28 de los 40 casos con ECN estadio II/III habían recibido leche materna en comparación con 37 de los controles.

El día de inicio de la alimentación enteral no difirió entre los casos y los controles (2.9 vs. 2.8 días). En cambio, la duración promedio de la alimentación trófica (< 1 ml/kg/h) fue significativamente menor en los casos (3.3 días) que en los controles (6.2 días).

En 42 casos se llegó a administrar alimentación enteral exclusiva antes del diagnóstico de ECN. Estos niños recibieron ese tipo de alimentación más precozmente que los controles (9.9 días vs. 14.3 días después del nacimiento).

Efectos del tipo de leche

Los resultados anteriores no se modificaron al tomarse en cuenta el tipo de leche administrada (leche de fórmula vs. leche materna).

Efecto de la ARVDF en la arteria umbilical

En 7 casos y en 5 controles se constató dicho hallazgo antes del parto. No obstante, no se encontraron diferencias entre los participantes con ARVDF o sin ella en relación al inicio de la alimentación, la duración de la alimentación trófica o el tiempo en que se alcanzó la alimentación enteral exclusiva.

Discusión

Se ha postulado que los distintos planes de alimentación enteral condicionan las variaciones en la incidencia de ECN en los RN pretérmino en los diferentes centros. Los autores hacen notar que en este trabajo de casos y controles, la falta de uniformidad en las estrategias de alimentación utilizadas permitió analizar si ese factor estaba o no en relación con la aparición de la ECN. Otro mérito de este estudio, señalan, es el haber uniformado la edad gestacional a los fines de la comparación, dado que el corto tiempo de gestación es el factor de riesgo individual más importante para la aparición de dicha enfermedad.

Los investigadores hallaron, en concordancia con los metanálisis de ensayos aleatorizados, que la alimentación con leche materna se asoció con un menor riesgo de ECN. Esto avala, enfatizan, el estímulo que debe darse a las madres para que se extraigan leche manualmente para ser administrada a sus bebés prematuros.

Los autores no encontraron evidencias en favor de que el inicio de la alimentación enteral en los primeros días después del nacimiento estuviera asociado con el riesgo de ECN. Sin embargo, aclaran que la alimentación posterior de los RN difirió significativamente entre los casos y los controles: Los primeros recibieron un promedio de 3 días de alimentación trófica en comparación con los 6 días de los controles. Asimismo, la tasa de progresión de la alimentación fue más rápida en los casos, de modo que alcanzaron la alimentación enteral exclusiva alrededor de 5 días antes que los controles. Los investigadores advierten que estos hallazgos deberían ser interpretados con cautela dado que aun cuando no encontraron diferencias entre los dos grupos en referencia a factores de riesgo perinatales, podrían existir factores de confusión desconocidos.

Los expertos expresan, además, que el hallazgo de ARVDF no se asoció con un mayor riesgo de ECN en este estudio. Aseguran que, en este sentido, los resultados de estudios observacionales previos han sido discordantes.

Aunque los hallazgos de este y otros trabajos sugieren que una progresión más rápida de la alimentación enteral se asociaría con un mayor riesgo de ECN, los autores consideran que los datos actuales resultan insuficientes para dar una recomendación práctica. Por el momento, debe considerarse que en comparación con el ayuno enteral, la alimentación trófica permite alcanzar la alimentación enteral exclusiva más precozmente y reducir el número de días de internación sin incrementar el riesgo de ECN. Además, los RN que han recibido leche materna extraída manualmente por vía enteral estarán más proclives a continuar con la lactancia materna como alimento principal.

Por último, los expertos manifiestan la necesidad de encarar estudios multicéntricos con mayor número de pacientes, que comparen la alimentación trófica prolongada con su progresión rápida. Dichos estudios, deberían también tomar en cuenta resultados objetivos como la mortalidad o discapacidad neurológica.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/104550

Novedades seleccionadas

8 - Características de los Padres que Influyen sobre el Fenotipo Conductual Infantil

Staroselsky A, Fantus E, Nulman I y colaboradores

Pediatric Drugs 11(1):22-25, 2009

El alcoholismo materno durante el embarazo genera en el feto el denominado trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF). Este término abarca una serie de discapacidades de gravedad variable que van desde los problemas de salud mental, que se observan en el 87% a 90% de los individuos expuestos al alcohol durante la etapa fetal, hasta el síndrome de alcoholismo fetal (SAF). En la mayoría de los casos de TEAF se encuentran ausentes las patognomónicas anomalías faciales del SAF por lo que los trastornos psiquiátricos que se observan en los niños pueden confundirse con aquellos que se encuentran en hijos de padres con determinadas psicopatologías y sin antecedentes de alcoholismo materno, y que pueden predisponer genéticamente la conducta infantil. Esta similitud en la sintomatología dificulta y en ocasiones hace imposible el diagnóstico de TEAF si no hay una clara historia de alcoholismo materno durante el embarazo. Debido a esto resulta urgente desarrollar un fenotipo neuroconductual que pueda facilitar el diagnóstico.

En una investigación se utilizó la *Child Behavior List* (CBCL) con el objetivo de identificar si el fenotipo de la conducta infantil era predecible por la psicopatología de los padres o por el consumo materno de alcohol o ambos. Se compararon dos grupos de niños, uno con antecedentes de haber estado expuestos al alcohol durante la etapa fetal con otro grupo sin esos antecedentes.

Se realizaron cuatro análisis diferentes. El primero comparó niños expuestos al alcohol *in utero* con aquellos no expuestos. El segundo cotejó niños con padres con historia de enfermedad psiquiátrica con aquellos sin esos antecedentes. El tercer análisis incluyó a los niños con antecedentes de alcoholismo materno y antecedentes psiquiátricos de los padres con aquellos con antecedentes paternos similares pero sin exposición al alcohol *in utero*. El cuarto comparó a los hijos de padres con antecedentes psiquiátricos sin exposición al alcohol durante el embarazo, con niños sin antecedentes psiquiátricos ni exposición al alcohol *in utero*.

En el primer análisis los niños expuestos al alcohol *in utero* mostraron un puntaje en el ítem de competencia escolar de la CBCL significativamente menor que los no expuestos. Este resultado fue consecuencia de un mayor número de niños distribuidos en clases especiales y repetidores. Por otra parte presentaban una mayor conducta externalizada con mayores niveles de desobediencia y vandalismo. Para la permanencia en clase especiales y desobediencia escolar el sexo fue un factor de predicción significativo, mientras que para los repetidores escolares y el vandalismo lo fue la dependencia materna al alcohol.

Cuando se evaluaron los resultados del segundo análisis se encontró que los hijos de padres con historia de enfermedad psiquiátrica documentada presentaban niveles más altos de ansiedad/depresión, problemas sociales y de atención en comparación con aquellos sin esos antecedentes familiares. Cuando se incorporaron todas las variables el nivel de significación estadístico para los ítems de la subescala social no cambió. Solamente el antecedente de historia psiquiátrica de los padres fue el factor de predicción para todos los demás ítems. La edad y el sexo solo predijeron «dificultades en la concentración».

En el caso del análisis comparativo entre los niños con antecedentes de exposición al alcohol *in utero* e historia psiquiátrica de los padres con aquellos sin exposición pero con antecedentes psiquiátricos paternos, tal como era de esperar no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En el cuarto análisis que se realizó se encontró que los niños con antecedentes de historia psiquiátrica de los padres y exposición al alcohol en su etapa fetal tenían mayores perturbaciones de ansiedad/depresión y sociales que aquellos sin esas características. En consecuencia presentaban significativamente mayores problemas de internalización con elevación clínica en el área de ansiedad.

Los autores concluyen que el fenotipo conductual de los niños puede predecirse tanto a partir de la psicopatología paterna como de la exposición *in utero* al alcohol y que la CBCL resulta una herramienta útil para la detección sistemática de las conductas infantiles.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/103519

9 - Parasomnias en Pediatría

Stores G

Archives of Disease in Childhood 94(1):63-69, Ene 2009

Las parasomnias son conductas inusuales repetitivas o experiencias extrañas que se producen en relación con el sueño y ocurren principalmente en los niños. En la revisión del 2005 de la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-2) se describieron más de 30 parasomnias. En esta reseña se analizan las parasomnias más comunes, especialmente aquellas que pueden ser confundidas entre sí, las diferencias entre los niños y los adultos, y los aspectos diagnósticos y terapéuticos generales.

Los criterios diagnósticos utilizados en los adultos no pueden aplicarse automáticamente en todos los casos a las parasomnias de los niños, debido a que hay diferencias en las manifestaciones clínicas entre ambos grupos. En los niños hay dificultad para identificar las parasomnias que se basan en datos subjetivos debido a su capacidad limitada para describir estas experiencias. Las parasomnias en los niños son consideradas generalmente temporarias, benignas, un fenómeno del desarrollo que resuelve espontáneamente.

Muchas parasomnias primarias comienzan en la infancia y raramente se asocian con trastornos médicos o psiquiátricos a diferencia de lo que se observa en los adultos.

Es frecuente la confusión entre las diferentes parasomnias en los niños. El diagnóstico preciso es posible por medio de la descripción detallada de la secuencia de eventos subjetivos y objetivos desde el comienzo del episodio hasta su resolución; así como las circunstancias en las cuales se produce el episodio tales como la duración y el momento de aparición. Pueden ser muy útiles los registros audiovisuales. La polisomnografía se requiere en una minoría de los casos, cuando la evaluación clínica no es concluyente o cuando pueden coexistir más de un tipo de trastornos del sueño. Las parasomnias pueden tener implicancias psicológicas, especialmente si los niños son

atemorizados, avergonzados o preocupados por el trastorno o por las reacciones de otras personas frente a los episodios. El tratamiento específico sólo es necesario en pocos casos de parasomnia primaria, pero probablemente se requiera para la causa subyacente en las parasomnias secundarias. Cuando no se consideran las diversas manifestaciones clínicas de los trastornos del sueño en general y de las parasomnias en particular, estos trastornos pueden malinterpretarse como de origen médico o psicológico.

Las parasomnias pueden dividirse en aquellas que constituyen un fenómeno primario del sueño (parasomnias primarias) y las secundarias a un trastorno médico o psiquiátrico (parasomnias secundarias). Las parasomnias primarias se describen según la fase o el tipo de sueño en que aparecen comúnmente. El sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) profundo se observa principalmente en el primer tercio de la noche, mientras que el sueño con movimientos oculares rápidos (REM) predomina en el último tercio del sueño nocturno. Entre las parasomnias primarias que se producen generalmente poco después de irse a dormir se encuentran las alucinaciones hipnagógicas, la parálisis del sueño, el trastorno de movimientos rítmicos (golpeteo con la cabeza), el síndrome de piernas inquietas. Las que aparecen al comienzo de la noche (o más tarde) en el sueño NREM liviano son el bruxismo y los movimientos periódicos de los miembros. Aquellas que se presentan al comienzo de la noche en el sueño NREM profundo son los despertares confusionales, el sonambulismo y los terrores nocturnos, Las que se producen en etapas más tardías de la noche en el sueño REM son las pesadillas y el trastorno conductual idiopático del sueño REM. Aquellas que ocurren al despertar son las alucinaciones hipnopómpicas y la parálisis del sueño. Y las que se producen en varios momentos de la noche son el hablar durante el sueño y la enuresis nocturna. Las parasomnias secundarias de origen médico son: las epilepsias relacionadas con el sueño, los trastornos respiratorios (asma, apnea obstructiva del sueño), el reflujo gastroesofágico, la migraña, el síndrome de piernas inquietas sintomático y el trastorno de movimientos periódicos de los miembros y algunos casos del trastorno conductual del sueño REM. Las parasomnias secundarias de origen psiquiátrico son: el trastorno de estrés postraumático, las crisis de angustia nocturnas, los trastornos alimentarios relacionados con el sueño y las seudoparasomnias. En esta reseña se analizan los trastornos de los mecanismos de despertar, las pesadillas y las epilepsias nocturnas.

Los trastornos de los mecanismos del despertar (despertares confusionales, el sonambulismo y los terrores nocturnos) son muy frecuentes en los niños y una minoría de los casos persisten en la adultez o comienzan en la adolescencia. El despertar, en realidad es un despertar parcial, por lo general del sueño NREM profundo a una etapa de sueño más liviano, usualmente a comienzos de la noche (primer tercio). En este estado, el niño muestra una combinación de características sugestivas de estar simultáneamente despierto y dormido y con frecuencia parece confundido, desorientado y con una falta de respuesta relativa a los estímulos ambientales como los intentos de los padres por comunicarse. Generalmente no hay recuerdo de los episodios y al final de éstos en algunos casos puede producirse la deambulación, especialmente en la segunda infancia o adolescencia. En los episodios pueden observarse conductas simples o complicadas y ocasionalmente agresiones o trastornos alimentarios relacionados con el sueño. Por lo general se produce un

único episodio durante la noche. En la mayoría de los casos se registran antecedentes en los familiares de primer grado. Los factores desencadenantes comprenden: la fiebre, las enfermedades sistémicas, la medicación depresora del sistema nervioso central, los estímulos internos o externos que interrumpen el sueño y otros trastornos que se asocian con interrupción del sueño (trastornos respiratorios relacionados con el sueño). Los factores psicológicos pueden también desencadenar o mantener los episodios e influyen en su gravedad.

Los despertares confusionales se producen principalmente en los lactantes y niños de corta edad. Los episodios pueden comenzar con movimientos y gemidos para progresar a excitación y confusión, con llanto y llamado a los padres. Los intentos estos últimos por despertar al niño son generalmente infructuosos. El episodio dura habitualmente 5-15 minutos, el niño se calma espontáneamente y retorna al sueño tranquilo.

El sonambulismo se produce ocasionalmente en el 20% al 40% de los niños y con frecuencia en el 3% al 4%, principalmente entre los 4 y 8 años; por lo general duran hasta 10 minutos. Pueden producirse conductas habituales complejas (automatismos) o conductas inapropiadas o un deambular calmo, con los ojos abiertos pero la mirada fija. Las lesiones accidentales son un riesgo en este tipo de trastorno. En la segunda infancia o adolescencia, el sonambulismo puede adquirir una forma excitada similar a los terrores nocturnos, con un incremento en el riesgo de lesiones accidentales.

Los terrores nocturnos se producen en el 3% de los niños, principalmente en la segunda infancia. El niño parece aterrado, con la mirada fija, sudoración intensa, aceleración del pulso, llanto u otras vocalizaciones sugestivas de malestar. Suelen bajarse de la cama, correr frenéticamente o saltar por una ventana. Pueden producirse lesiones accidentales para sí mismos o para terceros. El episodio generalmente dura unos minutos, termina en forma abrupta y el niño retorna al sueño tranquilo. Si se despierta al final del episodio describe sensaciones de amenaza o peligro, pero no la narración completa del evento.

El diagnóstico es posible por la descripción detallada del episodio y generalmente no se requieren investigaciones especiales. En los casos en los cuales el diagnóstico no es claro pueden ser útiles la polisomnografía y los registros audiovisuales.

En cuanto al tratamiento, debe calmarse la ansiedad de los padres al explicar la naturaleza benigna de los episodios y que es esperable su desaparición con el crecimiento. Es importante establecer rutinas de sueño adecuadas y regulares para evitar la interrupción del sueño, con un incremento del NREM y evitar los factores desencadenantes. El ambiente debe ser lo más seguro posible para reducir el riesgo de lesiones. No se debe tratar de despertar al niño, sino esperar hasta que ceda el episodio y ayudar a que vuelva a dormirse. En caso de que los terrores nocturnos y el sonambulismo sean frecuentes puede ser de ayuda establecer su cronología y despertar al niño 15-30 minutos antes de que se produzca el episodio. La medicación, como las benzodiazepinas, debe reservarse para los casos que conllevan un riesgo para los niños en que otros métodos fracasaron. Los diagnósticos diferenciales son con las pesadillas y las convulsiones epilépticas nocturnas; la combinación de parálisis del sueño y alucinaciones; el trastorno conductual del sueño REM; los despertares angustiantes provocados por el distrés respiratorio en los trastornos respiratorios relacionados con el sueño; las crisis de angustia nocturnas, y algunas seudoparasomnias.

Las pesadillas son sueños aterradoros que provocan el despertar en un estado angustiante. Se producen en la última parte de la noche (tercio medio o final de la noche) en el sueño REM. Aparecen entre los 3 y 6 años. Se describieron en hasta el 75% de los niños en la primera infancia y pueden persistir en hasta el 30% a 40%. Típicamente el niño se despierta muy asustado y completamente alerta y describe en forma detallada y vívidamente el contenido del sueño. En la mayor parte de los casos, el niño se rehúsa a volver a dormir y lo hace luego de que se lo tranquiliza. Las pesadillas pueden producirse espontáneamente o precipitarse por una enfermedad o distrés psicológico o algunas drogas (ciertos antidepresivos). En el trastorno de ansiedad como el trastorno de estrés postraumático son frecuentes las pesadillas. En las pesadillas ocasionales sólo se requiere tranquilizar al niño y evitar los factores desencadenantes; en los casos graves pueden ser útiles las intervenciones conductuales o el tratamiento psiquiátrico.

Los siguientes tipos de epilepsia están relacionados con el sueño. 1) La epilepsia parcial benigna con espigas centrotemporales (epilepsia Rolándica) es un tipo muy frecuente en el cual el 75% de los pacientes tienen sus episodios exclusivamente durante el sueño. Estas convulsiones comprenden movimientos orofaríngeos/ faciales y sensaciones que se corresponden con el origen anatómico de las convulsiones. 2) La epilepsia benigna con síntomas emocionales como terror o gritos. 3) La epilepsia occipital benigna. 4) El síndrome de Panayiotopoulos en el cual las convulsiones se asocian con vómitos y otros síntomas autonómicos. 5) La epilepsia del lóbulo frontal nocturna cuya variedad más frecuente consiste en manifestaciones motoras complejas (patear, golpear, balancearse o movimientos de bicicleta con las piernas) y vocalizaciones, con un inicio y terminación abruptos, corta duración y en algunos casos preservación de la conciencia. No se encuentran anomalías estructurales y una de las formas es genética con un patrón autosómico dominante. Los electroencefalogramas tienen un valor diagnóstico limitado y el diagnóstico se basa en las características clínicas; la respuesta al tratamiento es muy variable. Los 4 primeros tipos de epilepsia son benignos dado que es esperable su remisión espontánea. En estos casos debe asegurarse su naturaleza benigna y su resolución sin necesidad de intervenciones farmacológicas. Sólo en los casos frecuentes o que producen distrés puede ser necesario el tratamiento medicamentoso.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103458

10 - Prevención del Cáncer de Cuello Uterino por el Papilomavirus Humano Oncogénico

Blatter M, Monk B

Clinical Pediatrics 47(7):627-638, Sep 2008

El cáncer de cuello de útero es la segunda causa de muerte en las mujeres en todo el mundo y en diversos estudios se constató la presencia de ADN de los subtipos oncogénicos del papilomavirus humano (HPV) en el 99.7% de los casos; la asociación más fuerte encontrada para un virus con el cáncer en seres humanos. En los países desarrollados, la pesquisa regular logró disminuir sustancialmente la incidencia y mortalidad del cáncer cervical. Las nuevas vacunas

disponibles contra la infección por el HPV oncogénico pueden ayudar a brindar mayor protección contra la aparición de lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino. La *American Academy of Pediatrics* (AAP) y el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomiendan la vacunación de rutina para todas las mujeres entre 11 y 12 años. También se recomienda en las mujeres de 13 a 26 años, que si bien pudieron haber estado expuestas al HPV todavía pueden obtener beneficios de la inmunización ya que permanecen en riesgo de adquirir una nueva infección.

En esta reseña se analizan la relación causal entre los tipos oncogénicos del HPV y las lesiones preneoplásicas y el cáncer cervical; así como la patogénesis de esta neoplasia, la base racional para la implementación de la vacunación contra el HPV, su eficacia y seguridad y el papel del pediatra en la prevención.

De los más de 100 tipos de HPV, alrededor de 40 infectan el epitelio genital y entre 15 a 40 subtipos que causan infecciones genitales tienen alto riesgo de ser oncogénicos y se asocian virtualmente con la mayoría de los casos de cáncer cervical (99.7%) y lesiones cervicales preneoplásicas. Los subtipos oncogénicos de HPV 16 y 18 se asocian con la mayoría de los casos de cáncer cervical (aproximadamente 70%) en todo el mundo (el tipo 16, aproximadamente el 54% de los casos, y el tipo 18, el 17%). En frecuencia, los serotipos oncogénicos del HPV que le siguen son 45, 31, 33 y 52, responsables de aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de cuello uterino. Los datos de vigilancia del *National Cancer Institute* entre 2001 y 2004, indicaron que los carcinomas de células escamosas representan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino en los EE.UU. y los adenocarcinomas, el 25%. Además, se encontró una asociación marcada entre la infección por el tipo 16 del HPV y los carcinomas de células escamosas y entre el tipo 18 y los adenocarcinomas.

La infección persistente por subtipos de HPV oncogénicos se considera el principal factor de riesgo para la aparición de lesiones precancerosas y de cáncer cervical y el subtipo 16 se considera el más oncogénico. Sin embargo, destacan los autores que todas las mujeres con una infección debida a subtipos oncogénicos tienen riesgo de presentar lesiones preneoplásicas y cáncer cervical, porque no se puede determinar qué infección persistirá. Los estudios epidemiológicos demostraron una elevada prevalencia de HPV en las mujeres sexualmente activas en los EE.UU. y se estima que aproximadamente el 10% de las mujeres presentará una infección por algún serotipo oncogénico de HPV en algún momento de su vida.

Es preocupante la comunicación de una alta tasa de prevalencia de infección por HPV en las mujeres jóvenes de entre 13 y 21 años y la detección frecuente de tipos oncogénicos del HPV con exámenes citológicos anormales. Si bien la mayoría de las infecciones por HPV se resuelven dentro de 1 año, sólo el 55% de las mujeres presentan anticuerpos detectables después de las infecciones por los tipos 16 y 18. Se desconoce si la inducción de anticuerpos naturales protege contra las infecciones futuras por el mismo subtipo.

Todas las mujeres sexualmente activas tienen riesgo de contraer una infección por HPV. Los cambios citológicos anormales o las lesiones preneoplásicas detectadas por la prueba de Papanicolaou se clasifican como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o de alto grado, según su gravedad. Las características histológicas de las biopsias de las lesiones preneoplásicas se denominan como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y se clasifican en 3 estadios según su gravedad: NIC 1 (lesiones precancerosas

mínimas, con bajo riesgo de cáncer cervical, NIC 2 (lesiones preneoplásicas moderadas, con alto riesgo de cáncer cervical) y NIC 3 (lesiones preneoplásicas graves y alto riesgo de cáncer cervical). La NIC 1 generalmente tiene resolución espontánea y sólo un escaso porcentaje progresa a NIC 2 o 3. Los subtipos oncogénicos del HPV se detectaron en aproximadamente el 100% de los casos de NIC 2 y 3.

La prueba de Papanicolaou muestra una alta tasa de detección para las lesiones precancerosas como la NIC 1 y aun más elevada para los estadios más avanzados de NIC; además, se comunicó que gracias a esta prueba se logró disminuir la incidencia de cáncer de cuello uterino en más de un 60% en los EE.UU. Se documentó que más del 50% de los casos de cáncer cervical se producen en mujeres que nunca se realizaron pesquisa y que aquellas que hace más de 5 años no se someten a una tienen un mayor riesgo de cáncer. Con la detección y el diagnóstico precoz, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer cervical es superior al 90%. La pesquisa se recomienda una vez cada 3 años, 3 años después de haber iniciado la actividad sexual para evitar el sobretreatmento de los cambios cervicales temporarios y comunes. El tratamiento de las lesiones precancerosas altera permanentemente el cuello del útero y se desconocen las consecuencias a largo plazo sobre la fertilidad y los embarazos.

Los tipos 6 y 11 del HPV representan más del 90% de las verrugas genitales; el 20% a 30% de las cuales involucionan espontáneamente. Los tipos 6 y 11 se consideran de bajo riesgo debido a que raramente provocan cambios malignos o evolucionan a estadios de NIC más avanzados o cáncer cervical. Sin embargo, las verrugas genitales producen alteraciones citológicas, con el consiguiente estrés psicológico y depresión.

Además de la pesquisa, las vacunas contra las infecciones por subtipos oncogénicos de HPV deben considerarse como una medida principal para evitar el cáncer de cuello de útero. Se elaboraron vacunas contra los subtipos 16 y 18 que provocan el 70% de los cánceres cervicales. Se estima que en comparación con la no intervención, la vacunación además de la pesquisa regular, podría reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino durante la vida en un 94%. La vacuna Gardasil® es cuativalente, contra los subtipos oncogénicos de HPV 16 y 18 y contra los subtipos 6 y 11 causales de las verrugas genitales, y fue aprobada en los EE.UU. La vacuna Cervarix® es bivalente y protege contra los subtipos oncogénicos 16 y 18. Ambas se administran en tres dosis. Cada vacuna utiliza L1, la proteína principal de la cápside viral, como antígeno vacunal preparado por tecnología de ADN recombinante. En la vacuna cuativalente, las proteínas L1 de los subtipos 16, 18, 6 y 11 se expresan en células de levaduras; mientras que en la vacuna bivalente, las proteínas L1 de los tipos 16 y 18 se expresan en baculovirus en células de *Trichoplusia ni*. Luego de su expresión, las proteínas L1 se ensamblan en partículas semejantes al virus (VLP). Diversos estudios con animales demostraron que la inmunización pasiva con L1 VLP protege de modo eficaz contra la infección por el HPV y sus lesiones relacionadas y la mediación de anticuerpos constituye el principal mecanismo de acción. Debido a que las VLP no contienen ADN del HPV, no hay riesgo para la reproducción viral o la infección por la vacunación. Ambas vacunas contienen adyuvantes con aluminio para fortalecer y prolongar la respuesta inmune.

Los estudios clínicos con la vacuna cuativalente demostraron una protección eficaz contra las infecciones persistentes (detección del mismo tipo de HPV en 2 ocasiones separadas por 4 meses) por los subtipos 16 y 18 del HPV. En un ensayo aleatorizado con 552 mujeres entre 16 y 23 años que recibieron 3 dosis de vacuna cuativalente o placebo, la protección contra los subtipos 16 y 18 del HPV a 3 años fue

del 86% y del 89%, respectivamente; mientras que a los 5 años fue del 96.6% y del 90.6%, respectivamente. La vacuna cuativalente también protegió de modo eficaz contra las verrugas genitales causadas por los subtipos 6 y 11. En un estudio aleatorizado con mujeres entre 16 y 24 años, la vacuna cuativalente fue 100% efectiva contra las lesiones anogenitales externas y vaginales (n = 4 540) y 100% contra la NIC 1 o superior (n = 4 499) por los subtipos 6, 11, 16 o 18 del HPV. En un reciente análisis de fase III de la vacuna cuativalente se demostró una protección cruzada contra las infecciones persistentes (separadas por 6 meses o más) y las NIC o adenocarcinomas *in situ* por otros tipos de alto riesgo como el 31 y el 45.

En un ensayo de fase II con una fase de extensión de 4 años y medio con 732 mujeres entre 15 y 25 años, se demostró que la vacuna bivalente tuvo una eficacia del 94.3% contra la infección persistente (mismo subtipo del HPV en 2 ocasiones separadas por 6 meses) y del 100% para las infecciones persistentes separadas por un intervalo de 12 meses por los subtipos 16 y 18 y no se observaron NIC 1+ por estos subtipos. El análisis interino planificado de un estudio de fase III recientemente publicado mostró que la vacuna bivalente también protegió contra la NIC 2+ por los subtipos 16 y 18, aun cuando no se hubiese completado el esquema de 3 dosis. A los 15 meses, este análisis que incluyó mujeres entre 15 y 25 años independientemente de su estado de infección por HPV, demostró una protección de la vacuna bivalente del 90.4% contra la NIC 2+ por los subtipos 16 y 18 del HPV y del 80.4% para las infecciones persistentes separadas por un intervalo de 6 meses para los subtipos 16 y 18 y del 75.9% para las infecciones persistentes separadas por un intervalo de 12 meses.

En cuanto a la valoración de la respuesta de anticuerpos inducida por la inmunización, un ensayo de fase III que incluyó 3 985 personas que recibieron la vacuna cuativalente, a los 24 meses el 96% mostró seropositividad para el subtipo 6 del HPV, el 97% para el subtipo 11, el 99% para el subtipo 16 y el 68% para el subtipo 18. Aunque la protección contra este último tipo fue baja, la vacuna permaneció un 100% eficaz contra la NIC 2+. Se cree que los hombres son los principales vectores para la transmisión del HPV a las mujeres. Los ensayos que involucraron varones y mujeres, mostraron elevadas tasas de seroconversión para los subtipos 16, 18, 6 y 11, sin diferencias significativas entre los sexos. En un estudio de fase III con la vacuna bivalente, más del 99.5% de los participantes mostró seropositividad a los 15 meses para los subtipos 16 y 18, y en otro de seguimiento, el 98% permaneció seropositivo a los 5 años y 6 meses.

Con respecto a las medias geométricas del título de anticuerpos (MGT), después de la tercera dosis de vacuna cuativalente fueron 100 veces más altas para el subtipo 16 del HPV y aproximadamente 20 veces más altas para el subtipo 18 con respecto a las MGT inducidas naturalmente. En el seguimiento a 5 años, las MGT inducidas por la vacuna fueron de aproximadamente 24 veces más elevadas para el subtipo 16 y menos de 2 veces más altas para el subtipo 18 en comparación con las inducidas naturalmente. En un estudio de fase III con la vacuna bivalente, a los 6 meses las MGT en las personas inicialmente seropositivas para los subtipos 16 y 18 fueron comparables con las de las mujeres inicialmente seronegativas y a los 4 años y 6 meses, las MGT inducidas por la vacuna fueron 17 y 14 veces más altas para los subtipos 16 y 18, respectivamente.

Con respecto a la seguridad, los efectos adversos (EA) relacionados con la inmunización fueron similares para la vacuna cuativalente y la bivalente. Más personas que recibieron la vacuna cuativalente informaron EA (como dolor) relacionados con el sitio de inyección en comparación

con el placebo; al igual que efectos sistémicos tales como cefaleas y fiebre. La mayoría fueron leves y más comunes en los más jóvenes; casi ninguno llevó a la interrupción de la serie vacunal. No se produjeron muertes relacionadas con la vacunación. Con respecto a la vacuna bivalente, más personas que recibieron la vacuna presentaron EA en el sitio de inyección como dolor, tumefacción y enrojecimiento, en comparación con el placebo. La mayoría de estos síntomas fueron transitorios y leves. Los EA generales más frecuentes fueron fatiga, malestar gastrointestinal, mialgias y cefaleas. Tampoco se produjeron defunciones atribuibles a la vacuna.

La infancia se considera el período óptimo para la vacunación debido a que el sistema inmune se debilita con la edad y las niñas no han estado expuestas al HPV. Actualmente, la ACIP y la AAP recomiendan la vacunación de rutina a los 11 o 12 años, pero es posible a partir de los 9 años. La vacunación a esta edad posibilita la protección contra la infección por el HPV, el cáncer cervical y las verrugas genitales, antes de la exposición al virus. El pediatra cumple un papel esencial en la salud de los adolescentes y es importante que reconozca los datos asociados con la vacunación y la infección por el HPV, con su potencial oncogénico.

Si bien la pesquisa regular permitió reducir la incidencia y mortalidad del cáncer cervical, la vacunación en la adolescencia asegura la protección primaria contra este tipo de cáncer.

Tanto las vacunas bivalentes como cuatrivalentes protegen eficazmente contra el cáncer de cuello de útero. Los pediatras pueden cumplir un papel esencial en la toma de conciencia sobre la vacunación y su administración en la adolescencia, que es el momento ideal para la inmunización, antes de la actividad sexual y la exposición a los subtipos oncogénicos de HPV. Al respecto, la AAP y la ACIP recomiendan la vacunación de rutina a los 11 y 12 años.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100467

11 - La Restricción del Crecimiento Intrauterino Promovería Disfunción de las Células Beta con la Edad

Chakravarthy M, Zhu Y, Semenkovich C y colaboradores

Diabetes 57(10):2698-2707, Oct 2008

En diversos estudios se encontró que el bajo peso de nacimiento predispone a la diabetes (DBT) tipo 2, la enfermedad cardiovascular y una muerte prematura. Se postuló que la alteración en el crecimiento a comienzos de la vida programa la aparición de enfermedad metabólica en la adultez, posiblemente debido a la recanalización del crecimiento (*catch up*) posnatal.

La recanalización del crecimiento se asocia con cambios en la ingesta alimentaria, el metabolismo y la resistencia a la insulina y con la enfermedad cardiovascular en la vida adulta. La resistencia a la insulina incrementa la masa de las células beta, lo que hace difícil determinar si la enfermedad en la edad adulta se debe a la programación intrauterina específica de dichas células o a las alteraciones metabólicas (ingesta alimentaria y composición corporal) asociadas con el crecimiento posnatal acelerado. En este estudio se utilizó un modelo con ratones con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). La programación fetal de la DBT se evaluó *in utero* y hasta el año.

Se utilizó un modelo con ratones heterocigotas con haploinsuficiencia de la sintetasa de ácidos grasos (FAS; delección FAS [FASDEL]) o sin ella. La FASDEL provocó RCIU. Los animales de la misma camada se utilizaron como controles en todos los experimentos. También se usó otro modelo de RCIU con ratones que expresaron la proteína desacopladora (UCP-1) en el músculo esquelético (UCP-Tg).

Las hembras se colocaron en jaulas de maternidad hasta que los embriones tuvieron 18.5 días (E18.5) y se procedió al parto. Se registró el peso y la longitud corporal. Además, se determinaron los niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres, péptido C, insulina y leptina, la composición corporal y calorimetría indirecta, las pruebas de tolerancia a la glucosa e insulina y la actividad de la enzima FAS en los tejidos en fresco. La ingesta alimentaria se determinó por una semana en las jaulas metabólicas, luego de una semana de aclimatación. Se aislaron los islotes pancreáticos y se midió la secreción de insulina. También se realizaron estudios de clampeo hiperglucémico. Se determinó la histología, inmunohistoquímica y morfometría del páncreas (área de los islotes, arquitectura, densidad de células beta y masa de células beta y no beta), y la proliferación de las células beta y la apoptosis y el diámetro y área del tejido adiposo. Por último, se procedió a la realización de transcripción inversa de la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) e inmunotransferencia.

En cuanto a la metodología estadística, las comparaciones se realizaron por la prueba de la *t* de Student de dos colas, no apareada o ANOVA. Las correlaciones entre el peso de nacimiento (variable independiente) y la masa de las células beta (variable dependiente) se examinaron con los modelos de regresión lineal. Se consideraron significativos valores de *p* de 0.05 o menos.

La haploinsuficiencia de FAS se manifestó por un 22% de disminución en el peso de nacimiento y una reducción persistente en el peso y la longitud corporal sin recanalización del crecimiento. La supervivencia posnatal fue normal en los ratones con FASDEL. Los animales con FASDEL bien alimentados de 3 meses tuvieron concentraciones de glucemia más bajas en comparación con los ratones sin la delección. El contenido de insulina en todo el páncreas y en los islotes aislados se encontró elevado en los animales con FASDEL. Hubo una disminución de los ácidos grasos libres en un 30% en estos ratones, lo cual indica una hiperinsulinemia relativa dado que la insulina suprime la lipólisis. En cambio en los animales de 12 meses bien alimentados con FASDEL hubo una tendencia hacia la hiperglucemia, la hipoinsulinemia, así como un menor contenido de insulina en el páncreas total y los islotes en comparación con los ratones de igual edad sin FASDEL. Los animales con FASDEL continuaron con un peso más bajo cuando recibieron una dieta rica en grasas a los 3 y 12 meses. En comparación con los ratones sin FASDEL bajo dieta hipergrasa, aquellos con FASDEL presentaron una menor eficiencia alimentaria y un aumento en el consumo de oxígeno a los 12 meses, aunque los parámetros metabólicos fueron similares en ambos grupos a los 3 meses. Los animales de 3 meses con FASDEL bajo dieta rica en grasas tuvieron menores niveles de glucemia, hiperinsulinemia y mejor tolerancia a la glucosa con respecto a aquellos sin FASDEL; mientras que los ratones de 12 meses con FASDEL presentaron hiperglucemia, hipoinsulinemia e intolerancia a la glucosa. Según los autores, este dato es interesante dado que los animales con FASDEL tuvieron menor adiposidad. La función de las células beta del páncreas en estos animales se encontró aumentada a menor edad, para disminuir posteriormente. En los ratones con FASDEL de 3 meses que recibieron dieta

rica en grasas, los niveles de insulina fueron más elevados después de la inyección de glucosa y los islotes cultivados segregaron 2.5 veces más insulina en respuesta a la glucosa con respecto a los animales sin esta deficiencia; mientras que se observó lo opuesto en los ratones de 12 meses con FASDEL. Una tendencia similar se encontró en los animales de 6 y 10 meses. Cuando se evaluó la función secretora de la insulina con el clampeo hiperglucémico, se observó que cuando la glucosa se mantuvo entre 300 y 350 mg/dl por 2 horas, la secreción de insulina y del péptido C aumentó en los ratones con FASDEL de 3 meses y disminuyó en los de 12 meses en comparación con los animales sin esta deficiencia. El contenido de insulina del páncreas y de los islotes semejó los efectos de la secreción de insulina observados con la edad; el contenido de ARN mensajero de insulina no estuvo afectado. La haploinsuficiencia de FAS produce hipersecreción de insulina a menor edad e hiposecreción posteriormente. El área de los islotes y la masa de células beta en los ratones con FASDEL bajo dieta hipergrasa de 3 meses se encontró aumentada; mientras que a los de 12 meses sin esta deficiencia estuvieron disminuidos. Efectos similares sobre la masa se observaron con los animales bajo dieta estándar. A diferencia de los animales sin FASDEL que incrementaron la masa de las células beta con la edad y la dieta hipergrasa, los ratones con haploinsuficiencia de FAS de 12 meses presentaron una reducción en aproximadamente 4 veces en la masa de las células beta. Sin embargo, destacan los autores que esto último no se debió a la deficiencia de FAS. La masa de las células beta, un factor predictivo de diabetes, refleja la proliferación celular, el tamaño, la neogénesis y la apoptosis. La proliferación, evaluada *in vivo* por inmunotinción se notó aumentada en los animales de 3 meses con FASDEL en comparación con aquellos sin deficiencia bajo dieta hipergrasa. Los ratones sin FASDEL presentaron un incremento compensatorio de aproximadamente 4 veces con la edad en la proliferación de las células beta; mientras que aquellos de 12 meses con FASDEL mostraron una disminución del 39%. Se obtuvieron resultados similares con los animales bajo dieta estándar. El número de islotes y el tamaño de las células beta (área de las células beta dividido por el núcleo de dichas células) fue similar en los distintos genotipos y con ambas dietas. Hubo más células por islote en los animales con FASDEL de 3 meses y un incremento en el contenido de ADN por islote; mientras que ambos estuvieron disminuidos en los ratones de 12 meses. Según los investigadores, el incremento en la masa de células beta en los animales con FASDEL de menor edad se debe a hiperplasia. Hubo un incremento en la apoptosis en los ratones con FASDEL de 12 meses, con un aumento en más de 3.5 veces en las células apoptóticas. Los factores que regulan la masa de células beta, el desarrollo de los islotes y la secreción de insulina se encontraron aumentados en los animales con FASDEL de 3 meses en comparación con los de 12 meses. El ratón con FASDEL de 2 semanas y 3 meses mostró mayor sensibilidad a la insulina en comparación con los controles tanto bajo dieta estándar como hipergrasa; efecto que no se demostró a los 12 meses. El tamaño de los adipocitos, relacionados recíprocamente con la sensibilidad a la insulina, se encontró disminuido en los ratones con FASDEL bajo ambas dietas, lo que indica que estos animales no son resistentes a la insulina. La haploinsuficiencia de FAS disminuyó el peso fetal en un 21% y la longitud corporal en un 23% en

comparación con los controles; cambios que se asociaron con la duplicación de la masa de las células beta. El área de los islotes aumentó en aproximadamente 2 veces, lo cual se asoció con un incremento en la proliferación y una disminución de la apoptosis. Dado que el peso pancreático, la arquitectura acinar y las células alfa no se vieron afectados, el incremento en el contenido de insulina en los E18.5 con FASDEL, parece deberse a un incremento en la masa de las células beta. En estos fetos, los niveles de glucemia y ácidos grasos libres estuvieron disminuidos; mientras que los de insulinemia se encontraron aumentados. La alimentación de las hembras gestantes con una dieta rica en grasas para forzar el crecimiento fetal, incrementó el tamaño de la cría con FASDEL y suprimió la diferencia genotípica en cuanto al peso y la masa de células beta. Estos E18.5 con FASDEL y mayor tamaño corporal mostraron una reducción del 25% en la masa de las células beta y del 23% en el área de los islotes debido a un incremento en la apoptosis en comparación con los fetos con FASDEL pero descendientes de hembras sometidas a una dieta estándar. La asociación entre el tamaño corporal fetal y la masa de células beta se confirmó en un modelo diferente de RCIU con ratones que expresaron la UCP-Tg. En estos animales persistió la disminución del tamaño corporal y hubo un aumento en la sensibilidad a la insulina; el área de los islotes y la masa de las células beta en los E18.5 con UCP-Tg se asoció inversamente con el tamaño corporal intrauterino. El incremento en la masa de las células beta se debió al aumento en la proliferación de dichas células y a la disminución de la apoptosis.

Comentan los autores que los resultados de su estudio en animales demostraron que el RCIU en ausencia de resistencia a la insulina o recanalización del crecimiento posnatal se asoció con hiperplasia pancreática de las células beta con hiperfunción en etapas tempranas de la vida y posteriormente con una pérdida de estas células con insuficiencia secretoria. La programación específica durante el desarrollo de las células beta sería un factor contribuyente a la disfunción en la secreción de insulina y a la aparición de enfermedad en etapas posteriores.

El RCIU se asoció con una expansión de la masa de las células beta que probablemente no se deba a la glucosa y a la insulina. La glucosa puede estimular la replicación de las células beta, pero la hiperplasia de los islotes se produjo sin hiperglucemia. Las señales de la hiperinsulinemia y la insulina fueron implicadas en la expansión de la masa de las células beta; aunque se observó que los ratones que carecen de los genes de insulina o los receptores para la insulina mostraron un incremento en la masa de las células beta fetales, que es opuesto a lo esperado si hubiese una dependencia de la insulina. Los datos obtenidos indican que el tamaño corporal intrauterino puede regular la masa de las células beta.

Los fetos con FASDEL y los E18.5 con UCP-Tg, que son distintos modelos de RCIU mediante diferentes mecanismos mostraron un incremento en la masa de las células beta. Según los investigadores, la hipótesis de la regulación de la masa de las células beta por el tamaño corporal está avalada por los resultados obtenidos, ya que la superación de la RCIU con una dieta rica en grasas a las hembras gestantes normalizó la masa fetal de las células beta y el contenido pancreático de insulina en los fetos E18.5 con FASDEL. El incremento en la masa de las células beta asociado con un aumento en los niveles de insulina en los ratones con FASDEL y UCP-Tg probablemente represente una respuesta homeostática para normalizar el crecimiento intrauterino. Este incremento en la masa de las células beta y la hipersecreción de insulina en etapas tempranas de la vida lleva a su posterior insuficiencia.



Información adicional en www.siiisalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

En conclusión, en los modelos con ratones la disminución del crecimiento intrauterino, independientemente del crecimiento compensatorio posnatal y la resistencia a la insulina, parece regular la masa de las células beta, lo que indicaría una programación intrauterina para provocar una hiperfunción de las células beta en la vida temprana y una insuficiencia posteriormente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100507

12 - Función Visual en los Niños Nacidos Antes de las 25 Semanas de Gestación y Diferencias entre los Sexos

Jacobson L, Hard A, Hellström A y colaboradores

Acta Paediatrica 98(2):261-265, Feb 2009

El aumento en la supervivencia de recién nacidos pretérmino extremos produjo un incremento en las discapacidades como deterioro cognitivo y visual o auditivo. En un estudio realizado en neonatos de menos de 26 semanas de gestación, las alteraciones cognitivas y motoras fueron más frecuentes en los varones que en las mujeres. El objetivo de este ensayo fue evaluar la frecuencia de retinopatía del prematuro (RP) y deterioro visual según los criterios de la Organización Mundial de la Salud con respecto al sexo en niños nacidos en el límite de la viabilidad (menos de 25 semanas de edad gestacional).

Se evaluaron los niños nacidos antes de las 25 semanas de edad gestacional entre 1990 y 2002 en un hospital de Estocolmo (n = 68) y otro de Gotemburgo (n = 46) y que sobrevivieron hasta los 4 años (n = 114). Según los registros suecos en el período comprendido entre 1999 y 2000, la supervivencia de los niños nacidos a las 23 semanas fue del 42% y la de los nacidos a las 24 semanas del 62%; no se informó supervivencia en los nacidos a las 22 semanas. Se revisaron las historias clínicas para determinar el estadio máximo de RP, su tratamiento y la agudeza visual. La RP se categorizó según la clasificación internacional y se consideró RP grave a aquella en estadio 3 o más (RP proliferativa). Todos los niños recibieron seguimiento en el departamento de oftalmología.

La agudeza visual normal se definió como 0.8 o más; como subnormal a aquella de < 0.8 a 0.33 y como deterioro visual a la menor de 0.33. El deterioro visual a su vez se dividió en baja visión (agudeza visual < 0.33 a 0.05) y ceguera (agudeza visual < 0.05 a ausencia de percepción de la luz).

En cuanto a la metodología estadística, los criterios principales de valoración fueron la RP y la agudeza visual que se compararon entre los varones y las mujeres. Los estadios de RP se analizaron por los valores de p con la corrección de Bonferroni y regresión logística, y la agudeza visual con regresión logística.

De los 114 niños, un varón y una mujer nacieron a las 22 + 6 semanas, 10 mujeres y 8 varones de 23 + 0 a 23 + 6 semanas y 54 mujeres y 40 varones de 24 + 0 a 24 + 6 semanas. En total 111 de 114 niños (97.4%) presentaron RP, 85 de 114 (74.6%) tuvieron RP en estadio 3 o más y 72/114 (63.2%) se trataron con ablación de la retina. Hubo diferencias entre los sexos en la prevalencia de RP estadios 1-2, que fue más frecuente en las mujeres (p < 0.013). Un mayor porcentaje de varones presentaron RP en estadios más graves 4-5, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se encontraron disponibles para el análisis los resultados de la agudeza visual de 111 niños, 46/49 varones y 65 mujeres. Diez de estos niños tuvieron una agudeza visual < 0.05. En 103 casos se pudo evaluar la agudeza visual con optotipos. La mediana de la edad al momento de la evaluación de la agudeza visual fue de 7.4 años (3.5-16 años). En aproximadamente la mitad de los niños (50.5%) se encontró una agudeza visual normal de 0.8 o más en al menos un ojo y en más mujeres (61.5%) que en varones (34.8%); con una diferencia significativa entre los sexos (p = 0.006). Ningún varón nacido antes de las 24 semanas tuvo una agudeza visual de 0.8. Veintiuno de 111 pacientes (18.9%) tuvieron deterioro visual, con baja visión en 9.9% y ceguera en el 9%. Se encontró una diferencia significativa entre varones y mujeres, ya que los primeros presentaron más deterioro visual que las mujeres (32.6% contra 9.2%, p = 0.004). El análisis de regresión logística mostró un valor de p de 0.03, que indicó un efecto del sexo, con peores resultados visuales en los varones. Entre los 10 niños ciegos, 9 tuvieron RP en estadio 4 o más y uno en estadio 2; mientras que entre los 11 pacientes con baja visión, 4 tuvieron RP estadio 4 y 7 estadio 3. La mayoría de los niños (16/21) con deterioro visual presentaron alteraciones en otras áreas como audición, cognición, conducta y función motora.

Comentan los autores que los resultados de su estudio indican que la mayoría de los prematuros extremos evaluados presentaron RP y en la mayor parte el tratamiento fue la ablación de la retina. La frecuencia de deterioro visual fue más del triple de alta en los varones (32.6%) que en las mujeres (9.2%); mientras que la agudeza visual normal y los estadios de RP más leves resultaron más comunes en las mujeres. En este ensayo se constató una frecuencia más elevada (74.6%) de RP grave (estadio 3 o más) que la comunicada previamente en la década del 90, posiblemente debido a la supervivencia de pacientes muy graves en años recientes. Todos los casos encontrados, excepto uno, de baja visión o ceguera correspondieron a RP grave y todos los pacientes habían nacido antes del cambio de las estrategias terapéuticas surgidas a partir del *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study* en el 2003 y antes del cambio en la clasificación de la RP.

Los autores creen que las lesiones cerebrales pudieron haber empeorado el pronóstico visual. El mayor deterioro visual en los varones concuerda con otros estudios que demostraron peores resultados en este sexo en otras áreas como el neurodesarrollo, lo cual demuestra una mayor vulnerabilidad en los varones. La mayor vulnerabilidad cerebral de los varones prematuros extremos puede explicar el mayor deterioro visual; aunque no hubo diferencias significativas entre los sexos en cuanto a las formas más graves de RP. En un ensayo previo en los nacidos a las 25 semanas, se observó una mayor asociación del sexo masculino con el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motora grave y un peor rendimiento en los test psicomotores y mentales; pero no hubo diferencias en cuanto al deterioro visual o la ceguera; probablemente porque la visión no se evaluó como parte del protocolo.

En conclusión, los niños nacidos en el límite de la viabilidad, en especial los varones, tienen un riesgo más elevado de deterioro visual, frecuentemente en combinación con otras deficiencias funcionales como consecuencia de la disfunción cerebral. Los autores destacan que es crucial la adopción de medidas preventivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104373

13 - Comparaciones entre Diferentes Intervenciones Dietarias en los Adolescentes Obesos

Demol S, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M y colaboradores

Acta Paediatrica 98(2):346-351, Feb 2009

La obesidad en la adolescencia se asocia con un 70% de probabilidades de obesidad o sobrepeso en la adultez y con un riesgo de síndrome metabólico y condiciones relacionadas, como intolerancia a la glucosa, hipertensión, enfermedad coronaria y cáncer. Las estrategias para la pérdida de peso comprenden modificaciones en el estilo de vida y cambios conductuales, intervenciones psicológicas y familiares, actividad física y dieta. En los adolescentes con obesidad extrema, la mayoría de estos enfoques tienen eficacia limitada.

Las dietas bajas en carbohidratos fueron definidas como las que contienen hasta 60 g de carbohidratos por día. Entre sus ventajas se citan: la disminución de los niveles basales de insulina, la pérdida de agua, el aumento en la disolución de los depósitos de glucógeno, el incremento en el gasto calórico total, el aumento en la sensación de saciedad. No obstante, su eficacia es motivo de controversia y la mayoría de los estudios se realizaron en los adultos. El objetivo de este ensayo aleatorizado y controlado fue comparar el impacto de las dietas bajas en carbohidratos con diferentes índices de grasas y proteínas con las dietas altas en carbohidratos, pero bajas en grasas sobre la pérdida de peso y los parámetros metabólicos en los adolescentes obesos.

El diseño del ensayo fue de tipo abierto, aleatorizado y controlado. Participaron 55 adolescentes obesos de entre 12 y 18 años (media 14.4 ± 1.7 años) derivados a la clínica de obesidad entre enero y marzo de 2005. Todos los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) superior al percentilo 95 para la edad y el sexo y se encontraban en un estadio de desarrollo puberal de Tanner 4-5. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad crónica, tratamiento con drogas para bajar de peso y participación en otro estudio en los 2 meses previos al comienzo de éste. Los participantes fueron divididos al azar en uno de 3 grupos: 1) dieta baja en carbohidratos y grasas, rica en proteínas, con 1 200-1 500 kcal/día consistente en 60 g de carbohidratos (hasta un 20%), 30% de grasas y 50% de proteínas; 2) dieta baja en carbohidratos, alta en grasas, con 1 200-1 500 kcal/día consistente en 60 g de carbohidratos (hasta un 20%), 60% de grasas y 20% de proteínas y 3) dieta alta en carbohidratos, baja en grasas, con 1 200-1 500 kcal/día consistente en 50-60% de carbohidratos, 30% de grasas y 20% de proteínas. Todos los pacientes recibieron los menús e instrucciones detalladas según su grupo; participaron en sesiones semanales con un nutricionista y un psicólogo y se los alentó a realizar actividad física regular. Al final de la intervención (semana 12) todos los participantes recibieron nuevas instrucciones y menús para una dieta de mantenimiento alta en carbohidratos y baja en grasas y recibieron seguimiento cada 3 meses durante 9 meses. Se realizaron mediciones antropométricas (peso, estatura, IMC, puntajes de desvío estándar [PDE] del IMC) al inicio, una vez por semana durante las 12 semanas de la intervención y luego cada 3 meses durante los 9 meses de seguimiento. La composición corporal se evaluó al inicio y

después de las 12 semanas de la intervención. Durante el período de intervención se tomaron muestras de orina semanalmente para la medición de cetonas y proteínas con tiras reactivas. Se tomaron muestras de sangre en ayunas al inicio, a las 12 semanas y al final del período de seguimiento (semana 52) para las siguientes determinaciones: colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, glucosa, insulina, urea, creatinina, proteínas totales, enzimas hepáticas, electrolitos, ácido úrico, hemoglobina, proteína C-reactiva (PCR), tirotrófina, tiroxina libre, hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, grelina y leptina. La resistencia a la insulina se evaluó por el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA-IR).

En cuanto a la metodología estadística, se emplearon los análisis de varianza de una vía (ANOVA) para las variables continuas y de chi cuadrado para las discretas para determinar las diferencias iniciales entre los 3 grupos. Para comparar el efecto de los diferentes grupos de intervención sobre los parámetros bioquímicos y antropométricos durante el período de estudio se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas. Finalmente, las diferencias dentro de los grupos entre el inicio y la semana 12 y entre el inicio y la semana 52 se analizaron con la prueba de la t para muestras apareadas.

Al inicio, no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo, edad, estadio puberal, parámetros metabólicos y medidas antropométricas. El PDE del IMC promedio fue superior a 3 y el porcentaje de masa grasa promedio fue del 40% tanto en hombres como en mujeres. El perfil lipídico y los niveles de glucemia e insulinemia en ayunas se encontraron en el límite superior de lo normal; mientras que el puntaje en el HOMA-IR y los niveles de PCR se hallaron por encima de los límites normales. Las concentraciones de leptina se encontraron aumentadas en ambos sexos. Luego de las 12 semanas de intervención, se observó una mejoría significativa en los parámetros antropométricos en los 3 grupos. Al final del seguimiento, el IMC y el PDE del IMC no se modificaron significativamente con respecto a las 12 semanas (fin de la intervención). El porcentaje promedio de masa corporal aumentó significativamente entre el fin de la intervención y el fin del seguimiento, pero fue significativamente más bajo con respecto a los valores iniciales. Todos los parámetros metabólicos (excepto la PCR y la grelina) disminuyeron significativamente durante la intervención y permanecieron así al final del período de seguimiento. Se constataron descensos significativos en los niveles iniciales de insulina y el puntaje en el HOMA-IR tanto al fin del período de intervención como de seguimiento sólo en los grupos de dietas con bajo contenido en carbohidratos, con la prueba de la t para muestras apareadas. En un bajo porcentaje de participantes se detectaron trazas de cuerpos cetónicos en la orina (5 mg/dl) en el grupo de las dietas con bajo contenido en carbohidratos; aunque la diferencia entre los 3 grupos no fue significativa. No se observaron cambios significativos en los parámetros de función renal en cualquiera de los grupos, ni en los valores de hemoglobina, ácido fólico y vitamina B₁₂; pero los niveles de hierro aumentaron significativamente en el grupo de dieta baja en carbohidratos y alta en grasas. En el 11% de los pacientes se observaron alteraciones hepáticas leves al comienzo del estudio, que desaparecieron al final de la intervención y permanecieron dentro de límites normales después de un año. Los efectos adversos más frecuentemente informados durante la intervención fueron: cefaleas, trastornos gastrointestinales (diarrea, constipación, náuseas) y



Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

alteraciones en el estado de ánimo, sin diferencias significativas entre los 3 grupos. Tampoco se constataron diferencias significativas entre los grupos en las tasas de abandono del estudio tanto al final del período de intervención (16.7% en el grupo 1, 29.4% en el grupo 2 y 20% en el grupo 3) como al final del seguimiento (39%, 59% y 55%, respectivamente).

Comentan los autores que los resultados de su estudio, no mostraron ventajas de las dietas bajas en carbohidratos sobre las dietas altas en carbohidratos y bajas en grasas en cuanto a la pérdida de peso, la disminución del IMC y la reducción del porcentaje de grasa tanto al final del período de intervención de 12 semanas como al final del período de seguimiento de 9 meses. Según los investigadores el suyo es el primer ensayo que comparó las dietas bajas en carbohidratos (altas y bajas en grasas) con las dietas altas en carbohidratos y bajas en grasas con el mismo contenido calórico en los adolescentes obesos. En todos los grupos se observó un descenso significativo en el IMC, PDE del IMC y porcentaje promedio de grasa corporal al final del período de intervención; mientras que a los 9 meses de seguimiento, se mantuvieron los valores bajos del IMC y los PDE bajos del IMC, pero hubo un incremento significativo en el porcentaje de grasa corporal. Estos resultados concuerdan con los estudios previos realizados en los adultos. En todos los grupos hubo una mejoría en el perfil lipídico al final del período de intervención que se mantuvo a los 9 meses. Los niveles de glucemia e insulinemia en ayunas y los valores en el HOMA-IR disminuyeron significativamente después de las 12 semanas de intervención y se mantuvieron al final del período de seguimiento; sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, según las pruebas de la t para muestras apareadas, el descenso en los niveles iniciales de insulina y en el puntaje de HOMA-IR al final del período de intervención y de seguimiento, sólo fue significativo en los grupos de dieta con bajo contenido de carbohidratos. Los niveles de PCR no se modificaron en ninguno de los grupos. Hubo una disminución significativa con respecto al inicio en los niveles de leptina en ayunas en los 3 grupos tanto al final de la intervención como del seguimiento; pero no hubo cambios en las concentraciones de grelina. La baja frecuencia de cetosis, se atribuyó a la limitación moderada en la ingesta de carbohidratos (hasta 60 g/día), que aparentemente no son suficientes para provocarla. Ninguna de las dietas produjo efectos adversos sobre la función hepática o renal. Las limitaciones son las típicas de otras intervenciones nutricionales en los seres humanos: el número de participantes, la tasa de abandonos y la dificultad en evaluar la adhesión terapéutica y la actividad física.

En conclusión, en los adolescentes obesos no se demostraron ventajas de las dietas bajas en carbohidratos (altas y bajas en grasas) con respecto a las altas en carbohidratos y bajas en grasas en cuanto a la pérdida de peso, la disminución en el IMC y el porcentaje de grasa al final de los períodos de intervención y de seguimiento. Las dietas bajas en carbohidratos no tuvieron mayores ventajas con respecto a las dietas bajas en grasas y altas en carbohidratos en los marcadores metabólicos (perfil lipídico, glucemia, insulinemia, puntaje en el HOMA-IR y PCR) a corto plazo (3 meses) y es necesario evaluar el impacto a largo plazo. La disminución significativa con respecto a los valores iniciales al final de los períodos de intervención y de seguimiento en la insulinemia y el puntaje en el HOMA-IR sólo en los grupos de dietas bajas en carbohidratos es un dato a destacar dado el aumento en la frecuencia de diabetes tipo 2 como parte del síndrome metabólico en los adolescentes obesos. Es necesaria la realización de más

investigaciones sobre el impacto de las dietas bajas en carbohidratos en los adolescentes obesos y con resistencia a la insulina.

La aparente falta de efectos adversos de las dietas bajas en carbohidratos, al menos durante 3 meses, las convierte en una buena opción en los adolescentes obesos que no pudieran perder peso con las dietas hipocalóricas altas en carbohidratos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103516

14 - La Exposición Fetal al Valproato se Asoció con Peor Rendimiento Cognitivo a los 3 Años

Meador K, Baker G, Loring D y colaboradores

New England Journal of Medicine 360(16):1597-1605, Abr 2009

En los animales, la exposición fetal a las drogas anticonvulsivas a dosis más bajas que las que pueden causar malformaciones congénitas puede provocar alteraciones cognitivas, conductuales y neuroquímicas y reducir el peso del cerebro; pero se desconocen con certeza los efectos cognitivos de la exposición fetal en los seres humanos. Se cree que la exposición dentro del útero a los agentes antiepilépticos en los seres humanos puede producir alteraciones en el neurodesarrollo y este riesgo debe sopesarse con los riesgos potencialmente graves para la madre y el feto inherentes a las convulsiones.

Las drogas anticonvulsivas tienen diferentes riesgos durante el embarazo, pero señalan los autores que no hay estudios que permitan orientar la elección del agente y los consensos más recientes de la *American Academy of Neurology*, del *American College of Obstetricians and Gynecologists* y la *International League against Epilepsy* no hacen distinciones en cuanto a los riesgos teratogénicos. Los investigadores realizaron un estudio de cohorte para evaluar el neurodesarrollo en los niños con exposición fetal a los agentes antiepilépticos.

El diseño del estudio fue prospectivo, de observación y multicéntrico y fue realizado en los EE.UU. y el Reino Unido. Se incorporaron las mujeres embarazadas bajo tratamiento con un solo agente antiepiléptico (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína o valproato) entre 1994 y 2004. El criterio principal de valoración fue el rendimiento cognitivo de sus hijos a los 6 años. En este informe se presentan los resultados de un análisis interino realizado a la edad de 3 años.

Se recabó información sobre los potenciales factores de confusión como el cociente intelectual (CI) materno (se excluyeron las madres con un CI < 70), la edad al momento del parto, la educación, el empleo, la raza, el tipo de epilepsia, el tipo y frecuencia de las convulsiones, la dosis de las drogas antiepilépticas, la adhesión terapéutica, el nivel socioeconómico, el uso preconcepcional de ácido fólico, el consumo de alcohol u otras sustancias durante el embarazo, el hábito de fumar, el centro de estudio, si el embarazo fue no deseado, las anomalías o complicaciones en el embarazo actual o en los previos, la edad gestacional al momento de la incorporación al ensayo y al nacimiento, el peso al nacer, la lactancia materna y los antecedentes patológicos del niño.

Los encargados de evaluar el rendimiento cognitivo desconocían la exposición fetal a las drogas anticonvulsivas.

Se utilizaron las escalas *Mental Developmental Index of the Bayley Scales of Infant Development* (segunda edición) para los niños entre 21 y 34 meses y *Differential Ability Scales* para aquellos entre 33 y 45 meses y se calcularon los puntajes estandarizados. También se utilizaron diversos instrumentos para determinar el CI materno tales como el *Test of Nonverbal Intelligence* en 267 madres, la *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* en 18 y el *National Adult Reading Test* en 18. Se monitorearon las evaluaciones neuropsicológicas para asegurar la calidad y congruencia.

En cuanto a la metodología estadística, el análisis primario se realizó por intención de tratar. Hubo 309 nacimientos, inclusive 6 gemelos. Los análisis secundarios se llevaron a cabo en los niños que completaron las evaluaciones a los 2 o 3 años o a ambas edades ($n = 258$), a los 3 años solamente ($n = 232$) y a los 2 años únicamente ($n = 187$). Se utilizaron los modelos de regresión lineal para analizar las diferencias en el CI entre los grupos luego del ajuste por los potenciales factores de confusión.

Las evaluaciones cognitivas se realizaron en 258 niños (de 252 madres) a los 2 o 3 años o a ambas edades; de ellos 73 habían estado expuestos a carbamazepina, 84 a lamotrigina, 48 a fenitoína y 53 a valproato. No hubo diferencias significativas entre los grupos de las 4 drogas antiepilépticas en la frecuencia de datos perdidos o en el método de evaluación del CI materno. El análisis de regresión logística mostró asociaciones significativas entre el uso de valproato y la edad materna, la dosis del agente anticonvulsivo, el tipo de convulsiones, el tipo de epilepsia, la lactancia materna y el sitio del estudio (EE.UU. o el Reino Unido). Los factores predictivos independientes significativos del CI del niño comprendieron el tipo de droga antiepiléptica, el CI materno, la edad materna, la dosis estandarizada del agente anticonvulsivo, la edad gestacional al nacimiento y el uso preconcepcional de ácido fólico. Los resultados de las evaluaciones realizadas a los 2 o 3 años o a ambas edades (258 niños) fueron similares a los de aquellas llevadas a cabo a los 3 años (232 niños). Los niños con exposición fetal al valproato tuvieron CI más bajos que los expuestos a cualquiera de las otras drogas anticonvulsivas; en promedio 9 puntos menos que los expuestos a lamotrigina (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 3.1 a 14.6, $p = 0.009$), 7 puntos menos con respecto a fenitoína (IC 95% 0.2 a 14; $p = 0.04$) y 6 puntos menos en comparación con los expuestos a carbamazepina (IC 95% 0.6 a 12, $p = 0.04$). No hubo diferencias significativas en el CI entre los niños expuestos a cualquiera de los otros 3 agentes anticonvulsivos ($p = 0.68$). El CI promedio de los niños expuestos a lamotrigina fue de 101, el de aquellos expuestos a fenitoína de 99, el de los expuestos a carbamazepina de 98 y el de los expuestos a valproato de 92. La asociación del valproato con peores resultados cognitivos persistió después del ajuste por los factores de confusión. La dosis del valproato durante el embarazo se correlacionó inversamente y significativamente con el CI a los 3 años ($r = -0.38$, $p = 0.005$). Los CI maternos más altos se asociaron significativamente con los CI más altos de sus hijos en los grupos expuestos a carbamazepina, lamotrigina y fenitoína, pero no en los expuestos a valproato. Los niños con malformaciones tuvieron CI más bajos, pero este efecto no explicó las diferencias en el rendimiento cognitivo asociado con la exposición a las diversas drogas antiepilépticas.

Comentan los autores que los resultados de su estudio muestran que la exposición fetal al valproato se asoció con un peor rendimiento cognitivo en comparación con la exposición a otras drogas antiepilépticas como la carbamazepina, la lamotrigina y la fenitoína. El efecto del

valproato fue dependiente de la dosis. Destacan que como se demostró previamente en ensayos de población, el CI materno se asoció significativamente con el CI del niño, excepto en los casos con exposición prenatal al valproato, lo cual indica que esta droga es capaz de alterar esta relación. Las fortalezas de este estudio comprenden su diseño prospectivo, que las personas que realizaron las evaluaciones cognitivas desconocían la exposición fetal a los agentes anticonvulsivos, el uso de mediciones estandarizadas para las evaluaciones y el control de los potenciales factores de confusión. Como limitaciones se señalan el tamaño relativamente pequeño de la muestra, la falta de aleatorización y la ausencia de un grupo control de niños sin exposición a las drogas antiepilépticas.

Los resultados obtenidos avalan los hallazgos de investigaciones previas que señalaron un peor rendimiento cognitivo de los niños con exposición fetal al valproato en comparación con los expuestos a otras drogas anticonvulsivas o los no expuestos. Diversos estudios también encontraron un riesgo aumentado de malformaciones congénitas en los niños con exposición fetal al valproato, que fue dependiente de la dosis. Indican los autores, que los resultados obtenidos en este ensayo, sumados a los encontrados en investigaciones previas, sugieren que el valproato no debe usarse como droga antiepiléptica de primera línea durante el embarazo o en las mujeres en edad fértil, ya que hay datos que muestran que la mitad de los embarazos no son planeados. El hallazgo de que los efectos del valproato se relacionan con la dosis, indican que las dosis más bajas pueden ser seguras; aunque hay una gran variabilidad individual en los niños expuestos a similares dosis. En algunos pacientes, el valproato es la única medicación capaz de controlar adecuadamente las convulsiones y en estos casos, las mujeres deben ser informadas de los potenciales riesgos asociados con su uso durante el embarazo.

En conclusión, el uso de valproato durante el embarazo se asoció con un riesgo aumentado de alteraciones en la función cognitiva en los niños a los 3 años. Según las pruebas disponibles, el valproato no debería utilizarse como droga de primera línea en las mujeres en edad fértil.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/104536

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

| TD N° | Enunciados | Seleccione sus opciones |
|-------|---|---|
| 1 | ¿Qué estructuras cerebrales pueden verse afectadas en caso de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el consumo de marihuana? | A) Cortezas temporal y frontal. B) Áreas subcorticales que intervienen en el procesamiento emocional. C) Regiones subcorticales involucradas en el procesamiento motivacional. D) Todas son correctas. |
| 2 | ¿Cuál de las siguientes opciones referidas a la perforación intestinal espontánea es correcta? | A) Es sinónimo de enterocolitis necrotizante. B) El principal mecanismo involucrado es la isquemia mesentérica. C) La mucosa intestinal es típicamente necrótica. D) La mucosa intestinal es típicamente hiperplásica. |
| 3 | ¿Cuál fue el resultado del tratamiento con budesonida intranasal en los niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño leve? | A) Disminución de la gravedad del trastorno. B) Disminución del tejido adenoideo. C) Mejora de algunos de los parámetros de la arquitectura del sueño. D) Todas las anteriores. |
| 4 | ¿Cuáles son signos o síntomas encontrados comúnmente en los niños con disfgagia? | A) Poco interés en la comida y el tiempo excesivo en alimentarse. B) Emesis, tos y ahogos. C) Detención del crecimiento. D) Todos ellos. |
| 5 | ¿Qué fenómeno se observa actualmente con las cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina (SAMR) como causa de infecciones intrahospitalarias? | A) Reemplazo de las cepas de origen intrahospitalario (SAMR-IH) por las adquiridas en la comunidad. B) Predominio de las cepas de SAMR-IH. C) Coexistencia de ambas cepas por igual. D) Disminución marcada de las cepas de SAMR adquiridas en la comunidad. |
| 6 | ¿Cuándo está indicada la cirugía reparadora en los enfermos con pecho excavado? | A) Pocos días después del nacimiento. B) Antes de la pubertad. C) En la pubertad o después de este período. D) Después de los 40 años. |
| 7 | ¿Cuál de los siguientes factores incrementó el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en los recién nacidos pretérmino? | A) El bajo peso al nacer. B) El hábito de fumar de la madre. C) El puntaje de Apgar al nacer. D) La duración de la alimentación trófica. |

Respuestas Correctas

| TD N° | Respuestas | Fundamentaciones | Opción |
|-------|--|--|--------|
| 1 | Todas son correctas. | Los adolescentes con trastorno bipolar en comorbilidad con abuso de marihuana presentan una afectación de las cortezas temporal y frontal y de regiones subcorticales que intervienen en el procesamiento emocional y motivacional. | D |
| 2 | La mucosa intestinal es típicamente hiperplásica. | La perforación intestinal espontánea es una entidad diferente a la enterocolitis necrotizante, no ocurre por isquemia mesentérica y se caracteriza por la hiperplasia de la mucosa y las perforaciones focales en la capa muscular externa. | D |
| 3 | Todas las anteriores. | El tratamiento con corticoides tópicos (budesonida intranasal) redujo significativamente la gravedad del síndrome de apnea obstructiva del sueño leve y el tamaño del tejido adenoideo. También mejoró algunos de los parámetros de la arquitectura del sueño. | D |
| 4 | Todos ellos. | Como significativos se destacan el poco interés en la comida, el tiempo excesivo para alimentarse, la emesis, la tos y los ahogos durante la alimentación, el estridor, la detención del crecimiento, entre otros. | D |
| 5 | Reemplazo de las cepas de origen intrahospitalario (SAMR-IH) por las adquiridas en la comunidad. | Las cepas adquiridas en la comunidad (SAMR-CO) rápidamente reemplazarán a las cepas de SAMR-IH en los hospitales. SAMR-CO se convertirá en la cepa dominante de SAMR en los nosocomios, con la exclusión competitiva de las cepas de SAMR-IH. | A |
| 6 | En la pubertad o después de este período. | En la mayoría de los casos, la intervención debe posponerse hasta la pubertad o hasta después de este período. | C |
| 7 | La duración de la alimentación trófica. | La duración promedio de la alimentación trófica (< 1 ml/kg/h) fue significativamente menor en los casos (3.3 días) que en los controles sanos (6.2 días). | D |