

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Pediatría**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 14, Número 1, enero 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 3

Artículos distinguidos

- A - Inmunización de los Niños VIH Positivos después de la Reconstitución Inmune con Terapia Antirretroviral**
Reené Naidoo, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Complicaciones Pulmonares en las Enfermedades Neuromusculares: Perspectiva desde la Mecánica Respiratoria**
Allen J
Paediatric Respiratory Reviews 11(1):18-23, Mar 2010..... 10
- 2 - Intervención Aleatorizada con Montelukast en la Posbronquiolitis: Efecto sobre la Desgranulación de los Eosinófilos**
Kim C, Choi J, Koh Y y colaboradores
Journal of Pediatrics 156(5):749-754, May 2010..... 12
- 3 - Mioclonías Benignas de la Infancia Temprana**
Vigevano F, Specchio N
Journal of Pediatric Neurology 8(1):23-24, 2010..... 13
- 4 - Exposición al Timerosal (Proveniente de la Vacuna contra Tétanos y Difteria) durante el Embarazo y Neurodesarrollo de los Lactantes Amamantados a los 6 Meses**
Marques R, Dorea J, Bernardi J
Acta Paediatrica 99(6):934-939, Jun 2010..... 14
- 5 - Quemaduras en los Niños de Corta Edad: Un Estudio Retrospectivo, Comparativo, de Cohorte sobre los Resultados de Salud y del Desarrollo**
Hutchings H, Barnes P, Maddocks A, James-Ellison M y col.
Child: Care, Health and Development 36(6):787-794, Nov 2010..... 15
- 6 - Metformina de Liberación Extendida para el Tratamiento de la Obesidad en la Adolescencia. Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado por Placebo de 48 Semanas de Tratamiento y 48 Semanas de Seguimiento**
Wilson D, Abrams S, Feldman H y col.
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 164(2):116-123, Feb 2010..... 16
- 7 - Estrategias para el Uso Pediátrico de Antivirales contra la Influenza**
Smith S, Guns J
Pediatric Drugs 12(5):285-299, 2010..... 17
- 8 - Asma en los Niños: Necesidades no Cumplidas y Opciones Terapéuticas**
Maykut R, Seiger R, Brown M
Clinical Pediatrics 49(10):915-930, Oct 2010..... 19

- 9 - Enfermedad de Kawasaki Refractaria con Aneurismas Coronarios Tratada con Infiliximab**
Salas Salguero J, Gómez Pastrana Duran D, Ortiz Tardío J y col.
Anales de Pediatría 73(5):268-271, Nov 2010..... 22

Novedades seleccionadas

- 10 - Fracaso de la Clindamicina como Profilaxis Prenatal de la Enfermedad Invasiva por Estreptococos del Grupo B**
Blaschke A, Pulver L, Byington C y col.
Journal of Pediatrics 156(3):501-503, Mar 2010..... 23
- 11 - Fisiopatología de los Trastornos de la Respiración Asociados con el Sueño en Niños con Enfermedades Neuromusculares**
Arens R, Muzumdar H
Paediatric Respiratory Reviews 11(1):24-30, 2010..... 23
- 12 - Cuando Resucitar a Prematuros Extremos**
Batton D
Acta Paediatrica 99(6):810-811, Jun 2010..... 25
- 13 - Implementación del Método Madre Canguro en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales**
Nyqvist K, Anderson G, Widström A y col.
Acta Paediatrica 99(6):812-819, Jun 2010..... 26
- Más Novedades Seleccionadas..... 27
Contacto Directo..... 29
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, *Pediatría*, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	8
Alergia.....	2, 8, 10
Atención Primaria.....	A, 2-10, 12-14
Bioquímica.....	A, 2, 7, 8, 11, 14
Cardiología.....	9, 14
Cirugía.....	5, 11
Cuidados Intensivos.....	10, 13
Dermatología.....	8
Diabetología.....	14
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 2, 11
Endocrinología y Metabolismo.....	6
Epidemiología.....	1, 4, 5, 11
Farmacología.....	A, 1, 2, 6, 9, 10
Infectología.....	A, 7
Inmunología.....	4, 9
Medicina Familiar.....	3, 4, 6, 7, 12, 13
Medicina Farmacéutica.....	7, 10
Medicina Interna.....	12, 13
Neumonología.....	1
Neurología.....	3, 11
Obstetricia y Ginecología.....	12, 13
Toxicología.....	4





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astarloa †,
Michel Battouni, Pablo Bazerque,
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, Miguel A. Largaña,
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. Pilheu †,
Eduardo Pro, María Esther Río de
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúli, 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.siicsalud.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/Trabalhos 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.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Pediatria

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 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 Sínic
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
Jornal de Pediatría
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
Pediátrika
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 Infanto 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 relaten 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 - Inmunización de los Niños VIH Positivos después de la Reconstitución Inmune con Terapia Antirretroviral



Reené Naidoo, Columnista Experta
de Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Paediatric Infectious Diseases Fellow, Paediatric Infectious Diseases Unit, Red Cross War Memorial Children's Hospital, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/autorb.php/117769



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

Abstract

Immunization in HIV-infected children is a rapidly evolving field as antiretroviral therapy (ART) becomes more freely available in developing countries. It has been well described that HIV-infected individuals have suboptimal immunogenic responses to routine childhood vaccines. This article reviews the published literature over the past 10 years on immunization in children on ART focusing specifically on re-immunization. Re-vaccination is clearly necessary but optimal methods have not been clearly established. There are also two distinct groups of children to consider: infants started on ART during early infancy when their primary vaccine series is being administered and those who initiate ART beyond the age of 1 year. Recent research suggests that early ART initiation during infancy preserves B cell function and memory response to vaccines, resulting in prolonged protection. Whether booster vaccine doses are needed after primary immunization in these children remains unclear. Children, initiated on ART after the age of 1 year require repeat of the primary vaccine series or multiple booster doses due to functional immune deficits. Targeted re-immunization based on antibody titre quantification and, or lymphocyte proliferation assays is not possible in resource-limited countries. In these settings, routine re-immunization guidelines without prior laboratory screening should be developed.

Introducción

La inmunización es un componente vital de la prevención de las enfermedades en los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (2003) se propone que todos los niños infectados por el VIH deberían vacunarse de acuerdo con las normativas nacionales de inmunizaciones de cada país en particular, con la excepción de la vacuna de la fiebre amarilla en niños VIH positivos sintomáticos y de la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) en todos los niños VIH positivos.¹

Resumen

La inmunización de los niños VIH positivos es un campo de rápida evolución, ya que la terapia antirretroviral (TAR) se encuentra más fácilmente disponible en los países en vías de desarrollo. Se ha descrito adecuadamente que los pacientes infectados por el VIH presentan respuestas inmunogénicas subóptimas frente a las vacunas pediátricas de rutina. Este artículo es una revisión de la bibliografía publicada en los últimos 10 años acerca de la inmunización de los niños que reciben TAR, con énfasis específico en las reinmunizaciones. La revacunación es claramente necesaria, pero no se han establecido con claridad los métodos óptimos. Existen también dos grupos diferentes de niños a considerar: los que iniciaron la TAR durante la primera infancia, cuando se administran las primeras series de vacunas, y aquellos que inician la TAR después del primer año de vida. Las investigaciones recientes sugieren que el inicio temprano de la TAR durante la infancia preserva la función de los linfocitos B y la memoria de la respuesta a las vacunas, lo que resulta en protección prolongada. No se definió la necesidad de las dosis de refuerzo después de la inmunización primaria en estos niños. Aquellos que iniciaron la TAR después del primer año de vida requieren repetir las series de vacunas iniciales o múltiples dosis de refuerzo debido a deficiencias inmunitarias funcionales. La reinmunización dirigida sobre la base de la cuantificación de los títulos de anticuerpos, de los análisis de la proliferación de linfocitos, o ambos, no es posible en países con recursos limitados. En estos contextos, deberían proponerse normativas de reinmunización de rutina sin una pesquisa de laboratorio previa.

Se publicó una gran cantidad de bibliografía acerca de la inmunización de los niños VIH positivos sin antecedentes de terapia antirretroviral (TAR). La respuesta inmunológica a las distintas vacunas en estos niños es inferior en comparación a la población general de niños seronegativos para el VIH, y muy pocos de ellos desarrollan una respuesta de anticuerpos protectores.¹⁻⁴ Además, las medias geométricas de los títulos de anticuerpos protectores son más bajas, con una peor calidad de los anticuerpos y pérdida de la inmunidad protectora en corto tiempo. Esto ocurre por una desregulación del sistema inmune, la cual tiene lugar tempranamente durante la historia natural de la enfermedad por VIH. Aun la supresión completa de la viremia y el restablecimiento del recuento de linfocitos T CD4+ con la TAR no resuelve las

Participó en la investigación: Brian Stephen Eley, Paediatric Infectious Diseases Unit, Red Cross War Memorial Children's Hospital, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

deficiencias funcionales de la inmunidad.² En contextos con recursos limitados, la mayoría de los niños VIH positivos inician la TAR en la etapa tardía de la enfermedad, cuando los linfocitos B de memoria están alterados. En las normativas revisadas de tratamiento de la OMS se recomienda la TAR universal para todos los niños VIH positivos. Las investigaciones recientes sugieren que el inicio precoz de la TAR permite el normal desarrollo del compartimiento de linfocitos B y evita la disminución de las respuestas humorales.⁶ Con el incremento del número de niños en tratamiento, se requieren urgentes normativas acerca de la revacunación de los niños que reciben TAR.

El objetivo de esta revisión fue evaluar los datos publicados acerca de la inmunización de los niños VIH positivos que reciben TAR, y la elaboración de recomendaciones, especialmente para aquellos pacientes de áreas con recursos limitados. La estrategia de búsqueda empleada en esta revisión se describe en la Figura 1. Se accedió a los artículos adicionales por medio de las citas de los trabajos originales.

Vacunas a gérmenes inactivados

Vacuna contra la hepatitis B

La vacuna contra la hepatitis B ha sido extensamente estudiada en niños VIH positivos que reciben TAR. Cuatro estudios evaluaron la respuesta de anticuerpos con la TAR por sí sola y demostraron que el 55% al 87% de los niños no alcanzaban niveles protectores por al menos 4 años después de recibir la serie inicial de vacunación, a pesar de la reconstitución inmune.⁷⁻¹¹ Los valores más elevados de linfocitos T CD4+ en el nadir se asociaron con niveles adecuados de anticuerpos.⁹

Dos estudios analizaron la administración repetida de la serie inicial de vacunas en niños previamente inmunizados, pero sin títulos adecuados de anticuerpos. En una cohorte tailandesa se observó que el 17%, el 82% y el 92% de los niños lograron la seroconversión después de la primera, la segunda o la última dosis, respectivamente, mientras que los niños de Tanzania experimentaron una tasa de seroconversión del 70% cinco meses después de la repetición de la serie inicial de vacunas.^{8,11} Los factores predictivos de la respuesta de anticuerpos difirieron. En el estudio tailandés se observó que la alta carga viral se asociaba con peores resultados, mientras que mediante el ensayo tanzano se verificó que el porcentaje de linfocitos T CD4+ en el momento de la vacunación era una variable predictiva independiente de seroconversión.

En los estudios en los que se investigó la eficacia del refuerzo de vacunación se informó una seroconversión del 46% dos meses después de un refuerzo, en Estados Unidos.⁹ Los niños con un nadir de linfocitos CD4+ mayor del 25% y un recuento mayor del 25% en el momento de la vacunación tuvieron la mejor respuesta, con una seroconversión del 64%. En Brasil, sólo el 33% de los niños respondieron a un refuerzo único a pesar del uso de una doble dosis de vacuna, y el 66% requirió 6 refuerzos antes de la seroconversión.¹⁰

Vacuna contra la difteria, el tétanos y Bacillus pertussis (acelular)

Los estudios de inmunización con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina [*B. pertussis* acelular (DTaP)] produjeron resultados variables. En un grupo estadounidense que recibió TAR durante una mediana de 5 años, sólo el 38% tenía anticuerpos adecuados contra el tétanos al menos 5 años después de la primera serie de vacunas en la infancia.¹² Por el contrario, en una cohorte de Kenia mucho más numerosa se observó que el 78% de los niños que recibieron una serie inicial de vacunas contra el tétanos dentro de los últimos 5 años tenían niveles de anticuerpos adecuados antes de la

TAR; el 19% perdieron esos anticuerpos 6 meses después del comienzo de la TAR, y un refuerzo único en aquellos con niveles subóptimos de anticuerpos provocó seroconversión en el 75%.¹³ De la misma manera, dos estudios estadounidenses describen tasas de seroconversión de 92% y 74% después de un refuerzo único.^{12,14} No se observaron asociaciones entre la respuesta a la vacunación, el porcentaje de los linfocitos T CD4+ en el nadir, el porcentaje de linfocitos T CD4+ en el momento del estudio o la carga viral. La duración de los anticuerpos contra el tétanos, de todos modos, es incierta. Rosenblatt y col. demostraron que sólo el 38% de los niños inmunológicamente estables permanecían protegidos 8 meses después del refuerzo con vacuna antitetánica. Como contrapartida, Ching y col. informaron que el 85% de los niños vacunados conservaban inmunidad humoral protectora 12 meses después.^{12,14} Ambos estudios, sin embargo, se efectuaron con una pequeña cantidad de pacientes y se requiere mayor investigación para evaluar la extensión de la declinación de la inmunidad.

Todos los ensayos en los que se investigó la respuesta a la vacuna contra la tos ferina en niños VIH positivos se efectuaron en países industrializados con el uso de la vacuna acelular. Esto limita la aplicabilidad en los contextos con recursos limitados, en los cuales se utiliza habitualmente la vacuna contra la tos ferina con células completas. En un estudio con vacuna acelular se demostró que un refuerzo único genera una buena respuesta inicial, pero los anticuerpos decaen rápidamente dentro de los 6 a 12 meses.¹⁵ El recuento elevado de linfocitos T CD4+ y la baja carga viral al momento de la vacuna de refuerzo fueron factores predictivos de una mejor respuesta a la vacunación. No se evaluó la revacunación para la difteria en niños que reciben TAR.

Vacuna contra Haemophilus influenzae tipo B

Sin una vacunación de refuerzo, la reconstitución inmune con la TAR por sí sola no mejora la inmunidad contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). En una cohorte de Estados Unidos, sólo el 24% de los niños tratados con TAR de más de 5 años tenían valores adecuados de anticuerpos, en comparación con el 85% de los pacientes no infectados.¹⁶ Un refuerzo único en aquellos con niveles no adecuados de anticuerpos indujo

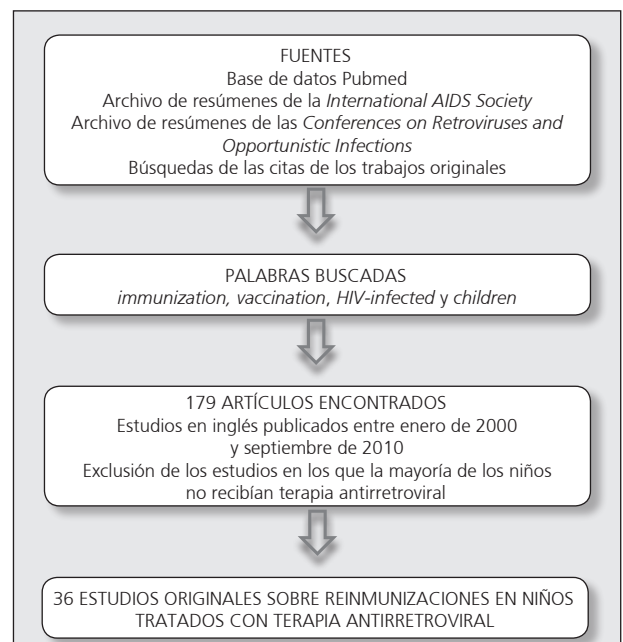


Figura 1. Estrategia de búsqueda.

Tabla 1 . Estudios originales sobre revacunación en niños tratados con TAR.

Estudio	País	Año	Vacuna	Criterios de selección de los pacientes para la vacunación	Estrategia de vacunación	Criterio de valoración
Lao-Araya M	Tailandia	2007	Hepatitis B	Anticuerpos no protectores Nadir CD4 < 15% Recuento de CD4 > 15%	Repetición de serie inicial	Respuesta de anticuerpos
Pippi F	Tanzania	2008	Hepatitis B	Anticuerpos no protectores	Repetición de serie inicial	Respuesta de anticuerpos
Abzug M	Estados Unidos	2009	Hepatitis B	CV VIH < 30 000 copias/ml	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos y memoria
Pessoa SD	Brasil	2010	Hepatitis B	Serie inicial previa de vacunación Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Rosenblatt HM	Estados Unidos	2005	Tétanos	CD4 > 15% Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Ching N	Estados Unidos	2007	Tétanos	Serie inicial previa de vacunación	Refuerzo único	Respuesta celular y de anticuerpos
Abzug M	Estados Unidos	2007	Pertussis acelular	Serie inicial previa de vacunación Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Farquhar C	Kenia	2009	Tétanos y sarampión	CD4 > 15% Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Spoulou	Grecia	2003	Hib	Todos los niños	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos y memoria
Choudhury SA	Estados Unidos	2004	Hib	Serie inicial previa de vacunación Anticuerpos no protectores	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Chokephaibulkit K	Tailandia	2004	Hib	Sin vacunación previa Anticuerpos no protectores	Vacunación inicial - única	Respuesta de anticuerpos
Abzug MJ	Estados Unidos	2006	PCV + PPV	TAR > 6 meses CV VIH < 30 000 copias/ml Sin PCV administrada con anterioridad	Refuerzo - 2 dosis de PCV y 1 dosis de PPV	Respuesta de anticuerpos
Costa Ide C	Brasil	2008	PCV	CD4 > 15%	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Madhi SA	Sudáfrica	2010	PCV	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Zucotti GV	Italia	2004	Influenza (virosomal)	Sin vacunación previa contra la influenza	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta de anticuerpos
Montoya CJ	Colombia	2007	Influenza (virus inactivados)	Todos los niños	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta de anticuerpos
Viganò, A	Italia	2008	Influenza (virosomal)	CV VIH indetectable TAR > 6 meses Sin vacunación previa contra la influenza	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta celular de anticuerpos
Amendola A	Italia	2010	Influenza (virosomal)	CV VIH indetectable	Vacuna estacional (dosis única)	Eficacia
Violari A	Sudáfrica	2010	Influenza (virus inactivados)	Todos los niños	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta de anticuerpos y eficacia
Levin MJ	Estados Unidos	2010	HPV tetravalente	CD4 > 15%	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Weinberg A	Estados Unidos	2006	Hepatitis A	CD4 > 20%	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Siberry GK	Estados Unidos	2008	Hepatitis A	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Siberry GK	Estados Unidos	2010	Conjugada antimeningocócica	Edad entre 11 y 24 años	Dosis inicial única	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Puthanakit T	Tailandia	2007	EJ	Nadir CD4 < 15% Recuento CD4 > 15% Anticuerpos no protectores	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Chokephaibulkit K	Tailandia	2010	EJ	Sin vacunación previa	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Berkelhamer S	Estados Unidos	2001	MMR	Anticuerpos no protectores	Refuerzo (1 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Melvin AJ	Estados Unidos	2003	Sarampión, tétanos, Hib	Anticuerpos no protectores	Refuerzo (no especificado)	Respuesta de anticuerpos al refuerzo
Aripibul L	Tailandia	2007	MMR	CD4 > 15%	Refuerzo (1 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Aripibul L	Tailandia	2010	MMR	CD4 > 15%	Refuerzo (1 dosis)	Memoria inmunológica
Pracnica A	Brasil	2002	Tétanos, difteria, Hib, sarampión	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y memoria
Lima M	Brasil	2004	Rubéola	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Levin MJ	Estados Unidos	2001	Varicela	CD4 > 25% Anticuerpos no protectores	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Levin MJ	Estados Unidos	2006	Varicela	Anticuerpos no protectores	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Bekker V	Países Bajos	2006	Varicela	Anticuerpos no protectores	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Armenian SH	Estados Unidos	2006	Varicela	CV VIH < 10 000 copias/ml Anticuerpos no protectores	Dosis única inicial	Respuesta celular y de anticuerpos
Son MS	Estados Unidos	2010	Varicela	Estudio de cohortes	Dosis inicial bajo TAR	Eficacia

TAR: terapia antirretroviral; CV: carga viral; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B; PCV: vacuna conjugada antineumocócica; PPV: vacuna contra polisacáridos de neumococo; HPV: virus del papiloma humano; EJ: encefalitis japonesa; MMR: triple viral (sarampión, paperas y rubéola).

inmunidad en un 42%, mientras que dos dosis de refuerzo se asociaron con una seroprotección del 83%. Los niños tailandeses de más de 2 años que no habían recibido la serie inicial de vacunación alcanzaron una respuesta protectora del 66% con una dosis de vacuna. La seroconversión se asoció de forma inversa con la carga viral para VIH.¹⁷ De manera similar, en una cohorte griega se demostró una respuesta protectora del 89% dentro del primer mes de un refuerzo único, aunque la media geométrica de los títulos fue significativamente menor que la de los sujetos de control.¹⁸ La respuesta inmune de memoria ante un segundo refuerzo no produjo cambios significativos en la media de los títulos de anticuerpos, aunque permanecían en niveles protectores 18 meses después. Estos hallazgos sugieren que los niños VIH positivos de más de 2 años podrían beneficiarse con al menos una dosis de refuerzo de la vacuna contra Hib, aunque la duración de la respuesta requiere mayor investigación.

Vacuna conjugada antineumocócica

Los niños VIH positivos conllevan una alta proporción de enfermedad por neumococo en todo el mundo y presentan un riesgo 42 veces mayor de enfermedad neumocócica invasiva en comparación con los no infectados.¹⁹ Un esquema inicial de tres dosis de una vacuna conjugada antineumocócica (PCV) 9-valente fue eficaz en un 65% en evitar la enfermedad neumocócica invasiva por esos serotipos durante un período de 2 años en los niños VIH positivos que no recibían TAR. Sin embargo, la eficacia se redujo significativamente al 39% seis años después, con el 24% de la cohorte en tratamiento con TAR.²⁰⁻²¹

El 92% de los niños que iniciaron tempranamente la TAR en el momento de la inmunización inicial contra el neumococo tenían niveles adecuados de anticuerpos, de manera similar a los niños VIH positivos no tratados con TAR, alrededor de 3 a 6 semanas después de completar la serie de vacunación.²² Sin embargo, aquellos que recibían TAR tenían mejor respuesta funcional de anticuerpos medida por medio de la actividad opsonofagocítica. Se percibieron buenas respuestas inmunitarias de memoria con linfocitos T CD4+ > 25% en el momento del refuerzo de la vacunación. Costa y col. demostraron que el 95% de los niños brasileños presentaban niveles protectores de anticuerpos después de 2 dosis de refuerzo separadas por 2 meses.²³ Abzug y col. observaron respuestas perdurables durante 6 meses en 76% a 96% de los niños de más de 2 años, con seroconversión después de dos series de dosis de vacuna PCV7, sucedidas de un refuerzo de vacuna contra polisacáridos neumocócicos (PPV23) 2 meses después.²⁴ El recuento de linfocitos T CD4+ en el momento de la inmunización, la carga viral para VIH y el estrato inmunológico de los *Centers for Disease Control* (CDC) fueron adecuados factores predictivos de la respuesta a la vacunación, mientras que la indicación de PPV23 antes del ingreso al estudio no resultó una buena variable predictiva. Estos estudios sugieren que los niños VIH positivos que reciben TAR se benefician con una serie de al menos dos vacunaciones de refuerzo, mientras que la supresión viral y un elevado porcentaje de linfocitos T CD4+ maximizan la respuesta.

Vacuna contra la influenza

Si las prioridades en salud de los países en desarrollo permiten la vacunación contra la influenza en los grupos de alto riesgo, la OMS recomienda la vacuna contra la influenza con virus inactivados en los niños VIH positivos.²⁵ Una dosis única de vacuna trivalente virosomal indujo niveles protectores de anticuerpos contra las tres cepas virales en 52% a 74% de los niños italianos VIH positivos que recibían TAR, mientras que en un estudio colombiano en el cual se utilizó vacuna con virus inactivos, la seroconversión fue de 44% a 69%.²⁶⁻²⁷ La supresión viral no modificó la respuesta de anticuerpos en ninguno de

los ensayos. No pudieron establecerse los efectos del recuento de linfocitos T CD4+, ya que la mayor parte de los niños en ambos estudios mantenían una función inmunitaria preservada. En una cohorte italiana en la que se investigó la duración de la inmunidad, se demostró que el 75% al 79% de los niños estaban protegidos un mes después de la vacunación y que 54% a 75% aún conservaban inmunidad 6 meses después.²⁸

Se observaron resultados contradictorios en dos estudios en los cuales se evaluó la eficacia de la vacuna. Entre los niños italianos tratados con TAR con altos niveles de anticuerpos (73% a 88%), como resultado de haber sido vacunados en la temporada anterior, todos alcanzaron un 100% de seroconversión con la vacuna virosomal dentro del primer mes.²⁹ Sólo el 6% presentó influenza estacional, pero todos ellos se caracterizaron por una evolución benigna sin necesidad de internación. Por el contrario, en un estudio controlado y aleatorizado, en Sudáfrica, se observó que la vacuna contra la influenza con virus inactivos era sólo moderadamente inmunogénica, con una eficacia muy baja, de sólo el 7%.³⁰ En este estudio, el 92% de los niños recibían TAR con una mediana de linfocitos T CD4+ de 33%. La vacuna con virus inactivados fue segura y no desencadenó un incremento de la carga viral para VIH. Estos ensayos demostraron que, aunque la vacuna contra la influenza puede ser inmunogénica en sujetos tratados con TAR y tiene efectos aditivos en relación con la vacunación estacional anual, se necesitan más estudios para evaluar su eficacia.

Vacuna contra el virus del papiloma humano

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano se evaluaron recientemente en un estudio controlado y aleatorizado con un grupo de 126 niñas infectadas por VIH que recibían TAR, de entre 7 y 12 años. La vacuna provocó la seroconversión para los cuatro antígenos en más del 96% de la cohorte y no se describieron efectos adversos.³¹

Vacuna contra la hepatitis A

Dado que la hepatitis A es una enfermedad endémica y autolimitada en muchos países en desarrollo, la vacuna no es una prioridad en contextos de bajos recursos. Se describió que resulta beneficiosa en pacientes de alto riesgo en áreas de baja endemia. En los niños estadounidenses que reciben TAR, una serie inicial de dos dosis indujo la seroconversión en el 97% de los pacientes con linfocitos T CD4+ > 20%, aunque en el 47% se trataba de niveles positivos bajos.³² La carga viral indetectable para VIH se asoció con títulos de anticuerpos más elevados. Siberry y col. informaron una respuesta de anticuerpos del 85%, también después de la administración de una serie inicial de dos dosis; el porcentaje de linfocitos T CD4+ y la supresión de la carga viral fueron sendos factores predictivos para la seropositividad contra el virus de la hepatitis A.³³

Vacuna antimeningocócica

En un reciente estudio se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente con polisacáridos en niños VIH positivos, de los cuales el 81% recibía TAR.³⁴ Se observó que la vacuna era segura e inducía anticuerpos protectores en un intervalo de 52% a 73% para los cuatro diferentes serogrupos. El bajo porcentaje de linfocitos T CD4+, la carga viral elevada y un estadio avanzado de la enfermedad se asociaron con menor respuesta de anticuerpos.

Vacuna contra la encefalitis japonesa

En dos estudios tailandeses se evaluó esta vacuna en niños tratados con TAR. En aquellos que no tenían anticuerpos protectores después de las dosis iniciales de la infancia, la

revacunación con dos dosis se asoció con protección en el 88% de los niños.³⁵ Recientemente, el mismo grupo de investigadores demostró que el 94% de los pacientes pediátricos que comenzaron TAR en forma temprana antes de la serie inicial de vacunas tenían inmunidad 3 meses después.³⁶

Vacunas con organismos vivos

Sarampión, paperas y rubéola (MMR)

La inmunidad contra el sarampión se atenúa rápidamente en los niños VIH positivos que no reciben TAR.³⁷ La reconstitución inmunitaria no modifica esta declinación, como se demostró en Kenia y Tailandia, donde sólo el 42% de los niños tenía títulos protectores después de 6 meses de recibir TAR.^{13,38} Además, en un estudio estadounidense se señaló que el 5% de los niños con TAR estable tenían anticuerpos basales contra el sarampión, mientras que el 40% de los integrantes de una cohorte holandesa que tenían anticuerpos antes del comienzo de la TAR perdieron esos anticuerpos específicos después de su inicio.^{39,40} En los ensayos sobre revacunación se demostró una seroconversión del 64% después de un refuerzo de MMR, en Estados Unidos, y una seroconversión del 78% tras un refuerzo de vacuna antisarampionosa, en Kenia.^{13,41} Melvin y col. informaron una seroconversión del 83% después de un mes de la revacunación, con un mantenimiento de anticuerpos contra el sarampión del 73% un año más tarde.³⁹ Asimismo, en una cohorte de Tailandia se demostró una seroconversión del 90% un mes después de una dosis única de MMR y la protección se mantuvo en niveles razonablemente elevados del 85% a los tres años de la vacunación.^{42,43} El nadir y el recuento de los linfocitos T CD4+ al momento de la inmunización, así como la carga viral y la duración de la TAR, no modificaron significativamente la respuesta a la reinmunización.^{13,42} Se destaca que los niños que fueron revacunados sólo una vez alcanzaron niveles de linfocitos T CD4+ > 15%, de acuerdo con las normativas de la OMS. En un estudio se evaluaron los niveles de anticuerpos contra el sarampión a largo plazo en 15 niños que iniciaron precozmente

la TAR antes de la vacunación inicial. Sólo el 25% de los niños con un estadio B o C de la clasificación de los CDC tenían niveles protectores de anticuerpos a los 2 años de edad, en comparación con el 90% de aquellos con un estadio N o A.⁴⁴

El uso de la vacuna MMR en lugar de la antisarampionosa aislada brinda protección adicional contra las paperas y la rubéola en los niños VIH positivos. La inmunización contra la rubéola indujo excelente inmunidad en una cohorte brasilera que inició la TAR a una mediana de edad de 3.8 meses.⁴⁵ En los niños con una inmunidad de la categoría 1 de los CDC se demostró una seroconversión del 100%, mientras que en aquellos con una categoría 2 o 3 de los CDC se observó una seroconversión del 62%. En los estudios tailandeses se mostraron resultados similares, con una seroconversión del 100% en el primer mes, del 94% a los 6 meses y del 79% a los 3 años.^{42,43} Se efectuó un menor número de ensayos en relación con las paperas. En los estudios de Tailandia se informó una respuesta de anticuerpos contra las paperas del 78% con el refuerzo de vacunación en niños tratados con TAR, que se redujo al 61% después de 3 años.^{42,43}

Vacuna antipoliomielítica

En la mayoría de los países en desarrollo, la vacuna antipoliomielítica oral con virus vivos (VAPO) se utiliza aún rutinariamente para la inmunización de los niños VIH positivos. No se dispone de investigaciones acerca de la seguridad e inmunogenicidad de la revacunación de los niños tratados con TAR. Se informó la aparición de poliomielitis parálisis asociada con la vacunación después de la administración de VAPO en 2 niños VIH positivos, pero ninguno de ellos recibía TAR al momento de la vacunación.^{47,48}

Vacuna contra la varicela

En los estudios en los que se evaluó la vacuna contra la varicela se demostró una respuesta moderada de anticuerpos en niños con TAR estable. Levin y col. demostraron una

Tabla 2. Seroconversión de anticuerpos con diferentes estrategias de vacunación.

Vacuna	Títulos protectores de anticuerpos después de la TAR sola	Seroconversión después de repetir la serie inicial de vacunación	Seroconversión después de la dosis de refuerzo	Factores asociados con la respuesta a la vacunación	Posible duración de la protección
Hepatitis B	13% - 45%	72% - 90%	33% - 46%	↑ CD4%, ↓ CV VIH	-
Tétanos	38% - 57%	-	74% - 92%	Sin efectos	38% - 85% a los 8 a 12 meses
Tos ferina	-	-	-	↑ CD4%, ↓ CV VIH	6 a 12 meses
Difteria	63%	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	24%	-	42% - 89% (1 refuerzo) 83% (2 refuerzos)	↓ CV VIH	18 meses
Conjugada antineumocócica	92% (TAR temprana)	-	76% - 96% (2 o 3 refuerzos)	↑ CD4%, ↓ CV VIH Estadio clínico temprano	-
Influenza	-	-	44% - 83%	-	54% a 75% a los 6 meses
Virus del papiloma humano	96% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	-	-
Hepatitis A	85% - 97% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	↑ CD4%, ↓ CV VIH	-
Antimeningocócica	52% - 73% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	↑ CD4%, ↓ CV VIH Estadio clínico temprano	-
Encefalitis japonesa	46%	-	88% (2 refuerzos)	-	-
Sarampión	5% - 42%	-	83% - 90%	Sin efectos	79% a 1 a 3 años
Paperas	-	-	78%	-	61% a los 3 años
Rubéola	62% - 100% (TAR temprana)	-	-	Estadio clínico temprano	79% a los 3 años
Varicela	59% - 72% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	-	-

TAR: terapia antirretroviral; CV VIH: carga viral de VIH.

seroconversión del 60% después de dos dosis de vacuna en niños con linfocitos T CD4+ > 25% y subsecuentemente observaron que aquellos con linfocitos T CD4+ > 15% tenían resultados comparables (59% a 72%).^{49,50} Como consecuencia, el *Advisory Committee on Immunization Practices* recomendó la utilización de la vacuna sólo en los niños con linfocitos T CD4+ > 15%.⁵¹ También en un estudio holandés se señaló una respuesta de anticuerpos del 60% después de un esquema de vacunación con dos dosis, mientras que en una cohorte estadounidense se demostró una seroconversión del 67% tras una dosis de vacuna.^{52,53} Después de un año, sólo el 33% conservaba anticuerpos adecuados, si bien el 90% presentaba una respuesta positiva de proliferación de linfocitos T.⁵³ El único evento adverso informado en un niño VIH positivo sin TRA fue un caso de neumonitis varicelosa después de la inmunización.⁵⁴ En un estudio de cohortes en el que se evaluó la eficacia de la vacuna, se observó que una dosis de vacunación en niños que recibían TAR se asoció con una eficacia del 82% para evitar la varicela y del 100% para evitar el herpes zóster por un período de 4 años.⁵⁵ El comienzo de la TRA por sí solo no modificó la tasa de episodios de herpes zóster en los niños no vacunados, pero el índice de infecciones se redujo en un 63% después de la vacunación. Esto sugiere que la vacuna contra la varicela es una incorporación útil al calendario de vacunación en los niños VIH positivos con linfocitos T CD4+ > 15% después de la reconstitución inmune.

Vacuna contra el rotavirus

A partir de 2009, la OMS recomendó la vacuna contra el rotavirus para todos los lactantes.⁵⁶ Se dispone de escasos datos en relación con la respuesta a esta vacuna en niños VIH positivos. En la información preliminar sobre seguridad de un estudio aleatorizado de fase II que incluyó niños infectados por VIH no se encontraron efectos adversos significativos.⁵⁷ Se requieren ensayos con mayor cantidad de participantes niños VIH positivos para determinar la seguridad y eficacia de esta vacuna.

Vacuna contra la fiebre amarilla

En la actualidad no se recomienda el uso de la vacuna con virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla en sujetos VIH positivos, dado el riesgo de encefalitis posvacunación.¹ En un estudio con adultos con un 40% de individuos que recibían TAR con un recuento de linfocitos T CD4+ > 200 células/mm³ se demostró una seroconversión del 83% después de la vacunación, sin efectos adversos graves.⁵⁸ No se dispone en la actualidad de datos acerca de la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en niños tratados con TAR.

Vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin

La OMS recomendó en 2007 que la infección por VIH es una contraindicación para recibir la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los niños VIH positivos inmunizados con BCG al nacer tienen un mayor riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI-BCG) al iniciar la TAR.⁶⁰⁻⁶³ Sin embargo, el comienzo temprano de la TAR se asoció con una reducción de 3 veces en el riesgo de SIRI-BCG (del 15.7% al 5.2%) en comparación con el comienzo tardío de la TAR.⁶⁴

Discusión

La inmunización contra las enfermedades prevenibles frecuentes en la niñez es crítica en los niños VIH positivos. En la mayoría de los estudios se demostró de manera sistemática que el inicio de la TAR no es suficiente para reestablecer la integridad de la respuesta humoral en ausencia de revacunación. Se emplearon diferentes estrategias para investigar si se requiere sólo refuerzos o bien la repetición de la serie inicial para optimizar la inmunidad. En relación con la vacuna contra la hepatitis B, parece beneficioso repetir la inmunización inicial, mientras que una o dos dosis de refuerzo de las vacunas antitetánica, tos ferina acelular, MMR, antineumocócica y contra Hib brindan niveles razonables de anticuerpos. También se investigó la duración de la protección otorgada por la reinmunización para evaluar la declinación de la inmunidad en niños que reciben TAR. Las vacunas contra el tétanos, difteria, Hib y neumococo parece brindar protección por 6 a 18 meses, mientras que las vacunas con agentes vivos (MMR y contra la varicela) se relacionan con una duración más prolongada de la protección (3 a 4 años). Se desconoce el motivo de este hallazgo, pero las vacunas con virus vivos sólo se administraron a niños con linfocitos T CD4+ > 15%. Se destaca que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión se centraron en la inmunogenicidad de las vacunas. En pocos ensayos se evaluó la eficacia clínica posterior a la revacunación. Asimismo, en 15 de los 36 estudios sólo se revacunaron los niños con niveles subóptimos de anticuerpos.

Otra inquietud en contextos con limitaciones en los recursos es el modo de implementar la revacunación en los programas de TAR a gran escala. En el mundo desarrollado, la reinmunización se lleva a cabo habitualmente en niños con niveles subóptimos de anticuerpos. En los países en desarrollo, la determinación de anticuerpos es costosa y poco práctica. Por lo tanto, debería considerarse de forma acentuada la revacunación de rutina. Se requiere mayor investigación para estimar el momento óptimo para la reinmunización, porque los efectos del porcentaje de linfocitos T CD4+, la carga viral para VIH y el estadio clínico de la infección sobre la respuesta a la vacuna no son siempre confiables, aun entre estudios con las mismas vacunas.

Sobre la base de la bibliografía actual, es difícil formular recomendaciones claras para la revacunación de los niños que reciben TAR en áreas con recursos limitados. En las futuras investigaciones deben considerarse dos campos importantes. En primer lugar, se requieren más estudios de los efectos del inicio temprano de la TAR sobre la perdurabilidad de la respuesta humoral posterior a la administración de la serie inicial de vacunas. En los pocos ensayos en los que se evaluó el efecto de la TAR temprana se demostró que, a corto plazo, estos niños responden a la vacunación tan bien como aquellos que no están infectados, debido a que la función de los linfocitos B está preservada.⁶ Se desconoce para estos niños tanto la necesidad de refuerzos como el momento adecuado para aplicar esas dosis. En segundo lugar, no se conoce la eficacia o efectividad de la revacunación de niños de mayor edad en quienes la TAR se inició en forma tardía. En consecuencia, debería optimizarse la durabilidad de la protección posterior a la revacunación, así como el momento y la frecuencia de las dosis subsiguientes de refuerzo.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 4/10/2010 - Aprobación: 25/1/2011

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 SIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Complicaciones Pulmonares en las Enfermedades Neuromusculares: Perspectiva desde la Mecánica Respiratoria

Allen J

Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EE.UU.

[*Pulmonary Complications of Neuromuscular Disease: A Respiratory Mechanics Perspective*]

Paediatric Respiratory Reviews 11(1):18-23, Mar 2010

Las enfermedades neuromusculares en los niños se asocian con compromiso del intercambio de gases y de la función de la bomba respiratoria, efectos que pueden afectar considerablemente el crecimiento y la maduración del sistema respiratorio y ser causa importante de morbilidad y mortalidad.

Los niños con enfermedades neuromusculares (ENM) pueden presentar insuficiencia pulmonar (IP) o insuficiencia de la bomba muscular respiratoria (IM); cada una de estas formas tiene importancia significativa en términos terapéuticos. La IP se caracteriza por hipoxemia, ocasionalmente en asociación con hipercarbica, atribuible al aumento del espacio muerto, en tanto que la IM se manifiesta principalmente por hipercarbica y puede ser secundaria a la depresión de los centros que regulan la respiración, a los defectos mecánicos de la bomba respiratoria o a la fatiga muscular.

Insuficiencia pulmonar

Habitualmente, en los pacientes con ENM la IP es consecuencia de neumonías recurrentes, por lo general secundarias a aspiración de alimentos durante la deglución o del reflujo gastroesofágico. La deglución suele estar afectada en estos pacientes.

Durante la deglución, el paladar blando se eleva y evita que los alimentos retrocedan hacia la nariz. La vía aérea también se eleva, de manera tal que se evita la aspiración en la tráquea. La dilatación de los músculos cricofaríngeos permite que el bolo alimenticio pase al esófago y que comience la fase peristáltica. Por ende, es frecuente que, en los pacientes con ENM, la disfunción de la deglución se asocie con aspiración. Por su parte, los niños con ENM y reflujo gastroesofágico tienen riesgo muy alto de aspiración. La aspiración crónica y recurrente ocasiona daño pulmonar irreversible por infecciones recidivantes por gérmenes de la cavidad orofaríngea. Además, el contenido ácido del estómago lesiona en forma directa las vías aéreas. La aspiración de bacterias de la boca, aerobias y anaerobias, y en los pacientes con vías aéreas artificiales o con internaciones repetidas, la exposición a gérmenes gramnegativos puede ocasionar neumonías recurrentes. Muchos enfermos con ENM con el tiempo presentan atelectasias y fibrosis pulmonar y, de hecho, la insuficiencia respiratoria representa la principal causa de muerte en estos casos.

Insuficiencia de la bomba muscular respiratoria

Los músculos respiratorios son responsables de la entrada de aire en los pulmones, al vencer las fuerzas elásticas pulmonares y de la pared torácica. La IM puede obedecer a la debilidad muscular, a la fatiga muscular o a ambos procesos. Cuando la carga es mayor, la IM puede asociarse con IP.

Factores que aumentan la carga respiratoria

Cuando la distensibilidad (*compliance*) pulmonar se reduce, la presión necesaria para cambiar el volumen pulmonar aumenta y con ello se incrementa la carga para la bomba respiratoria. Los trabajos en pacientes con ENM confirmaron la baja distensibilidad pulmonar, tal vez como consecuencia de una multiplicidad de factores, como la aspiración recurrente y la fibrosis secundaria, entre ellos. Aun así, algunos trabajos muy meticulosos revelaron que si bien la adaptabilidad pulmonar es baja en los pacientes con ENM, cuando los cambios en los volúmenes respiratorios se expresan como porcentaje de la capacidad pulmonar total, la distensibilidad en realidad es normal. Es decir, aunque la pérdida del volumen alveolar se asocia con menor distensibilidad pulmonar, en los alvéolos remanentes las propiedades elásticas están relativamente conservadas. Sin embargo, el trabajo respiratorio necesario para aumentar los volúmenes pulmonares es mayor cuando la distensibilidad se reduce.

La pared torácica también puede comprometerse y aumentar el trabajo de la bomba respiratoria. Un trabajo efectuado en adultos con ENM reveló que la adaptabilidad de la caja torácica se reduce de manera considerable, mientras que la distensibilidad abdominal se eleva ligeramente. No obstante, en esta población, el resultado final es la reducción de la distensibilidad de la pared del tórax.

Debe destacarse que los niños con ENM pueden tener mayor distensibilidad de la pared torácica, que se reduce progresivamente con los años. La mayor distensibilidad de la pared del tórax también puede tener consecuencias desfavorables porque puede permitir el colapso durante la inspiración y ocasionar movimientos paradójicos de la caja torácica y del abdomen. Cualquiera sea el caso, la mecánica respiratoria ineficiente se acompaña de aumento del trabajo respiratorio.

La mayor predisposición al colapso en la vía aérea superior también puede aumentar la resistencia. Los músculos respiratorios superiores se contraen en forma fásica durante la inspiración de manera de resistir las fuerzas de Bernoulli que tienden al colapso. Los pacientes con ENM y con menor tono de los músculos aéreos pueden presentar obstrucción significativa durante la inspiración, una situación que se agrava aún más durante la ventilación por presión negativa. Todas estas anomalías predisponen a la fatiga muscular.

Factores que afectan la bomba respiratoria

Por lo general, los pacientes con ENM presentan debilidad de los músculos respiratorios y de la bomba. El diafragma es el músculo principal durante la inspiración, tanto en los niños como en los adultos. Este músculo actúa como un pistón que disminuye la presión intratorácica, con lo cual es posible el

pasaje de aire a los pulmones. Empero, el diafragma también cumple otras dos funciones importantes: cuando se contrae, la presión intrabdominal aumenta considerablemente y se origina una fuerza hacia arriba en las costillas inferiores. El resultado final es el aumento de las dimensiones de la caja torácica inferior.

Los músculos externos intercostales tienen una función importante durante la inspiración debido a su orientación oblicua. Por el contrario, los músculos intercostales internos participan en la espiración. Por lo general, estos músculos intervienen en la mecánica respiratoria durante el ejercicio o cuando hay aumento del trabajo respiratorio; en cambio, durante la respiración normal, tienen actividad mínima.

La respiración paradójica es la consecuencia de la debilidad y de la ineficiencia de los músculos respiratorios y se caracteriza por la falta de sincronismo entre los movimientos de la caja torácica y del abdomen. La movilidad paradójica permite valorar los grupos musculares que están principalmente afectados por la debilidad muscular. Por ejemplo, si en la inspiración el abdomen se mueve hacia fuera y la caja torácica hacia adentro es probable que estén comprometidos los músculos intercostales. Cuando sucede lo opuesto –el abdomen se mueve hacia adentro en la inspiración y la caja torácica lo hace hacia fuera– seguramente existe debilidad del diafragma.

Cuando los pacientes con ENM inhalan CO_2 no tienen capacidad para aumentar la ventilación en forma suficiente para eliminar la retención de CO_2 . Sin embargo, este fenómeno no refleja necesariamente un trastorno central de la respiración. De hecho, debido a las limitaciones del sistema mecánico e incluso cuando el sistema central de conducción es normal, el aparato ventilatorio no es capaz de adaptarse a la nueva situación y eliminar el exceso de CO_2 . De hecho, los trabajos en pacientes con ciertas ENM, por ejemplo distrofia muscular, revelaron que la conducción ventilatoria no está comprometida.

El índice de tensión-tiempo (ITT) es un buen parámetro para valorar la fatiga de los músculos respiratorios. La fatiga muscular es la incapacidad para mantener la fuerza contráctil en relación con una carga constante. El ITT refleja la probabilidad de que los músculos respiratorios presenten fatiga. En general, se acepta que cuanto mayor es la presión que el diafragma puede soportar, mayor es la posibilidad de fatiga. Esta también aparece cuando el tiempo inspiratorio aumenta en relación con la totalidad del ciclo respiratorio. La medición del ITT requiere de la valoración de las presiones transdiafragmáticas, por ejemplo con catéteres en el esófago y en el estómago. También puede valorarse en forma no invasiva el ITT de la totalidad de los músculos respiratorios y no sólo del diafragma. En los niños con ENM, el ITT de los músculos respiratorios está elevado, una situación que sugiere fatiga muscular. El trastorno obedece casi exclusivamente al mayor cociente entre la presión media inspiratoria y la presión inspiratoria máxima.

Valoración de la función respiratoria en las ENM

Las pruebas funcionales pulmonares y los estudios de la función de los músculos respiratorios permiten conocer la funcionalidad pulmonar y respiratoria en los pacientes con ENM. Las pruebas funcionales muestran patrones característicos: en la curva de flujo y volumen, el pico de flujo es bajo debido a la debilidad de los músculos respiratorios. Además, se observa una caída característica del flujo a volumen residual, tal vez en relación con la debilidad de los músculos espiratorios y con las alteraciones en la movilidad de la pared torácica. En los pacientes con ENM, la capacidad vital está reducida; en los niños con distrofia muscular de Duchenne no se comprueba el "crecimiento" normal de la capacidad

vital. Más aún, la capacidad vital disminuye a medida que la debilidad se torna más importante. En un estudio, la caída de la capacidad vital a un litro predijo la muerte a los 3 años.

La tos normal requiere de tres fases: una inspiración profunda, el cierre de la glotis y la espiración forzada; estos fenómenos ocasionan la eliminación eficaz del moco desde las vías aéreas. La incapacidad para generar estas fases parece asociarse con mayor mortalidad en los sujetos adultos con ENM.

La oscilometría forzada puede ser de ayuda para evaluar la función pulmonar en los pacientes con ENM y, especialmente, en los sujetos que no pueden cooperar en las maniobras de espiración forzada. La valoración de la impedancia Z del sistema respiratorio puede brindar información sobre las propiedades elásticas, sobre las propiedades de resistencia y sobre la inercia del sistema. Todavía no se dispone de estudios de este tipo para la población pediátrica.

Fuerza de los músculos respiratorios

La fuerza de los músculos respiratorios se reduce en los pacientes con ENM, en tanto que en los enfermos con miastenia *gravis*, el tratamiento con piridostigmina puede revertir la alteración. Las presiones máximas de los músculos respiratorios, valoradas en los niños durante el llanto, están reducidas.

Consecuencias para el tratamiento

Los trastornos mencionados son importantes para optimizar el tratamiento destinado a la eliminación de las secreciones, para el entrenamiento de los músculos respiratorios y para la asistencia ventilatoria. Los dispositivos especiales para eliminar las secreciones simulan los cambios en las presiones que se producen con la tos.

El entrenamiento de los músculos respiratorios es beneficioso en términos de las presiones inspiratorias máximas en los pacientes con miastenia o con distrofia muscular de Duchenne. Si bien en estos casos el entrenamiento muscular reduce la sensación de disnea, valorada con la *Borg Visual Analogue Scale*, todavía no se sabe si los efectos favorables se traducen en mejor calidad de vida y en menor morbilidad.

La administración de corticoides puede mejorar la función de los músculos respiratorios en los sujetos con distrofia muscular de Duchenne; además, estos agentes parecen asociarse con retraso en la declinación de la función respiratoria y de la necesidad de asistencia ventilatoria, entre otros beneficios.

La ventilación nocturna invasiva y no invasiva mejora la fatiga respiratoria en los pacientes con ENM y puede atenuar los signos y los síntomas de hipercarbia, fatiga, disnea, cefaleas, trastornos del sueño y somnolencia excesiva diurna. El beneficio persiste durante el día, probablemente como consecuencia de que los músculos que permanecen en reposo durante la noche trabajan mejor al día siguiente y debido a que la menor concentración de CO_2 durante la noche permite la eliminación renal de bicarbonato y el establecimiento de un nuevo umbral para el control de la respiración, en asociación con la menor alcalosis metabólica.

La ventilación nocturna también podría mejorar la adaptabilidad de la pared torácica al evitar la contractura de las articulaciones costovertebrales. Sea cual fuere el mecanismo, parece reducir la morbilidad en los pacientes con ENM.

Los estudios futuros serán de gran importancia para comprender mejor la mecánica de los músculos respiratorios y para aplicar los conocimientos a la creación de nuevas

estrategias de terapia. Las investigaciones de este tipo son particularmente importantes en los niños y se deben evaluar los efectos a largo plazo de la ventilación mecánica sobre la función pulmonar y de la pared del tórax. Por último, concluye el autor, la mejor comprensión de las bases celulares y moleculares que participan en la fatiga muscular será de gran ayuda para la introducción de nuevos tratamientos físicos y farmacológicos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115363

2 - Intervención Aleatorizada con Montelukast en la Posbronquiolitis: Efecto sobre la Desgranulación de los Eosinófilos

Kim C, Choi J, Koh Y y colaboradores

Inje University, Seúl, Corea del Sur; Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur

[A Randomized Intervention of Montelukast for Post-Bronchiolitis: Effect on Eosinophil Degranulation]

Journal of Pediatrics 156(5):749-754, May 2010

El tratamiento con montelukast reduce la desgranulación de los eosinófilos y los episodios de sibilancias, luego de la bronquiolitis asociada con el virus respiratorio sincicial.

La mayoría de los niños con bronquiolitis aguda se recuperan en el transcurso de unos pocos días; sin embargo, en un porcentaje considerable de pacientes, las sibilancias recidivan durante períodos prolongados. Este fenómeno está asociado con eosinofilia, con activación de los eosinófilos y con la liberación de diversos mediadores, entre ellos, la proteína catiónica de los eosinófilos (PCE), cisteinil leucotrienos (CLT) y citoquinas que pueden ocasionar daño bronquial. Dos estudios revelaron que en la bronquiolitis asociada con el virus respiratorio sincicial (VRS) hay activación de los eosinófilos; además, se constató una asociación entre la eosinofilia periférica en el momento de la infección viral y la recurrencia de las sibilancias.

Un estudio sugirió que la actividad secretoria de los eosinófilos podría ser un importante marcador de la enfermedad; en comparación con el recuento de estas células, el estado de activación se puede conocer mejor si se determinan los niveles séricos de la PCE y de la neurotoxina derivada de los eosinófilos (NDE). La concentración elevada de la PCE se asoció con sibilancias recurrentes en preescolares y sería un factor predictivo de sibilancias luego de la bronquiolitis asociada con el VRS. Los niveles de la NDE también se han vinculado con los episodios de sibilancias en los niños con asma. La NDE es más estable que la PCE y representaría un mejor marcador de la desgranulación de los eosinófilos.

En la bronquiolitis, la concentración de los CLT se eleva. Aun así, los estudios con antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARTL) han dado resultados discordantes. En un trabajo previo llevado a cabo por los autores en pacientes con bronquiolitis, la concentración de los CLT en la vía aérea se correlacionó con el número de eosinófilos en los bronquios. En esta investigación, los expertos determinaron el efecto del montelukast –un ARTL– sobre la desgranulación de los eosinófilos en la bronquiolitis por VRS y analizaron si la menor desgranulación se asocia con una reducción del índice de recidiva de las sibilancias.

Métodos

El estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo abarcó niños de 6 a 24 meses, internados por un primer episodio de bronquiolitis por VRS. Se excluyeron los pacientes con antecedente de asma o con tratamiento antiasmático y los enfermos con sibilancias previas a la bronquiolitis. Se incluyó un grupo control, integrado por 50 niños sanos de 6 a 22 meses, sin antecedentes de alergia, asma o infección de la vía aérea en las 4 semanas previas al estudio.

La gravedad de la bronquiolitis se estableció según la frecuencia respiratoria, las sibilancias, la retracción, la disnea y el cociente inspiratorio/espírotorio. La infección por el VRS se confirmó mediante la identificación antigénica en aspirados nasofaríngeos con inmunofluorescencia indirecta. Todos los pacientes recibieron agonistas beta₂; en cambio, no fueron tratados con corticoides. Los participantes fueron asignados a 4 mg diarios de montelukast por vía oral o a placebo, durante 12 semanas. Los niños fueron controlados clínicamente durante un año. Periódicamente se tomaron muestras de sangre para la determinación de la NDE con enzimoimmunoensayo.

El objetivo primario de la investigación fue determinar el efecto del montelukast sobre la desgranulación de los eosinófilos, según los niveles de la NDE. El parámetro secundario de evaluación fue el efecto del tratamiento con montelukast sobre los episodios de sibilancias, luego de la bronquiolitis asociada con el VRS. En el análisis estadístico se aplicaron pruebas de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney.

Resultados

La muestra final de análisis estuvo integrada por 150 pacientes (79 en el grupo activo y 71 en el grupo placebo); 28 niños del grupo control finalizaron el estudio. Los participantes de todos los grupos fueron similares en relación con la edad, el sexo, los antecedentes de atopia y el tratamiento. Aunque el recuento de eosinófilos fue semejante en los dos grupos de niños con bronquiolitis, éste fue significativamente mayor en ambos grupos, respecto del grupo control ($p < 0.05$). La gravedad de la enfermedad, a juzgar por la puntuación sintomática, la necesidad de oxígeno y la utilización de agonistas beta₂, fue igual en los dos grupos de tratamiento. La bronquiolitis resultó moderada a grave; la duración promedio de la internación fue de 5 días.

No se registraron diferencias en la frecuencia de efectos adversos de laboratorio ni en el aumento del peso a lo largo de los 12 meses del estudio.

La concentración basal de la NDE fue significativamente más alta en los enfermos en comparación con el grupo control ($p < 0.001$); sin embargo, no se observaron diferencias importantes entre los dos grupos de tratamiento. A los 3 meses del estudio, los niveles séricos de la NDE aumentaron sustancialmente en el grupo placebo ($p < 0.0001$) y disminuyeron en forma significativa en los niños asignados al montelukast ($p < 0.01$) aunque sin llegar a los valores del grupo control. A los 6 meses, la concentración de la NDE fue similar a la de los controles; a pesar de que se registró un leve aumento en la concentración de la NDE entre el sexto y el noveno mes, los niveles se mantuvieron significativamente más bajos durante los 12 meses de seguimiento ($p < 0.001$) respecto de los valores en el grupo placebo.

La incidencia acumulada de episodios de sibilancias fue mayor en los niños del grupo placebo, respecto de los pacientes tratados con montelukast; la diferencia entre los grupos fue significativa entre los 9 y los 12 meses ($p = 0.039$). Más aún, la incidencia acumulada de sibilancias fue similar en los niños que recibieron montelukast y en los del grupo control, durante los 12 meses.

La concentración de la NDE a los 3 meses se correlacionó significativamente con el número total de episodios de sibilancias a los 12 meses en el grupo placebo

($r = 0.720$; $p < 0.0001$) y en el grupo de tratamiento activo ($r = 0.531$; $p < 0.001$). Al aplicar un umbral de 53 ng/ml, la concentración alta de NDE a los 3 meses se asoció con un valor predictivo positivo de sibilancias en los 12 meses de seguimiento del 57%; el valor predictivo negativo fue del 76%, mientras que la sensibilidad y la especificidad resultaron del 72% y 62%, respectivamente.

Discusión

Los hallazgos de la investigación indican que el tratamiento con montelukast se vincula con una reducción de los niveles de la NDE, luego de la bronquiolitis asociada con la infección por el VRS. Asimismo, el montelukast redujo la recurrencia de las sibilancias especialmente entre los 9 y 12 meses del estudio. En conjunto, los datos sugieren que la administración de montelukast durante 3 meses disminuye la desgranulación de los eosinófilos y los episodios de sibilancias recurrentes en estos pacientes. El beneficio persiste durante meses, luego de interrumpido el tratamiento. Sin duda, los resultados justifican mayor investigación al respecto.

En los pacientes con bronquiolitis aguda por el VRS, los niveles basales de la NDE y la eosinofilia periférica fueron significativamente más altos respecto de los valores observados en los controles comparables en edad. Los hallazgos son similares a los que se registraron con la PCE; sin embargo, la medición de la NDE es metodológicamente más fácil.

La alergia subyacente pudo haber contribuido al incremento de la NDE; de hecho, en los individuos sensibilizados (con atopia hereditaria o con dermatitis atópica), las infecciones virales pueden inducir la producción de sustancias que atraen eosinófilos, por ejemplo, eotaxina, desde las células epiteliales de la vía aérea. La heterogeneidad genética es otro factor que puede contribuir a los niveles altos de la NDE y existen indicios de que el aumento de la concentración de esta última podría tener cierta actividad antiviral durante la bronquiolitis por VRS.

En la presente investigación, la administración de montelukast durante un trimestre redujo la desgranulación de los eosinófilos durante 12 meses como mínimo. La concentración de la NDE a los 3 meses se correlacionó con la incidencia acumulada de los episodios de sibilancias; por lo tanto, añaden los expertos, la valoración de dicha proteína a los 3 meses podría representar un marcador predictivo del riesgo de recidiva de las sibilancias, después de la bronquiolitis aguda.

Las observaciones en conjunto sugieren que la desgranulación de los eosinófilos tiene un papel importante en la recurrencia de las sibilancias y avalan la utilización de los ARLT para la prevención de esta complicación. Un estudio previo reveló que la liberación de CLT durante la infección por el VRS es máxima entre el tercero y el octavo día, un hecho de gran importancia clínica porque dichas moléculas ejercen fuertes efectos proinflamatorios. En este contexto, la NDE es liberada casi con exclusividad por los eosinófilos y la reducción del mediador en relación con el tratamiento con montelukast sería un marcador de la menor inflamación eosinofílica en la vía bronquial.

En conjunto, los hallazgos del presente estudio indican que el tratamiento con montelukast reduce la desgranulación de los eosinófilos y la incidencia de episodios recidivantes de sibilancias en los pacientes que han presentado bronquiolitis asociada con el VRS. Por su parte, los resultados avalan la importancia clínica de la utilización de agentes con capacidad de inhibir la desgranulación de los eosinófilos y la determinación de la NDE a los 3 meses de la bronquiolitis, como factor predictivo de futuros episodios de sibilancias, concluyen los expertos.

3 - Mioclonías Benignas de la Infancia Temprana

Vigevano F, Specchio N

Bambino Gesù Children's Hospital, Roma, Italia

[Benign Myoclonus of Early Infancy]

Journal of Pediatric Neurology 8(1):23-24, 2010

Los criterios principales para el diagnóstico de las mioclonías benignas de la infancia temprana son la semiología de los episodios, su relación con el estado de alerta y la excitación, el comienzo en el primer año de vida, el desarrollo madurativo normal del niño y los electroencefalogramas de sueño y vigilia normales.

En 1977, Lombroso y Fejerman acuñaron el término mioclonías benignas de la infancia temprana (MBIT) para describir los episodios paroxísticos semejantes a los espasmos infantiles, pero con características clínicas y electroencefalográficas distintivas que permiten diferenciarlas del síndrome de West. En este artículo se describen las MBIT.

Las MBIT constituyen un trastorno paroxístico no epiléptico que aparece en niños sanos durante el primer año de vida, autolimitado y de duración variable. Generalmente desaparece durante el segundo año de vida. Los episodios se caracterizan por sacudidas repetitivas de los músculos del cuello o de los miembros superiores, con flexión súbita o rotación de la cabeza y extensión con abducción de los miembros, sin cambios en el estado de conciencia. En algunos casos, se describe la flexión tónica asociada de los miembros superiores. En otros casos, se observa caída de la cabeza o disminución del tono del tronco, semejante a la epilepsia atónica. En un número significativo de pacientes, los movimientos se describen como temblores de la cabeza, hombros o miembros superiores. La intensidad y duración de los fenómenos motores varía de un episodio único a una serie de contracciones. Generalmente, la manifestación principal son los temblores de los músculos axiales, sin signos focales. Los episodios se producen durante la vigilia y pueden desencadenarse por un estado de alerta, frustración o excitación; generalmente se producen en salvas separadas por 3 a 4 minutos. El electromiograma permite clasificar los episodios como mioclónicos, espasmos, contracciones tónicas breves, temblores, atonía o mioclonías negativas. El origen no epiléptico del trastorno se demostró por los registros obtenidos por video-electroencefalograma (EEG) y la normalidad del EEG durante los episodios. La naturaleza de los movimientos es motivo de controversias. Algunos expertos proponen el término "espasmos infantiles no epilépticos". Sin embargo, los autores señalan que, según los datos electromiográficos de 5 casos, los episodios duran más de 200 ms y las contracciones son generalmente episodios tónicos breves más que mioclonías verdaderas o espasmos. Asimismo, destacan la naturaleza "temblosa" de los episodios. El EEG permite diferenciar las MBIT de otros trastornos motores paroxísticos tanto epilépticos como no epilépticos. El diagnóstico correcto permite evitar métodos diagnósticos agresivos y el tratamiento anticonvulsivo. El pronóstico es siempre bueno. Los diagnósticos diferenciales comprenden a todos los trastornos no epilépticos manifestados como movimientos anormales, con aparición en el primer año de vida. La duración de los episodios es mayor en las distonías paroxísticas. Las mioclonías neonatales benignas del sueño aparecen durante el primer mes de vida y los episodios se producen durante el sueño tranquilo. Las convulsiones tónicas reflejas de la primera

infancia generalmente se producen en posición erecta y siempre están desencadenadas por estímulos. El síndrome de Sandifer se caracteriza por contracciones tónicas breves del cuello y los miembros superiores; los episodios se asocian con la alimentación y están relacionados con el reflujo gastroesofágico.

Los espasmos infantiles epilépticos pueden semejar las MBIT. En ambos, los episodios varían en intensidad desde movimientos breves de la cabeza a espasmos típicos con contracción axial súbita de 1 a 2 s de duración. En las MBIT no se observan las características estereotipadas típicas de los espasmos infantiles, y en las salvas los ataques no tienen la misma periodicidad. La diferenciación es posible por las alteraciones electroencefalográficas y el retraso madurativo que se observan en el síndrome de West.

Conclusión

Los criterios principales para el diagnóstico de las MBIT son la semiología de los episodios, su relación con el estado de alerta y la excitación, el comienzo en el primer año de vida, el desarrollo madurativo normal del niño y los EEG de sueño y vigilia normales. El curso es autolimitado y el desarrollo madurativo permanece normal.



+ Información adicional en

www.siiisalud.com/dato/resiic.php/115372

4 - Exposición al Timerosal (Proveniente de la Vacuna contra Tétanos y Difteria) Durante el Embarazo y Neurodesarrollo de los Lactantes Amamantados a los 6 Meses

Marques R, Dorea J, Bernardi J

Fundação Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, Brasil; Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

[*Thimerosal Exposure (From Tetanus-Diphtheria Vaccine) During Pregnancy and Neurodevelopment of Breastfed Infants at 6 Months*]

Acta Paediatr 99(6):934-939, Jun 2010

No hubo alteración en los parámetros del neurodesarrollo con la exposición materna al etilmercurio contenido en las vacunas con timerosal en los lactantes amamantados exclusivamente por 6 meses.

La exposición intraútero a químicos ambientales como el mercurio (Hg) puede afectar el sistema nervioso central (SNC) y producir alteraciones en el neurodesarrollo o cambios leves capaces de inducir respuestas adaptativas, que en muchos casos se observan años después. En los períodos vulnerables, la mejor protección del SNC es la evitación. Los compuestos orgánicos de Hg se encuentran entre las sustancias más neurotóxicas y sus efectos dependen de la estructura del SNC en el momento de la exposición. Las investigaciones sobre la toxicocinética y toxicodinamia del timerosal y su metabolito, el etilmercurio (eHg) en recién nacidos y lactantes es muy limitada, a pesar de que se utiliza en pequeñas cantidades como preservante en las vacunas desde 1930. La mayoría de los datos derivan de los estudios sobre el metilmercurio (MeHg). Se desconoce la seguridad de la exposición a pequeñas cantidades de eHg como las que se encuentran en las vacunas que contienen timerosal. Los pocos estudios toxicológicos derivan de los realizados en animales y modelos teóricos. No hay pruebas de trastornos neurológicos en los niños expuestos al eHg

provenientes de las vacunas que contienen timerosal. Esas vacunas deben utilizarse con precaución en el embarazo. No es el caso de la vacuna antitetánica, cuyo uso nunca fue cuestionado y se considera seguro, que se utiliza para aumentar la protección contra el tétanos de las madres y los neonatos. No obstante, sólo se evaluó el componente de toxoide tetánico con relación a las malformaciones. No es esperable que las pequeñas concentraciones de timerosal utilizadas como preservantes en las vacunas causen malformaciones anatómicas. La preocupación sobre la seguridad referida a la exposición, en las primeras etapas de la vida, al eHg proveniente de las vacunas que contienen timerosal es reciente. Los estudios epidemiológicos sobre esa exposición y los efectos sobre el neurodesarrollo aparecieron en los últimos 5 años, pero no se determinaron los riesgos de la exposición intraútero. El objetivo de los autores fue estudiar el efecto de las pequeñas dosis de timerosal contenidas en las vacunas combinadas contra tétanos y difteria (Td) aplicadas a las embarazadas, sobre el neurodesarrollo de los niños amamantados exclusivamente durante 6 meses.

Materiales y métodos

El estudio original no se diseñó con el objetivo de evaluar el impacto del timerosal, como marcador de la exposición prenatal al Hg, sobre el neurodesarrollo de los niños, sino el del Hg contenido en el pescado. Posteriormente, durante el proceso de revisión de ese estudio para su publicación, se llamó la atención sobre la posibilidad de exposición al Hg orgánico por el timerosal contenido en las vacunas. Esto motivó que se revisaran los datos sobre las inmunizaciones de la población estudiada previamente y se encarara la presente investigación. Participaron embarazadas de entre 15 y 45 años en las que, como parte de la atención prenatal, se revisó el calendario de vacunación. Se recomendó la inmunización con 3 dosis en las no vacunadas previamente, mientras que entre las vacunadas, 1 refuerzo con una dosis si transcurrieron más de 5 años de la última dosis. Las vacunas contenían 0.01% de timerosal y la concentración de Hg de las dosis de las vacunas contra Td fue de 25 µgHg/0.5 ml. Diecinueve mujeres no recibieron la vacuna durante el embarazo, 63 recibieron entre 1 y 3 dosis, y de las 50 que recibieron 3 dosis, en el 20% (n = 10) la última fue durante el puerperio. Después del nacimiento, se procedió al examen clínico y al registro del puntaje de Apgar de los recién nacidos. Se tomaron muestras de cabello de las madres y sus hijos durante la internación conjunta en la maternidad, que se repitieron a los 6 meses, para determinar la cantidad total de Hg por procedimientos de laboratorio de rutina. A los 6 meses, se les realizó a los lactantes la evaluación neurológica e intelectual mediante la prueba *Gesell Developmental Schedules* (GDS) por profesionales entrenados. La GDS mostró una correlación significativa con el desarrollo mental a los 6 a 7 años medida por la versión adaptada de la escala *Wechsler Intelligence Scales for Children*. La GDS puede evaluar las reacciones del neurodesarrollo (voluntarias, espontáneas o aprendidas) y los reflejos. También, se evaluaron las reacciones posturales, la presión manual, la locomoción y la coordinación, la capacidad constructiva, la comunicación visual y auditiva, y las reacciones individuales a las personas y los estímulos. Los resultados se expresaron como puntajes del neurodesarrollo (o cocientes del desarrollo [CD]) de las áreas específicas: capacidad adaptativa, capacidades motoras (motor grueso) y del lenguaje, y capacidad social/emocional. Un CD de 68 o menos indica un retraso en una o más áreas, mientras que un CD entre 69 y 85 indica alguna alteración orgánica. Se estableció la comparación entre 2 grupos: uno integrado por lactantes con amamantamiento exclusivo por 6 meses hijos de madres que recibieron entre 1 y 3 dosis de Td durante el embarazo, y el otro correspondiente a los hijos de las mujeres no vacunadas durante el embarazo.

Para determinar la asociación entre las variables se utilizó la correlación de Spearman. La significación estadística se estableció con valores de p inferiores a 0.05. Se aplicó un análisis de regresión multivariado a los datos y se tuvieron en consideración las variables asociadas con los puntajes de la GDS a los 6 meses y la exposición materna al etHg.

Resultados

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los puntajes de la GSD, como tampoco en el peso de nacimiento. La exposición fetal al timerosal en el grupo de Td varió no sólo en función del estado de vacunación materno, sino principalmente en función de la edad gestacional (indicador del grado de vulnerabilidad fetal). De las 63 mujeres vacunadas durante el embarazo con Td, 12 recibieron sólo una dosis (7 se vacunaron en el segundo trimestre y 5 en el tercer trimestre). De las 50 mujeres que recibieron 3 dosis, la mayoría ($n = 40$) recibieron las 3 durante el embarazo.

Las correlaciones de Spearman entre el Hg en el pelo materno y en el neonatal mostraron significación estadística ($r = 0.353$, $p = 0.0011$). También se analizaron con la correlación de Spearman el contenido de Hg del pelo neonatal y la exposición materna a la Td, sin que se encontrara una correlación significativa ($r = 0.060$, $p = 0.5922$).

La GDS a los 6 meses se asoció significativamente con la concentración total de Hg del pelo del recién nacido, pero no fue sensible al número de vacunas Td recibidas por la madre durante el embarazo.

Discusión y conclusión

Este es el primer estudio que evaluó el efecto de la exposición prenatal al timerosal por medio de la vacunación materna con Td sobre el neurodesarrollo. El principal hallazgo fue que la exposición materna al Hg durante el embarazo tiene el potencial para predisponer a los niños a alteraciones en el neurodesarrollo a los 6 meses. La variable más importante que interactuó con el puntaje de la GDS fue la concentración de Hg en el pelo neonatal, mientras que la exposición materna al etHg contenido en la vacuna Td no interactuó significativamente con el puntaje de la GDS a los 6 meses. Si bien el contenido de Hg en el pelo materno se correlacionó significativamente con el contenido de Hg en el pelo neonatal (exposición prenatal), no hubo una correlación significativa entre la dosis total materna del Hg de las vacunas que contienen timerosal y el hallado en el pelo neonatal.

Pocos estudios evaluaron los efectos de la exposición al timerosal durante el embarazo. En uno de ellos, y en coincidencia con la presente investigación, se documentó que no hubo diferencias en los parámetros neurológicos al nacer y a las 8 semanas de vida entre los lactantes expuestos a vacunas antigripales que contienen timerosal y los no expuestos.

El etHg se metaboliza rápidamente de la sangre de los lactantes y el Hg orgánico cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y se acumula en el SNC. En comparación con el meHg, el etHg permanece más tiempo en el cerebro después de la desalquilación. Se ha sugerido la existencia de un período de latencia asociado con la toxicidad con las bajas dosis de exposición al meHg contenido en el pescado, hecho que puede tener consecuencias más tarde.

En conclusión, no hubo alteración en los parámetros del neurodesarrollo, evaluados con el puntaje de la GDS, con la exposición materna al etHg contenido en las vacunas con timerosal en los lactantes amamantados exclusivamente por 6 meses. Sin embargo, el neurodesarrollo en las primeras etapas de la vida es sensible a la exposición intraútero al Hg.

5 - Quemaduras en los Niños de Corta Edad: Un Estudio Retrospectivo, Comparativo, de Cohorte sobre los Resultados de Salud y del Desarrollo

Hutchings H, Barnes P, Maddocks A, James-Ellison M y colaboradores

Swansea University, Swansea, Reino Unido; ABM University NHS Trust, Swansea, Reino Unido; Public Health Wales, Carmarthen, Reino Unido

[Burns in Young Children: A Retrospective Matched Cohort Study of Health and Developmental Outcomes]

Child: Care, Health and Development 36(6):787-794, Nov 2010

Las quemaduras se producen más frecuentemente en el hogar y se deben en su mayoría a escaldaduras. Los niños con antecedentes de quemaduras no difirieron de los controles en el desarrollo o la asistencia escolar a los 6 años.

Las quemaduras se observan en más del 50% de los niños de 2 años o menos y la mayoría no son intencionales, pero son más frecuentes en los hogares con menor nivel socioeconómico. Constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad. Datos de un estudio no controlado indicaron que los niños que presentaron quemaduras mostraron dificultades en el desarrollo, principalmente en el habla y el lenguaje. Sin embargo, se desconoce si estos trastornos eran previos o aparecieron luego de la quemadura y si influye la situación socioeconómica. Los objetivos de este estudio fueron evaluar a los niños atendidos por quemaduras en el *Welsh Regional Burns Centre*, Swansea, Reino Unido para describir la naturaleza, curso y causa de las lesiones y comparar la salud y el desarrollo con un grupo control.

Métodos

El diseño del estudio fue retrospectivo y de cohorte. Se revisaron las historias clínicas de los niños atendidos por quemaduras menores de 3 años entre septiembre de 1994 y agosto de 1997. Por cada caso se asignó un control de edad, sexo y nivel socioeconómico similar. Los controles se identificaron a partir de la base de datos *Community Child Health* (CCH). Ambos grupos se compararon para determinar la existencia de diferencias en la salud física y psicosocial y en el desarrollo hasta los 6 años. Los datos se recolectaron a partir de los registros hospitalarios, las bases de datos de los departamentos de emergencias, la base de datos CCH, las bases electrónicas de los servicios sociales y los registros escolares. Específicamente en los casos, se registraron además los datos acerca de la naturaleza, curso y causa de las quemaduras y las complicaciones.

Para las comparaciones entre los grupos se utilizaron la prueba de McNemar para los datos categóricos y la prueba t pareada para los datos continuos. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 145 casos y 145 controles, aunque uno de los casos se perdió en el seguimiento. El nivel de privaciones económicas (de menor a mayor privación) en los casos y controles fue del 13.1%, 17.5%, 15.2%, 29.3% y 21.4%. La distribución fue representativa de los datos poblacionales del censo 2001 para Swansea y Neath Port Talbot.

El grupo de casos estuvo compuesto por 83 varones (57.2%) y 62 mujeres (42.8%), con una edad promedio de 16 meses (0-36 meses) y un peso de 11.5 kg (mediana) al momento de la quemadura. El promedio de niños en el grupo familiar fue de 1.83. De los datos disponibles de 117 casos, 101 (86%) se encontraban con hermanos en el hogar al momento de la quemadura y en el 67% había 2 adultos en

el hogar al momento de producirse el incidente. La mediana del porcentaje de superficie corporal quemada fue del 2% (< 0.25%-50%). El 79% de las quemaduras fueron superficiales, el 9% parciales, el 9% mixtas y el 3% totales. La mediana de la internación fue de 3 días (0-33 días). La mayor parte de los casos de quemaduras se produjeron en horarios de comidas (desayuno, almuerzo y merienda) y en el hogar (88.3%). Los sitios más frecuentes de quemaduras fueron los miembros. La clasificación de las quemaduras fue la siguiente: 67.6% escaldaduras, 31% por contacto, 0.7% químicas y 0.7% eléctricas. El 12% de las quemaduras requirieron injertos que se realizaron entre 1 y 28 días después de la lesión. Hubo un solo caso de quemadura de la vía aérea que requirió ventilación mecánica asistida. Entre las complicaciones agudas se citan: intoxicación por monóxido de carbono (n = 1), infecciones en la herida (n = 3) y fracaso parcial del injerto (n = 1), y entre las tardías: cicatrices (n = 9). La tasa de no asistencia al seguimiento fue del 24%. En el 89.7% (n = 130) de los casos las quemaduras fueron accidentales, no accidentales en el 0.7% (n = 1) e indeterminadas en el 9.6% (n = 14). El 22% de los pacientes se derivaron a servicio social.

No hubo diferencias entre los casos y los controles en la edad materna (media de 25.9 años para los casos y 27 años para los controles). No hubo diferencias entre los casos y los controles en las mudanzas a otras áreas geográficas, aunque más casos que controles cambiaron de hogar dentro de la misma área (48.3% contra 14.5%; p = 0.001). En los casos, el 48.3% requirió alguna internación por una patología no relacionada con las quemaduras o sus complicaciones en comparación con el 39.3% de los controles (p = 0.008). En el momento de producirse la quemadura, el 90% de los casos tenían su esquema de vacunación completo, mientras que en el grupo control el porcentaje fue del 88.8%. Al momento del ingreso escolar, el 79% de los casos y el 79.7% de los controles tenían su esquema de vacunación completo (p > 0.05). La asistencia escolar fue del 90% en los casos y del 91% en los controles (diferencia no significativa). Tampoco se registraron diferencias entre los casos y los controles en el desarrollo a los 6 años (p > 0.05).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran que los mecanismos de las quemaduras en niños de corta edad fueron similares a los publicados previamente, las más frecuentes de las cuales fueron las escaldaduras. También se confirmó que la mayoría de los casos de quemaduras se produjeron en el hogar y en el horario de las comidas. Estos datos enfatizan la necesidad de encarar medidas de prevención que eviten los accidentes en el hogar. Destacan que las familias de los casos se mudaron más frecuentemente que los controles y ello pudo haber contribuido con las tasas de ausentismo en las consultas de seguimiento.

A diferencia de lo encontrado en un estudio previo, no controlado, no se registraron diferencias significativas entre los casos y los controles en cuanto al desarrollo. Las divergencias pueden deberse a que en aquella investigación no se contó con datos comparativos, pudo haber diferencias en la gravedad de los casos y no se controlaron las variables socioeconómicas. No obstante, la falta de diferencias significativas entre los casos y los controles en el desarrollo y la asistencia escolar en este estudio pudieron deberse al poder estadístico limitado.

En conclusión, las quemaduras se producen más frecuentemente en el hogar y se deben en su mayoría a escaldaduras, lo que resalta la necesidad de programas de prevención. Los niños con antecedentes de quemaduras no difirieron de los controles en el desarrollo o la asistencia escolar a los 6 años.

6 - Metformina de Liberación Extendida para el Tratamiento de la Obesidad en la Adolescencia. Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado por Placebo de 48 Semanas de Tratamiento y 48 Semanas de Seguimiento

Wilson D, Abrams S, Feldman H y colaboradores

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.; University of California, San Francisco, EE.UU.; Children's Hospital Boston, Boston, EE.UU.

[Metformin Extended Release Treatment of Adolescent Obesity]

Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 164(2):116-123, Feb 2010

La metformina de liberación extendida, junto con las modificaciones en el estilo de vida, produjo una disminución leve pero significativa en el índice de masa corporal en adolescentes obesos, efecto que se mantuvo 12 a 24 semanas después de interrumpido el tratamiento. El fármaco fue seguro y bien tolerado.

La obesidad y el sobrepeso en la infancia alcanzan proporciones epidémicas. En los Estados Unidos, las tasas de obesidad se triplicaron en los últimos 50 años. Informes recientes indican que, en ese país, el 31.9% de los niños tienen sobrepeso y obesidad. La obesidad en la edad pediátrica, especialmente durante la adolescencia, se asoció con una morbilidad significativa, con riesgo de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión, así como de obesidad y enfermedad cardiovascular en la edad adulta. El tratamiento estándar de la obesidad en la infancia comprende modificaciones del estilo de vida que consisten en dieta y ejercicio. Empero, la eficacia de este enfoque se asoció con la intensidad del programa, mientras que mostró una gran variabilidad interindividual y dificultad en el mantenimiento a largo plazo. La metformina se utiliza frecuentemente como terapia primaria o adjunta en adolescentes obesos no diabéticos. Sin embargo, hay pocos datos a corto plazo que avalen este tratamiento y no se ha aclarado si sus efectos sobre el índice de masa corporal (IMC) se asociaron con cambios en la composición corporal o en la sensibilidad a la insulina. Los autores llevaron a cabo un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 48 semanas de duración, sobre la terapia con metformina de liberación extendida (LE) en adolescentes obesos no diabéticos.

Métodos

La hipótesis de estudio fue que el tratamiento de los adolescentes obesos con metformina LE, junto con las modificaciones del estilo de vida, puede disminuir el IMC en comparación con el placebo y las mismas intervenciones del estilo de vida. El estudio se llevó a cabo entre octubre de 2003 y agosto de 2007 en 6 centros del *Glaser Pediatric Research Network*. Participaron adolescentes de entre 13 y 18 años con obesidad (IMC en el percentil 95 o superior para la edad y el sexo), aunque con un peso inferior a 136 kg (el peso límite para la realización de absorciometría de rayos X de energía dual [DEXA]). Se excluyeron a los adolescentes con diabetes mellitus o antecedentes de utilización de medicación contra la diabetes mellitus, con resistencia a la insulina o en tratamiento para adelgazar. En la visita inicial se excluyó la presencia de diabetes mellitus con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Al inicio, también se realizaron otras determinaciones de laboratorio en ayunas, DEXA y tomografía computarizada (TC) de abdomen para evaluar el contenido y la distribución de la grasa abdominal. Luego de un período de preinclusión de 4 semanas, en el cual los

adolescentes recibieron placebo (80% de adhesión terapéutica) y debieron asistir a 2 a 3 sesiones sobre modificaciones del estilo de vida, se aleatorizaron en una relación 1:1 para recibir 200 mg de metformina LE o placebo durante 48 semanas. La metformina LE se aumentó escalonadamente hasta 2 000 mg/día, dosis que se administró entre las semanas 8 y 52. En cada consulta de seguimiento se evaluó la adhesión terapéutica y se registraron los efectos adversos. El programa de modificación del estilo de vida consistió en un incremento de la actividad física y la optimización de la ingesta alimentaria. El principal componente del programa de modificación del estilo de vida fue la alimentación saludable, pero no se asignó un objetivo calórico específico. Los participantes recibieron, además, comprimidos multivitamínicos y 1 000 mg de carbonato de calcio. En intervalos regulares, hasta las 100 semanas, se realizó un examen físico con la determinación del estadio puberal según el método de Tanner, la toma de medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura, cálculo del IMC) y estudios de laboratorio; la PTOG, la DEXA y la TC abdominal se realizaron al inicio, en la semana 52 (última dosis de la medicación) y en la semana 100 (fin del estudio). Se calcularon el índice de resistencia a la insulina con el HOMA-IR (*homeostasis model assessment-insulin resistance*), el índice de sensibilidad a la insulina y la actividad de las células beta.

Para el análisis estadístico se aplicó el principio de intención de tratar. En todos los análisis se utilizaron pruebas de 2 colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de ($p = 0.05$).

Resultados

Se aleatorizaron 77 adolescentes, 39 al grupo de metformina LE y 38 al grupo placebo; 27 y 19 se evaluaron en las semanas 52 y 100, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las características demográficas ni en las tasas de abandono.

La metformina LE tuvo influencia leve, pero estadísticamente significativa, sobre el IMC en las 52 semanas iniciales del estudio. La media del IMC ajustado por centro médico, sexo, raza y edad aumentó 0.2 en el grupo placebo y disminuyó 0.9 en el grupo de metformina LE. La diferencia en la media del IMC de -1.1 representa aproximadamente 3 kg de diferencia en el peso para una estatura de 165 cm. La diferencia en la media del IMC ajustado se observó desde la semana 32 de tratamiento. La diferencia en el IMC entre los grupos persistió por 12 a 24 semanas luego de la interrupción de la medicación. Posteriormente, la media del IMC en el grupo de metformina aumentó a niveles similares al grupo placebo. Ni la raza, el sexo ($p > 0.20$), el centro médico, la educación paterna, los antecedentes familiares de diabetes tipo 1 o 2 ($p > 0.10$), los niveles iniciales de insulina en ayunas, la respuesta insulínica en la PTOG, el índice de sensibilidad a la insulina o el HOMA-IR modificaron significativamente el efecto de la metformina sobre el IMC en todo el grupo.

La metformina LE no produjo efectos significativos sobre la composición corporal, la grasa abdominal o los índices insulínicos. El puntaje z del IMC y la masa grasa por DEXA mostraron cambios similares al IMC, aunque la media en la diferencia ajustada entre los 2 grupos no alcanzó significación estadística.

La adhesión terapéutica fue buena y similar en ambos grupos, tanto en la toma de la medicación oral como en la asistencia a las sesiones de modificación del estilo de vida.

Los efectos adversos más frecuentes entre las semanas 4 y 52 fueron cefaleas, náuseas, vómitos, infecciones respiratorias altas y manifestaciones musculoesqueléticas. No hubo diferencia entre los grupos en la incidencia de los efectos adversos. Las cefaleas fueron la reacción adversa comunicada con mayor asiduidad entre las semanas 52 y 100.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que, según su conocimiento, este es el primer estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que determinó los efectos de la metformina LE sobre el IMC en los adolescentes obesos durante 1 año de tratamiento y un período de seguimiento luego de la terapia. La adición de metformina LE a un programa de modificación del estilo de vida durante 12 meses produjo una mejoría significativa en el IMC, con independencia de los niveles iniciales de insulina en ayunas, que persistieron durante 12 a 24 semanas luego de interrumpido el tratamiento. La diferencia media en el IMC de -1.1 al año fue comparable a la observada en otros ensayos controlados y aleatorizados sobre el tratamiento con metformina en adolescentes obesos, aunque en ellos el período terapéutico fue inferior (6 meses).

Recuerdan que el principal factor contribuyente para la diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica es la obesidad. La metformina redujo la incidencia de esta enfermedad y disminuyó el peso en los adultos con sobrepeso y obesidad. Los mecanismos de acción para estos efectos no se han dilucidado por completo, pero pueden involucrar efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos mediante la adenosina monofosfato quinasa. Al igual que lo encontrado en otros estudios a corto plazo en adolescentes obesos, la metformina no produjo cambios significativos sobre la adiposidad central, los índices insulínicos o los parámetros lipídicos. Sin embargo, la presente investigación no tuvo el poder suficiente como para evaluar el efecto de la metformina sobre los índices insulínico o lipídico.

Los trastornos gastrointestinales no son infrecuentes al comienzo del tratamiento con metformina, algo que también se constató en esta investigación.

En conclusión, la metformina LE, junto con las modificaciones del estilo de vida, produjo una disminución leve pero significativa en el IMC en adolescentes obesos, efecto que se mantuvo 12 a 24 semanas después de interrumpido el tratamiento. El fármaco fue seguro y bien tolerado. Los resultados obtenidos indican que puede tener un papel importante en el tratamiento de la obesidad en la adolescencia. Se requieren estudios a largo plazo para definir los efectos del tratamiento con metformina sobre los riesgos asociados con la obesidad en los adolescentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115376

7 - Estrategias para el Uso Pediátrico de Antivirales contra la Influenza

Smith S, Guns J

University of Florida, Gainesville, EE.UU.

[*Antivirals for Influenza: Strategies for Use in Pediatrics*]

Pediatric Drugs 12(5):285-299, 2010

Los antivirales constituyen una opción eficaz para el tratamiento y la prevención de la influenza en los niños. En los pacientes que pueden usar terapia inhalatoria, el zanamivir es una alternativa empírica, pero en niños más pequeños o que no toleran este medicamento, se propone el uso de oseltamivir.

La influenza estacional se caracteriza por el inicio abrupto de fiebre, síntomas respiratorios y mialgias. Esta enfermedad se vincula con niveles relevantes de morbimortalidad en

todos los grupos etarios. Si bien la letalidad asociada con la influenza suele atribuirse a los sujetos de edad avanzada, las tasas de hospitalización y mortalidad entre los menores de 5 años alcanzan niveles similares o mayores a los descritos en los ancianos. Estos índices guardan una relación inversa con la edad de los niños y son más acentuados en los menores de 2 años. Asimismo, las complicaciones como la sobreinfección bacteriana y la bronquiolitis, entre otras, son más frecuentes en ese grupo de pacientes.

A pesar de las recomendaciones para la inmunización de los pacientes pediátricos con vacunas específicas, las tasas de vacunación aún resultan bajas. Por otra parte, si bien esta estrategia se asocia con una reducción significativa en el riesgo de infección, los cambios antigénicos anuales pueden disminuir la eficacia global de la vacunación. Además, los niños suelen recibir sólo una de las 2 dosis recomendadas al comienzo de la temporada de vacunación. De acuerdo con los autores, la combinación de estos factores con los índices relevantes de morbimortalidad convierte a la terapia antiviral en una opción necesaria. En este contexto, presentan los resultados de una revisión de las publicaciones en inglés relacionadas con el uso de antivirales para el tratamiento de la influenza en la población pediátrica, después de una búsqueda efectuada en la base de datos Medline y en la información provista por la OMS, la FDA y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Virus de la influenza

Los expertos recuerdan que los virus de la influenza A, B y C forman parte de la familia de los ortomixovirus, si bien sólo los tipos A y B se asocian con la influenza estacional en los seres humanos. El virus A se clasifica en función de la presentación fenotípica de 2 antígenos de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Las variaciones antigénicas explican la necesidad de la reformulación anual de la vacuna con el objetivo de predecir las cepas predominantes en la temporada posterior. Mientras que la H se une con los receptores que contienen ácido siálico en las células del hospedero, la N se encarga de la lisis de esos receptores para permitir la liberación de los nuevos virus después de la replicación. Las aves acuáticas y ribereñas son reservorios naturales de estos virus. Los subtipos H1 a H3, N1 y N2 se asocian con síntomas clínicos significativos en los seres humanos y se transmiten en forma interhumana. La cepa aviaria H5N1 se vincula con elevada virulencia y altas tasas de mortalidad en los seres humanos. Asimismo, la cepa H1N1 de origen porcino mantiene una patogenia similar a las variantes estacionales del virus de la influenza A.

Adamantanos

Los virus de la influenza se replican en la vía aérea entre el primer y el tercer día de la infección. Por lo tanto, el comienzo del tratamiento antiviral en los niños debe iniciarse en forma precoz para impedir el momento máximo de la replicación. El comienzo después de las 48 h se vincula con una menor reducción de la duración de la enfermedad.

Los adamantanos (amantadina y rimantadina) son antivirales que impiden la formación de un canal iónico de transmembrana asociado con la proteína viral M2, la cual se vincula con la endocitosis inicial de los virus. De este modo, estos medicamentos impiden el desnudamiento y la replicación viral, aunque estas acciones sólo se describen en el virus A, ya que el virus B contiene canales iónicos M2 diferentes.

La amantadina y la rimantadina han sido aprobadas para la profilaxis y el tratamiento de la influenza estacional. Se las considera un recurso alternativo para la quimioprofilaxis de los sujetos expuestos a la cepa H1N1 cuando el zanamivir está contraindicado o no se encuentra disponible.

En relación con su uso para el tratamiento, la amantadina

constituye una opción eficaz y aprobada en niños mayores de 1 año. En un metanálisis de 2 ensayos se describió una reducción no significativa en el riesgo relativo de fiebre en comparación con el placebo. Por otra parte, la rimantadina se utiliza como tratamiento en los mayores de 17 años, pero se admite su uso como profilaxis en niños desde el primer año de vida. Si bien parece reducir la diseminación viral en forma significativa, este medicamento no se asocia con diferencias en términos de la reducción de síntomas cuando se lo comparó con el tratamiento sintomático.

Entre los efectos adversos asociados con el uso de amantadina se citan las náuseas, el insomnio y la diarrea, así como la depresión, la irritabilidad, las cefaleas y la xerostomía, que se han relacionado con la liberación de catecolaminas. Se indica fisostigmina intravenosa en los casos de sobredosis aguda, que puede asociarse con convulsiones y mortalidad. Por otra parte, las reacciones adversas relacionadas con la rimantadina son limitadas e involucran en especial al sistema nervioso central.

Los autores advierten que la resistencia a los adamantanos se ha incrementado en la última década. Este proceso se atribuye a una sustitución de un aminoácido único en la región de transmembrana de la proteína M2. Se estima que el 30% de los pacientes infectados por la cepa H3N2 presentan resistencia adquirida durante el tratamiento, aunque este nivel podría encontrarse subestimado en niños y sujetos inmunocomprometidos. En este contexto, no se recomienda el uso de estos medicamentos como monoterapia o para la profilaxis de la infección por los virus de la influenza, aunque se postula su utilidad en la terapia combinada de las cepas H1N1 con resistencia elevada al oseltamivir.

Inhibidores de la neuraminidasa

En este grupo de medicamentos se incluyen el zanamivir, el oseltamivir y el peramivir. La N es una enzima viral que reconoce y degrada el enlace entre los nuevos viriones y los residuos de ácido siálico de las células del hospedero. Por lo tanto, la acción de la N se vincula con la liberación de los nuevos virus a la circulación y con la facilitación del transporte viral entre las células vecinas. Los inhibidores de la enzima, en consecuencia, atenúan la capacidad de diseminación viral.

El zanamivir fue el primero de los inhibidores de la N aprobados para su uso. Se administra por vía intranasal, debido a su escasa biodisponibilidad por vía oral. Por su formulación en un inhalador de polvo seco, su absorción y eficacia clínica pueden disminuir en ausencia de un flujo inspiratorio adecuado. Por lo tanto, no se indica zanamivir en menores de 5 años. En niños de mayor edad, se ha demostrado una reducción de los síntomas asociados con la influenza y de la necesidad del uso de medicamentos para el control de las manifestaciones relacionadas con la enfermedad. Asimismo, se ha comprobado su utilidad para la profilaxis, con disminución significativa de la incidencia de influenza entre los contactos de sujetos infectados.

Por otra parte, el oseltamivir se encuentra aprobado para el tratamiento y la profilaxis en pacientes desde el año de vida. Se dispone de cápsulas orales y de una formulación para reconstitución como suspensión. Los autores recuerdan que el oseltamivir es una prodroga del carboxilato de oseltamivir, el cual se encuentra químicamente relacionado con el zanamivir, aunque difiere por el agregado de una cadena de glicerol que le otorga características más lipófilas.

El oseltamivir constituye una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de la influenza en niños y adultos. Este medicamento se ha asociado con una reducción significativa de la mediana de la duración de la enfermedad. Del mismo modo, se ha observado en estudios abiertos que la profilaxis

posterior a la exposición parece disminuir la diseminación de la influenza entre los contactos de pacientes infectados. De todas maneras, se dispone de pocos datos relacionados con la eficacia y la seguridad del oseltamivir en menores de 1 año. A pesar de la ausencia de ensayos prospectivos, los CDC permitieron su utilización en ese grupo etario a partir de 2009, con la indicación de 3 mg/kg en una toma diaria para la profilaxis (en sujetos de entre 3 y 12 meses) o en 2 dosis diarias para el tratamiento (en menores de 1 año). En la mayor parte de las normativas se propone evitar el uso de este medicamento en los niños prematuros debido al riesgo de niveles circulantes elevados.

Si bien el oseltamivir en general es bien tolerado, se han descrito efectos adversos gastrointestinales transitorios. Sin embargo, se ha informado después de la comercialización la aparición de reacciones adversas neuropsiquiátricas. En un análisis retrospectivo de 103 pacientes menores de 1 año, no se reconoció una mayor incidencia de estas manifestaciones en comparación con los individuos que recibieron amantadina o rimantadina. Por otra parte, los inhibidores de la N se definen como medicamentos de clase C en relación con el embarazo. En estas pacientes, se prefiere el uso de zanamivir debido a su escasa absorción sistémica.

En otro orden, los autores admiten un incremento de la resistencia del virus de la influenza al oseltamivir. La mutación His275Tyr en la N se ha vinculado con niveles elevados de resistencia en cepas H1N1 asociadas con la pandemia de 2009. De todos modos, los casos de resistencia en la población pediátrica parecen infrecuentes en los estudios clínicos.

Otras alternativas

No se recomienda en forma habitual el uso de tratamientos combinados con adamantanos e inhibidores de la N. Sin embargo, ante la posibilidad de resistencia viral con la utilización de un único fármaco, se postula que la inhibición de la replicación del virus en diferentes etapas de su ciclo vital podría resultar una alternativa de interés. Si bien los estudios disponibles no presentan suficiente potencia estadística, el tratamiento combinado podría considerarse en áreas con alto nivel de resistencia al oseltamivir.

Además, se encuentran en estudio diferentes fármacos nuevos, entre los que se mencionan otros inhibidores de la N (zanamivir intravenoso, laninamivir, peramivir) de potencial utilidad en adultos y niños.

Se señala que la influenza estacional se asocia con complicaciones secundarias como la neumonía y la otitis media, que provocan un mayor número de consultas al sistema de salud, una reducción de la productividad y mayor ausentismo laboral y escolar. En un análisis retrospectivo de los adultos y niños medicados con oseltamivir durante temporadas previas de influenza, se demostró una reducción significativa de la incidencia de estas complicaciones, con mayor énfasis en los pacientes de menos de 12 años.

Conclusiones

Los antivirales constituyen una opción eficaz para el tratamiento y la prevención de la influenza en los niños. En los pacientes que pueden usar terapia inhalatoria, el zanamivir es una alternativa empírica de primera elección, pero en niños más pequeños o que no toleran este medicamento se propone el uso de oseltamivir.

8 - Asma en los Niños: Necesidades no Cumplidas y Opciones Terapéuticas

Maykut R, Seiger R, Brown M

Novartis Pharma AG, Basiles, Suiza; Kaiser Permanente, Los Angeles, EE.UU.; University of Arizona, Tucson, EE.UU.

[*Asthma in Pediatric Patients: Unmet Need and Therapeutic Options*]

Clinical Pediatrics 49(10):915-930, Oct 2010

Aunque el porcentaje de niños con asma grave mal controlada es bajo, la enfermedad con estas características ocasiona consecuencias muy desfavorables para el paciente y para los sistemas de salud.

La prevalencia de asma, la enfermedad crónica más frecuente en la niñez, aumentó considerablemente en los últimos años en asociación con diversos factores, entre ellos la sensibilización atópica. La gravedad del asma se relaciona con la concentración de la IgE total en el suero. De hecho, se estima que la atopía es responsable del 55% de los casos de asma entre los 6 y los 19 años; el papel sería más importante aún en el asma persistente. Actualmente se consideran cuatro niveles sintomáticos: asma intermitente, asma leve persistente, asma moderada persistente y asma grave persistente; alrededor del 5% al 10% de los sujetos con asma tienen la forma más grave. Por ejemplo, en el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, la prevalencia de asma grave en los niños de 6 a 7 años fue del 4.9%. La falta de control de los síntomas muy a menudo tiene que ver con el tratamiento subóptimo o con la falta de adhesión a la terapia. En la presente revisión, los autores resumen las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas del asma en la niñez, especialmente de la enfermedad más grave.

Consecuencias de la enfermedad

En 2007, el *Centers for Disease Control and Prevention* estimó que entre 2001 y 2003 se produjeron más de 164 consultas ambulatorias por año por cada 100 pacientes de menos de 4 años y 62 visitas anuales por cada 100 enfermos de 5 a 14 años como consecuencia del asma. Esta entidad fue el principal motivo de consulta y la tercera causa de internación en los pacientes de menos de 15 años.

La enfermedad ocasiona un deterioro significativo de la calidad de vida, trastornos del sueño, consultas a los departamentos de guardia y limitaciones sustanciales para la actividad física.

Control del asma y enfermedades concomitantes

Con frecuencia, los pacientes asmáticos tienen rinitis; existen múltiples similitudes anatómicas y fisiológicas entre las vías aéreas superior e inferior y se considera que la rinitis es un factor predictivo de asma más grave. El tratamiento de la rinosinusitis crónica se acompaña de beneficios importantes sobre el control del asma.

Los niños con dermatitis atópica tienen más riesgo de presentar asma. En un estudio prospectivo, el 43% de los pacientes con dermatitis atópica presentaron asma en el transcurso de los 7 años de seguimiento. En otra investigación, el 34% de los pacientes con dermatitis atópica entre los 6 y 36 meses tuvieron asma durante los 13 a 22 años de observación. Los mecanismos involucrados en dicha asociación todavía no se conocen.

La obesidad eleva el riesgo de aparición de asma; el aumento del índice de masa corporal (IMC) es común en los niños asmáticos y se ha visto que la funcionalidad respiratoria disminuye en la medida que el IMC aumenta. Por el contrario, la reducción del peso se asocia con mejor control de la enfermedad respiratoria.

Papel de la IgE en el asma alérgica

Los niveles de la IgE específica frente a los alérgenos comunes tienen una participación decisiva en la patogenia del asma. La IgE interacciona con receptores en la superficie de las células cebadas y de los basófilos e induce la liberación de numerosos mediadores inflamatorios. Diversos estudios demostraron una asociación entre los niveles de IgE y la gravedad del asma. Un trabajo genético que abarcó 400 pacientes de 7 a 18 años con asma reveló que los niveles elevados de IgE sérica total se correlacionan con un aumento sustancial del puntaje de gravedad del asma, con el riesgo de internación por asma y con una menor función pulmonar. En el *Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma* (EGEA), la concentración de IgE total fue mayor en los pacientes tratados con corticoides inhalatorios (CI) en el año previo y en los enfermos con antecedente de alguna internación por asma. En otra investigación, los niveles promedio de IgE fueron significativamente más altos en los niños con asma grave en comparación con los enfermos con asma moderada o leve.

En un porcentaje considerable de pacientes asmáticos, la exposición a alérgenos inhalatorios puede desencadenar una exacerbación asmática. Por su parte, la sensibilización frente a alérgenos perennes o estacionales parece ser un factor predictivo de aparición de asma en años posteriores. Por ejemplo, en una investigación prospectiva en 654 niños de 1 a 4 años con tos persistente, la sensibilización frente al epitelio de gato o de perro o a ácaros del polvo doméstico predijo la presencia de asma a los 6 años. Por su parte, en el *German Multicentre Allergy Study*, en 1 314 niños seguidos hasta los 13 años, la sensibilización frente a ácaros o epitelio de animales se asoció con una menor funcionalidad respiratoria en la edad escolar. Un estudio prospectivo en 82 niños internados por sibilancias antes de los dos años de vida reveló que la IgE específica frente al trigo, a la clara del huevo o a los alérgenos inhalatorios predecía el asma en años posteriores de la niñez. La alergia alimentaria es un factor de riesgo significativo de exacerbaciones asmáticas graves en la infancia.

Diagnóstico y evaluación

El asma es difícil de diagnosticar en los niños porque los síntomas, especialmente la tos y las sibilancias, pueden obedecer a otras múltiples enfermedades. Por ejemplo, señalan los autores, la bronquitis crónica, la bronquitis espasmódica, las infecciones del tracto respiratorio superior (sobre todo las asociadas con rinovirus y con el virus respiratorio sincial), el reflujo gastroesofágico y la apnea obstructiva del sueño son algunas causas comunes de tos y sibilancias en los niños. Menos frecuentemente, las manifestaciones clínicas son atribuidas a fibrosis quística, traqueomalacia, inmunodeficiencias primarias, infecciones parasitarias, cardiopatías congénitas u otras anomalías. Las pruebas funcionales son difíciles de realizar en los niños pequeños, una situación que complica aún más el diagnóstico preciso.

Se considera que en los niños de 5 años o menos existen 3 patrones de sibilancias: sibilancias tempranas y transitorias; sibilancias precoces y persistentes y sibilancias de inicio después del año de vida. Este último fenotipo se asocia con un mayor riesgo de asma. El *Asthma Predictive Index* es un instrumento útil para identificar a los niños con sibilancias que tienen un mayor riesgo de presentar asma con posterioridad. Dicho índice incluye las sibilancias antes de los 3 años con al menos 1 de los 2 factores principales de riesgo: antecedente de asma en los padres o de eccema, o al menos 2 de los 3 factores leves de riesgo —eosinofilia, sibilancias en ausencia de resfriados y rinitis alérgica. Dicho índice se creó a partir de los datos proporcionados por el estudio longitudinal *Tucson Children's Respiratory Study* que abarcó 1 200 recién nacidos sanos. El *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) también acepta estos factores predisponentes de asma.

Una vez que se confirma el diagnóstico de asma se debe establecer la gravedad de la enfermedad para indicar el tratamiento correspondiente. La gravedad es una característica intrínseca del asma y se divide en las categorías mencionadas previamente. Según el NAEPP, los hallazgos que diferencian al asma grave del asma leve a moderada incluyen los síntomas durante el día, los despertares nocturnos más de una noche por semana (a menudo todas las noches), la utilización de medicación de rescate varias veces por día, las limitaciones importantes para la realización de las actividades cotidianas o el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) de menos del 60% del valor esperado. Otros factores que sugieren asma grave incluyen las exacerbaciones frecuentes con necesidad de tratamiento sistémico con corticoides, la elevación persistente del óxido nítrico en el aire exhalado a pesar de la utilización de dosis elevadas de CI y la falta de respuesta a los corticoides por vía oral.

En el abordaje del asma es fundamental el control periódico de la enfermedad, tanto en los niños pequeños de 0 a 4 años como en los mayores, de 5 a 11 años. En este contexto, el asma puede estar bien controlada, poco controlada o mal controlada en función de los síntomas, de los parámetros espirométricos, de la calidad de vida, de las exacerbaciones, del tratamiento farmacológico y de la satisfacción del enfermo. El *Asthma Insights and Reality* reveló que los padres tienden a subestimar la gravedad del asma de sus hijos y a sobrestimar el grado de control. De hecho, en la investigación, el porcentaje de pacientes con asma grave persistente, según los criterios del *Global Initiative on Asthma*, fue tres veces más alto que el estimado por los padres.

Abordaje y opciones terapéuticas

La educación, la evitación de la exposición a los alérgenos involucrados y la terapia farmacológica son los pilares esenciales en el abordaje del paciente asmático. El enfermo y sus padres deben conocer las características de la enfermedad; el niño debe participar en el proceso de aprendizaje. La disminución de la frecuencia y de la intensidad de exposición a los alérgenos responsables podría asociarse con una reducción de la sintomatología y, tal vez, con prevención de la sensibilización.

La terapia farmacológica tiene por objetivos el control de los síntomas y evitar las exacerbaciones. La gravedad del asma determina el tratamiento inicial, mientras que el control del asma indica los ajustes posteriores en la medicación. El tratamiento antiasmático incluye los fármacos para el asma persistente que deben utilizarse en forma regular, así como las medicaciones de rescate para el alivio de los síntomas agudos. En el *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens* (TENOR), un estudio en niños con asma grave o de difícil tratamiento, el 96% de los pacientes de 6 a 11 años estaban medicados con beta₂ agonistas de acción corta, el 95% recibían CI, el 74% estaban tratados con beta₂ agonistas de acción prolongada (BAAP), el 73% recibían modificadores de los leucotrienos, el 15%, corticoides por vía sistémica, el 10%, anticolinérgicos, el 8% metilxantinas y el 9%, cromoglicato de sodio o nedocromil. A pesar de ello, la utilización de los servicios médicos fue elevada y se constató una declinación de la funcionalidad respiratoria.

Normas para el tratamiento farmacológico

Los CI representan la medicación más eficaz para el lograr el control de la inflamación subyacente y son los fármacos de primera línea para el tratamiento prolongado. La administración sostenida de CI reduce la gravedad de los síntomas y el índice de exacerbaciones e internaciones, revierte la obstrucción bronquial, disminuye la hiperreactividad de la vía aérea y mejora la calidad de vida. Sin embargo, estos agentes no modifican el curso natural de la enfermedad cuando su administración cesa. Más aún, la respuesta clínica a

los CI varía sustancialmente de un enfermo a otro. Si bien los CI son muy beneficiosos para mantener el control del asma a largo plazo, no modifican el proceso patológico subyacente, inclusive cuando el tratamiento comienza en los primeros años de vida. El *Prevention of Early Asthma in Kids*, que abarcó 285 niños de 2 a 3 años con riesgo elevado no reveló cambios en la aparición de los síntomas o en la función respiratoria al año de interrumpido el tratamiento durante 2 años con fluticasona; durante la fase de terapia activa, sin embargo, los síntomas estuvieron bien controlados. Igualmente, en el *Prevention of Asthma in Childhood* en 411 pacientes, la administración de budesonida por vía inhalatoria no tuvo efectos sobre la progresión del asma intermitente a la enfermedad persistente y no brindó beneficios durante los episodios de sibilancias agudas en los niños de riesgo elevado. En otra investigación, el tratamiento con budesonida dos veces por día no afectó el crecimiento pulmonar, a juzgar por los valores del VEF, posterior a la inhalación de broncodilatadores. Más aún, en otro estudio, la evolución del asma leve al asma moderada en los niños y adolescentes no se modificó en los 5 años posteriores a la interrupción de la terapia, a pesar del tratamiento sostenido con budesonida o con nedocromil.

Cabe destacar, además, que el tratamiento prolongado con CI, especialmente en dosis intermedias o altas, se asocia con efectos adversos locales y sistémicos -disminución del crecimiento lineal, supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, atrofia cutánea, cambios vasculares y, tal vez, disminución de la densidad mineral ósea con mayor riesgo de osteopenia. Los efectos adversos locales incluyen disfonía, candidiasis orofaríngea, faringitis, tos durante la inhalación, dermatitis perioral, sed e hipertrofia lingual, entre otros. La faringitis, la tos durante la inhalación y la sed son efectos locales comunes, cuyas incidencias son del 4% al 25%, del 34% al 54% y de más del 20%, respectivamente. En cambio, en los niños la hipertrofia de la lengua y la dermatitis perioral ocurren muy infrecuentemente. La frecuencia de disfonía es muy variable según las series (del 5% al 50%) al igual que la candidiasis orofaríngea (menos del 1% al 70%).

Las normativas del *Expert Panel Report-3* (EPR-3), publicadas por el NAEPP, establecen un abordaje en ascenso (5 niveles) para el control del asma en los niños de 0 a 4 años y de 5 a 11 años. Globalmente, la farmacoterapia debería aumentar cuando no se logra el control de la enfermedad, a pesar del cumplimiento adecuado, de una correcta técnica de inhalación y de las medidas tendientes a reducir la exposición ambiental. Cuando el asma se mantiene bien controlada durante al menos 3 meses se debe intentar la reducción progresiva hasta determinar la cantidad mínima de medicamentos con los cuales el asma persiste bajo control.

Según las pautas mencionadas, los CI representan la terapia prolongada de primera línea para los niños de todas las edades. Los pacientes de 0 a 4 años con asma leve persistente deberían comenzar el tratamiento con dosis bajas de CI mientras, que en los enfermos con asma moderada o grave persistente está indicado el tratamiento con dosis intermedias de CI. El agregado de BAAP o de montelukast sólo se recomienda cuando no se observa la respuesta esperada con las dosis intermedias de CI, después de asegurar el uso correcto del dispositivo y de descartar otros factores que pudieran comprometer la eficacia del tratamiento.

El abordaje inicial para los niños de 5 a 11 años es esencialmente el mismo; sin embargo, los pacientes de este grupo con asma moderada persistente pueden beneficiarse con dosis intermedias de CI o con dosis bajas de CI más un BAAP, montelukast o teofilina. Los CI en dosis intermedias más un BAAP y los CI en dosis altas más un BAAP se indican en el paso 4 y en el paso 5, respectivamente. Como última alternativa, debe considerarse el uso de corticoides por vía oral.

La combinación de antagonistas de los receptores de

leucotrienos y CI no ha sido muy estudiada en los niños con asma moderada a grave no controlada. Sin embargo, el montelukast no permitiría reducir la dosis de corticoides en estos casos. Si bien la teofilina es una alternativa válida en los niños de 5 a 11 años, el fármaco no está indicado en los pacientes de menos de 5 años. Los BAAP (formoterol o salmeterol) no deben utilizarse en forma aislada. La FDA sólo aprueba la combinación de fluticasona más salmeterol en los niños de 4 años o más.

La inmunoterapia específica puede modificar la progresión de la enfermedad; la inmunoterapia por vía subcutánea es la única modalidad aprobada por la FDA; según el EPR-3, la inmunoterapia subcutánea puede considerarse para los pacientes de 5 a 11 años con asma alérgica. El tratamiento debe persistir por 3 a 5 años; cabe recordar, señalan los expertos, que los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes con asma, especialmente en aquellos con enfermedad mal controlada.

Nuevas estrategias y tratamientos

Las diversas modalidades en estudio son muy importantes, sobre todo para los niños con asma grave persistente, mal controlada a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CI.

El estudio genético (farmacogenómico) puede ser de ayuda en estos casos ya que podría predecir la respuesta a los distintos medicamentos. Se sabe que la respuesta a los beta₂ agonistas, a los CI y a los modificadores de los leucotrienos se asocia con variaciones genéticas.

El óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO) y la eosinofilia del esputo son algunos de los marcadores que podrían mejorar el abordaje de los enfermos con asma. El FeNO es el parámetro más estudiado y el mejor estandarizado para evaluar la inflamación bronquial. Sin embargo, su utilidad para controlar la respuesta al tratamiento antiinflamatorio no se demostró. La eosinofilia del esputo se asoció con engrosamiento de la membrana basal y con una respuesta positiva al tratamiento con esteroides.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) podrían ser útiles en los pacientes con asma persistente más grave. El TNF-α participa en el inicio y en la amplificación de la inflamación de la vía aérea. Por el momento no se dispone de estudios en niños.

La terapia con antiIgE (omalizumab) es una alternativa promisoriosa para los enfermos con asma alérgica moderada a grave persistente que no se controla con el tratamiento convencional. Dicha modalidad ha sido aprobada en los Estados Unidos para los adultos y para los niños de 12 años o más; recientemente la Unión Europea aprobó su uso para los niños de 6 a 11 años. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE libre; en consecuencia, la inmunoglobulina no se une a los receptores en la superficie de las células cebadas y de los basófilos y por lo tanto se evita la reacción inflamatoria. En un estudio en 334 niños de 6 a 12 años con asma moderada a grave, el omalizumab redujo la incidencia y la frecuencia de exacerbaciones y permitió reducir la dosis de esteroides. El fármaco se toleró bien.

Control de la progresión del asma

El EPR-3 establece que el control de la progresión de la enfermedad debe ser permanente; en los controles se debe tener en cuenta el uso de las medicaciones, las exacerbaciones graves que obligaron al tratamiento con corticoides por vía sistémica, las consultas de urgencia, las internaciones y la funcionalidad respiratoria. Sobre la base de todos estos parámetros, la medicación puede elevarse o reducirse progresivamente.

Conclusiones

Si bien el porcentaje de niños con asma no controlada es bajo, este fenotipo de asma contribuye significativamente a las

consecuencias desfavorables de la enfermedad, en términos de la calidad de vida, de la morbilidad y de los costos en el sistema de salud. El tratamiento con CI en dosis intermedias o altas en combinación con otras medicaciones es la estrategia terapéutica principal en los enfermos con asma de mayor gravedad. Los pacientes que no responden a este abordaje representan un subgrupo poco estudiado pero que podría beneficiarse particularmente con algunas de las opciones más nuevas de terapia actualmente en investigación, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/118867

9 - Enfermedad de Kawasaki Refractaria con Aneurismas Coronarios Tratada con Infliximab

Salas Salguero J, Gómez Pastrana Duran D, Ortiz Tardío J y colaboradores

Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, España

[Enfermedad de Kawasaki Refractaria con Aneurismas Coronarios Tratada con Infliximab]

Anales de Pediatría 73(5):268-271, Nov 2010

El infliximab podría considerarse una opción de segunda línea en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki refractaria a la inmunoglobulina intravenosa, incluso en las primeras fases, aunque se necesitan más estudios para confirmar los resultados favorables obtenidos hasta el momento.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, autolimitada, de etiología desconocida, que afecta principalmente a los niños. La complicación principal es el compromiso coronario, a tal punto que es actualmente la causa más frecuente de patología cardíaca adquirida en los niños. En hasta un 25% de los pacientes no tratados se producen ectasias y aneurismas coronarios, que pueden llevar a la isquemia miocárdica. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y ácido acetilsalicílico (AAS) permite reducir el porcentaje de complicaciones coronarias hasta menos de un 5%. La eficacia de estas terapias es de un 90%, pero en un 10% a 20% de los casos la fiebre se mantiene o recurre, lo cual indica la persistencia de vasculitis subyacente y un riesgo aumentado de aneurismas coronarios. En estos casos de enfermedad de Kawasaki refractaria, no hay consenso en las terapias de segunda línea por implementar. Se propusieron nuevas dosis de IGIV, corticosteroides o infliximab, entre otros. Se presenta el caso de un lactante de 5 meses con enfermedad de Kawasaki refractaria y aparición de aneurismas coronarios.

Caso clínico

Un lactante de 5 meses ingresa en el servicio de pediatría del Hospital de Jerez, en Jerez de la Frontera, Cádiz, España, con un cuadro clínico compatible con enfermedad de Kawasaki. Al quinto día desde el comienzo de la fiebre, se inicia el tratamiento con IGIV en dosis de 2 g/kg y AAS, 90 mg/kg/día. Sin embargo, a pesar de la administración de IGIV, se observa persistencia de la fiebre, irritabilidad, leucocitosis, anemia, trombocitosis y aumento de la proteína C-reactiva. Al décimo día del inicio del cuadro clínico se administra una segunda dosis de 2 g/kg de IGIV, tras lo cual el niño se mantiene afebril durante 48 horas, para comenzar nuevamente con fiebre alta y refractaria a los antitérmicos. Las ecografías realizadas a los 5 y 11 días fueron normales. Debido a la falta de respuesta al tratamiento con IGIV, se administran pulsos de metilprednisolona intravenosa de 30 mg/kg en 3 dosis

los días 13, 14 y 16, y permanece 48 horas afebril. El día 18 recomienza con fiebre elevada y aumento de los parámetros inflamatorios. En el ecocardiograma se observan ambas coronarias de aspecto tortuoso y dilatado, con diámetros mayores de 2 desviaciones estándares, compatible con ectasia coronaria. El día 21 se administra infliximab intravenoso en dosis de 5 mg/kg. El paciente se torna afebril y permanece con disminución progresiva de la leucocitosis, de la trombocitosis y de la proteína C-reactiva. No se registraron efectos adversos relacionados con la medicación. En el ecocardiograma, el día 27 se observa dilatación de ambas coronarias similar al estudio previo, con un aneurisma de 7.7 mm de diámetro en la coronaria derecha y otro de 6.5 mm en la coronaria izquierda. Durante el seguimiento, se verifica disminución lentamente progresiva de ambos aneurismas, que fueron a los 18 meses de 3.8 mm en la coronaria derecha y de 3 mm en la coronaria izquierda.

Discusión y conclusión

La enfermedad de Kawasaki refractaria se define por la persistencia de fiebre luego de 72 horas de la administración de la primera dosis de IGIV. Como terapia de segunda línea suele recomendarse la administración de una segunda dosis. Esta estrategia permite conseguir altas tasas de éxito. En los casos resistentes a la IGIV, la opción siguiente es la administración de pulsos de metilprednisolona, que puede mejorar el desenlace clínico y acortar la internación, sin efectos adversos significativos. No obstante, no se ha aclarado el papel de los corticosteroides en el tratamiento de la enfermedad y sólo se acepta su utilización en los casos refractarios a la IGIV y en aquellos potencialmente mortales. Otros tratamientos de segunda línea de la enfermedad de Kawasaki refractaria son el infliximab, la plasmaféresis, los agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y los antioxidantes e inhibidores de la elastasa neutrofílica.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico derivado de ADN recombinante formado por genes de origen humano y murino. Este anticuerpo se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral alfa, con la consiguiente interrupción de la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias. La base racional para el uso de infliximab es que en la enfermedad de Kawasaki se encontraron niveles elevados del factor de necrosis tumoral alfa. En la bibliografía se publicaron 40 casos de enfermedad de Kawasaki refractaria tratada con infliximab; 29 de ellos correspondieron a un ensayo clínico y un estudio retrospectivo, y los restantes, a casos aislados. En todos los casos, el infliximab demostró ser una alternativa eficaz y segura, ya que no se describieron efectos adversos relacionados con su administración en dosis únicas. En el estudio clínico citado se encuentra el mayor número de casos, con 24 pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria a la primera dosis de IGIV, que fueron asignados al azar para recibir una segunda dosis o infliximab. Si bien el número de participantes fue escaso, los mejores resultados se encontraron en el grupo de infliximab (desaparición de la fiebre en 11 de 12 pacientes tratados con infliximab en comparación con 8 de 12 de los tratados con una segunda dosis de IGIV). Según los autores, queda la duda sobre si en este caso presentado se hubiera podido evitar la aparición de aneurismas coronarios con la administración más temprana del infliximab. Cabe destacar que la administración del infliximab permitió una disminución significativa de los aneurismas coronarios a los 18 meses.

En conclusión, el infliximab podría considerarse una opción de segunda línea en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki refractaria a la IGIV, incluso en las fases tempranas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/119344

Novedades seleccionadas

10 - Fracaso de la Clindamicina como Profilaxis Prenatal de la Enfermedad Invasiva por Estreptococos del Grupo B

Blaschke A, Pulver L, Byington C y colaboradores

Journal of Pediatrics 156(3):501-503, Mar 2010

La resistencia creciente a la eritromicina y la clindamicina es un motivo para mejorar el diagnóstico de la alergia a la penicilina, que constituye el fármaco de elección para la profilaxis contra la enfermedad por estreptococos del grupo B (E-GB) durante el parto.

En una serie de normativas publicadas en 2002, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos recomendaron la pesquisa de colonización rectal y vaginal por E-GB en todas las embarazadas, entre las semanas 35 y 37 de gestación, con la administración de profilaxis con antibióticos para los casos positivos. Esta medida se ha asociado con la disminución de la tasa de incidencia de la enfermedad precoz por E-GB (definida como la presencia de manifestaciones clínicas antes de los 7 días de vida) a 0.34 casos cada 1 000 nacidos vivos.

Se destaca que los E-GB son universalmente sensibles a la penicilina, por lo cual esta droga se reconoce como la alternativa farmacológica de elección. De todos modos, para aquellas mujeres con antecedentes de alergia a la penicilina, las recomendaciones de los CDC mencionan el uso de cefazolina en las pacientes sin riesgo elevado de anafilaxia, o de clindamicina o eritromicina en las mujeres con riesgo alto de esta complicación. En cambio, la vancomicina sólo se propone como opción terapéutica en las mujeres con antecedentes de alergia a la penicilina y riesgo alto de anafilaxia, dado que no se ha demostrado la eficacia de este antibiótico en la prevención de la enfermedad por E-GB.

Los autores presentan el caso de una embarazada con cultivos rectales y vaginales positivos para E-GB, con antecedentes probables de alergia a la penicilina, por lo cual recibió clindamicina como profilaxis 4 h antes del nacimiento de un hijo varón de 39 semanas de gestación. La puntuación de Apgar fue de 8, tanto al minuto como a los 5 minutos. Sin embargo, el neonato presentó disnea a la hora de vida, con necesidad de ventilación mecánica asistida y fármacos inotrópicos positivos. Los hemocultivos iniciales fueron positivos para E-GB sensible a la penicilina y vancomicina, pero resistente a la clindamicina. Se efectuó tratamiento con ampicilina y gentamicina durante 12 días y el paciente fue dado de alta al día siguiente.

En la actualidad, se recomienda la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica sólo en las cepas de E-GB aisladas en mujeres con antecedentes de alergia a la penicilina con riesgo alto de anafilaxia. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente se mencionó que estas pruebas se llevan a cabo solamente en el 11% de las candidatas potenciales, a pesar de que el 83% de esas mujeres recibieron un esquema con clindamicina como profilaxis prenatal. Se estima que, a pesar de que cerca del 10% de las embarazadas mencionan un antecedente de alergia a la penicilina, el índice de anafilaxia es de 1 a 5 casos cada 10 000 tratamientos. En el caso descrito, no se caracterizó con certeza la magnitud del antecedente de alergia, lo que resulta muy frecuente en la práctica diaria.

De acuerdo con los datos de este trabajo y con la información disponible en la bibliografía, la clindamicina se utiliza como profilaxis durante el parto, aún en ausencia de pruebas de susceptibilidad bacteriana. Aunque los expertos

reconocen que se requieren más estudios para cuantificar los riesgos y los costos asociados con una profilaxis inapropiada con este medicamento, concluyen que debe optimizarse el diagnóstico de alergia a la penicilina y hacen hincapié en el uso de cefazolina cuando se considere adecuado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/113626

11 - Fisiopatología de los Trastornos de la Respiración Asociados con el Sueño en Niños con Enfermedades Neuromusculares

Arens R, Muzumdar H


Paediatric Respiratory Reviews 11(1):24-30, Mar 2010

La apnea central, la hipoventilación y la apnea obstructiva del sueño son algunos de los trastornos de la respiración asociados con el sueño (TRS) que comprometen la ventilación normal y la arquitectura del sueño y se asocian con diversas alteraciones cardiovasculares y neurocognitivas. Los TRS son frecuentes en los pacientes con enfermedades neuromusculares (ENM), entre ellas, atrofia muscular medular, distrofia miotónica, distrofia muscular de Duchenne (DMD), parálisis cerebral y neuropatías periféricas. Los TRS parecen más graves en los pacientes con ENM y comprometerían mucho más la calidad de vida de esta población. Todavía no se conoce con precisión la prevalencia de los TRS en los niños con ENM; no obstante, algunos indicios sugieren que es mayor que la referida en la población general, del 2%. De hecho, se considera que entre el 27% y el 62% de los niños y entre el 36% y el 53% de los adultos con ENM también presentan TRS.

Los pacientes con ENM tienen debilidad variable de los músculos respiratorios. El tipo y la gravedad de los TRS parecen estar influidos por la ENM primaria, por la edad del paciente y por los músculos involucrados.

La respuesta ventilatoria ejerce un papel importante en la regulación de la respiración durante el sueño. Los quimiorreceptores y los receptores mecánicos centrales y periféricos son esenciales en este sentido. Los primeros captan las diferencias en los niveles de la PaO₂, PaCO₂ y del pH y transmiten la información mediante neuronas aferentes a los centros de regulación cerebral, donde se procesa la información y se envían las señales correspondientes. Los músculos que dilatan la vía aérea superior, los músculos intercostales y el diafragma responden a estas señales. El mecanismo permite la regulación estricta de los gases en sangre mediante las modificaciones en la ventilación.

En los sujetos sanos, el sueño se asocia con modificaciones en la pendiente de las curvas ventilatorias en respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia; en consecuencia, durante el sueño, la ventilación minuto se reduce en 1 a 2 litros por minuto, la PaCO₂ aumenta en 2 a 8 mm Hg y la PaO₂ disminuye en la misma magnitud. El mayor cambio se produce durante la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

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

La prueba de la oclusión bucal mide la presión en la boca, 100 ms después de la oclusión inspiratoria bajo diversos grados de hipercapnia e hipoxia; el estudio es útil en los pacientes con ENM en los que, por lo general, no es posible realizar los estudios tradicionales. Mediante esta prueba se ha comprobado que la mayoría de los niños con ENM tiene conducción ventilatoria normal, sin trastornos en los quimiorreceptores o en los centros de regulación de la respiración durante el sueño.

Los músculos respiratorios suelen verse significativamente comprometidos en los pacientes con ENM. En las personas sanas, el sueño se asocia con la reducción del tono de los músculos de la vía aérea superior; la disminución máxima se produce durante el sueño REM y en los sujetos con predisposición a presentar TRS puede asociarse con resistencia aérea. El tono también desciende en los músculos intercostales; como consecuencia de ello, la capacidad residual funcional y las reservas de oxígeno disminuyen. El diafragma mantiene su actividad normal durante el sueño no REM pero el tono desciende gradualmente durante el sueño REM; las pausas contribuyen aún más a la reducción de la capacidad funcional residual. La vulnerabilidad normal a presentar TRS aumenta aún más en los pacientes con ENM por la debilidad muscular subyacente.

Los pacientes con parálisis cerebral, poliomielitis, distrofia miotónica y ciertas miopatías congénitas se caracterizan por presentar compromiso primario de los músculos respiratorios de las vías aéreas superiores; además, los músculos intercostales están afectados en la mayoría de las ENM que se asocian con fatiga muscular generalizada. El diafragma está comprometido en la atrofia muscular espinal, la poliomielitis, las lesiones cervicales altas y en ciertas miopatías mitocondriales, metabólicas y congénitas.

Los niños con ENM también presentan otros factores de riesgo de TRS, por ejemplo, hipertrofia de adenoides y amígdala y obesidad; en ellos, los TRS pueden ser más graves.

En los pacientes que sólo tienen debilidad de los músculos de la vía aérea superior y de los músculos intercostales, pero que presentan función diafragmática normal, la mayor presión negativa intratorácica inducida por el diafragma durante la inspiración se acompaña de mayor obstrucción de la vía aérea superior porque la musculatura es incapaz de dilatar la vía aérea. Esta alteración es característica en las primeras etapas de la DMD. A medida que la enfermedad evoluciona, el diafragma también se compromete y la menor presión intratorácica negativa no es suficiente para ocasionar el colapso de la vía aérea. En este caso, la hipopnea obstructiva y la hipoventilación son los trastornos predominantes.

En los niños con ENM, durante el sueño se generan cambios en la mecánica pulmonar que inducen insuficiencia respiratoria por el aumento de la adaptabilidad de la pared torácica y por modificaciones en la posición y en la fuerza del diafragma. A modo de compensación, los niños utilizan los músculos inspiratorios accesorios y los músculos abdominales. El resultado final es el mayor trabajo respiratorio; en consecuencia, se producen cambios en los patrones de la respiración: aumento del índice respiratorio y caída del volumen corriente.

Los pacientes con ENM tienen susceptibilidad particular a presentar fatiga de los músculos respiratorios y TRS; el índice de tensión y tiempo parece ser una prueba sensible para detectar fatiga muscular. Aunque el entrenamiento muscular

puede mejorar la mecánica respiratoria, los efectos sobre los TRS se desconocen.

El reflejo de la tos también se compromete en los niños con ENM: hay acumulación de secreciones y trastornos en la ventilación y perfusión, mayores durante el sueño. Por último, los niños con ENM tienen comprometido el umbral de despertar para varios estímulos.

La escoliosis es el trastorno musculoesquelético más común en los niños con ENM, se asocia con la reducción de la adaptabilidad pulmonar y de la pared del tórax y con mayor riesgo de TRS por la hipoventilación, las atelectasias y las alteraciones en la ventilación y perfusión. También hay mayor trabajo respiratorio y fatiga. La reparación quirúrgica se asocia con mejoría importante en la mayoría de los casos, al evitar la progresión de la lesión y al preservar la mecánica ventilatoria.

La obesidad agrava aún más los TRS en los pacientes con ciertas ENM como la DMD y la distrofia miotónica. Diversas ENM se asocian con alteraciones de la función y de la estructura del cerebro y, en consecuencia, con mayor riesgo de TRS.

La encefalopatía perinatal hipóxica, la parálisis cerebral y las lesiones traumáticas son algunos ejemplos de trastornos de la neurona motora superior que pueden ocasionar TRS. El escaso control de los músculos respiratorios superiores, la espasticidad y la hipotonía, las convulsiones, la desnutrición, el reflujo gastroesofágico y los trastornos de la depuración mucociliar son algunas de las consecuencias clínicas.

Los niños con lesiones cerebrales hipóxicas pueden presentar TRS graves y deben ser sometidos a diversas intervenciones, por ejemplo, a uvulopalatofaringoplastia. La ventilación no invasiva puede ser útil en algunos casos; por lo general es bien tolerada y se asocia con mejoría de la calidad de vida.

El mielomeningocele (MMC) es una neurodisplasia que puede afectar cualquier nivel medular; en ocasiones, se asocia con la malformación de Arnold-Chiari tipo 2 que consiste en el desplazamiento de la médula y de las amígdalas cerebelosas. Un estudio en 83 niños reveló TRS moderados a graves en el 20% de los casos con MMC y con malformación de Arnold-Chiari tipo 2. Los dos tercios presentaban apneas centrales y el tercio restante tenía TRS con un patrón obstructivo.

Las manifestaciones clínicas dependen del nivel de la lesión. Los pacientes con daño por encima de C4 por lo general requieren ventilación mecánica crónica por el compromiso de todos los músculos respiratorios. Las lesiones que afectan la médula entre C4 y T6 sólo suelen demandar asistencia ventilatoria parcial, ya que la función del diafragma está conservada.

El traumatismo durante el parto es la principal causa de lesión medular en el primer año de vida; habitualmente, compromete la médula cervical superior. Las causas no traumáticas incluyen artritis reumatoidea, infecciones y tumores medulares. Los pacientes con síndrome de Down, malformación de Arnold-Chiari y acondroplasia tienen más riesgo de presentar lesiones medulares por la inestabilidad de la médula cervical o por compresión.

La atrofia muscular medular (AMM) se caracteriza por el compromiso de las neuronas motoras medulares y del tronco encefálico. La AMM tipo I es la forma infantil o síndrome de Werdnig Hoffmann. Es la forma más grave y se manifiesta clínicamente durante el primer año de vida con hipotonía e insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva. En la forma tipo II o intermedia, la debilidad de los músculos respiratorios aparece entre los 6 y los 18 meses y evoluciona progresivamente a lo largo de la vida. El tipo III o síndrome de Kugelberg-Welander afecta a los niños de más edad y a los adolescentes, y suele ser clínicamente leve.



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

Los TRS son comunes en los tres tipos de AMM. En un estudio, la ventilación no invasiva durante el sueño mejoró por completo los TRS y normalizó la arquitectura del sueño.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es una neuropatía periférica crónica que se asocia con mayor riesgo de TRS. Aunque los mecanismos no se comprenden por completo es posible que el compromiso del nervio frénico, la debilidad diafragmática y la neuropatía faríngea tengan cierta participación. La parálisis del nervio frénico puede producirse durante el parto o en el contexto de la cirugía cardiotorácica. Por lo general, compromete un solo lado y puede asociarse con hipoventilación durante el sueño.

La miastenia *gravis* es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la debilidad muscular progresiva por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de la acetilcolina en la unión neuromuscular. En las primeras etapas compromete los músculos extraoculares, faciales y de la vía aérea superior. En ausencia de tratamiento puede afectar el diafragma y ocasionar insuficiencia respiratoria.

La miastenia infantil incluye una forma congénita y una forma neonatal transitoria, presente en aproximadamente el 20% de los hijos de madres con la enfermedad. Aunque los TRS no han sido estudiados en los niños con miastenia, los trabajos en adultos sugirieron una frecuencia del 36% al 60%. La apnea central y obstructiva es frecuente, especialmente durante la fase de sueño REM. La edad, la enfermedad pulmonar restrictiva, la debilidad diafragmática y la hipoventilación alveolar diurna elevan el riesgo de TRS. La terapia con inhibidores de la acetilcolinesterasa y la timectomía son medidas útiles.

La DMD es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X; afecta a 1 en 4 000 varones y obedece a mutaciones en el gen de la distrofina. Los TRS han sido muy estudiados en los pacientes con DMD como un ejemplo de las ENM. La enfermedad pulmonar restrictiva con hipoventilación, el sueño no eficiente y la fragmentación del sueño son algunas de las alteraciones encontradas. También se describieron desaturaciones nocturnas de oxígeno, eventos obstructivos e hipopneas. Los episodios respiratorios son más frecuentes durante el sueño REM. Se comprobó una falta de correlación entre la función pulmonar durante el día y los TRS. La pletismografía de la pared torácica y abdominal sería de poca utilidad para distinguir entre la apnea central verdadera y la hipopnea no obstructiva. Un amplio estudio retrospectivo en 32 niños con DMD reveló una incidencia de TRS del 31%; la apnea obstructiva del sueño fue más común en la primera década de la enfermedad, mientras que la hipoventilación fue el trastorno prevalente en la segunda década de la vida. La somnolencia diurna, la fatiga y las cefaleas matutinas son síntomas frecuentes en estos pacientes.

La distrofia miotónica es una enfermedad que compromete múltiples órganos y el trastorno muscular hereditario más frecuente en los niños y adultos. Afecta los músculos, el cerebro, el corazón, el tracto gastrointestinal, el cristalino y los órganos de la reproducción. La incidencia es de 1 en 8 000 nacimientos y se estima que aproximadamente el 34% de los casos tienen eventos respiratorios centrales y obstructivos. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño y, en consecuencia, fragmentación de éste.

Las miopatías mitocondriales son ENM caracterizadas por alteraciones en el contenido de ADN mitocondrial, especialmente en el cerebro, en los nervios y en los músculos. El síndrome de Kearns-Sayre, la epilepsia mioclónica y el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares al accidente cerebrovascular) son algunos ejemplos. La apnea central y la hipoventilación durante el sueño REM serían las alteraciones más comunes.

Los ronquidos, los despertares nocturnos, la somnolencia diurna y las cefaleas matutinas son síntomas que sugieren TRS y obedecen a la vasodilatación cerebral secundaria a la hipoventilación y la retención de CO₂. La fatiga, la disnea con el ejercicio, la ortopnea, las dificultades para la deglución y para la tos, la pérdida de peso y las infecciones respiratorias frecuentes son otras manifestaciones que obligan a considerar los TRS. La prueba funcional respiratoria y la polisomnografía son estudios de rutina. Según la *American Thoracic Society*, en todos los pacientes con ENM debe evaluarse la funcionalidad respiratoria y los posibles TRS. La indicación de la ventilación no invasiva por lo general se efectúa después de un estudio completo de la arquitectura del sueño, los eventos respiratorios y el recambio de gases. Los controles deben repetirse en forma periódica, ya que las necesidades se modifican permanentemente.

La primera estrategia en los pacientes con ENM y TRS con apnea central, apnea obstructiva o trastornos en el recambio de gases por la hipoventilación es la aplicación de ventilación no invasiva durante el sueño. Este tratamiento mejora la hipoxemia nocturna y la hipoventilación, la somnolencia diurna y la arquitectura del sueño, entre otros beneficios. La modalidad más común de ventilación no invasiva consiste en la ventilación con presión positiva en dos niveles en la vía aérea con máscara nasal o facial, un tratamiento que es bien tolerado. La ventilación positiva continua en la vía aérea sólo se utiliza en los pacientes con apnea obstructiva del sueño sin hipoventilación. En general, debe evitarse la administración de oxígeno sin el tratamiento simultáneo de la ventilación, concluyen los autores.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/115364

12 - Cuándo Resucitar a Prematuros Extremos

Batton D

Acta Paediatrica 99(6):810-811, Jun 2010

En julio de 2009, el *Committee of the Fetus and Newborn* (COFN) de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) publicó un informe sobre la atención en sala de partos de los recién nacidos prematuros extremos, a modo de orientación general para los médicos. Después de su presentación surgieron diversas opiniones que se analizan a continuación.

La decisión de intentar o no la resucitación de prematuros extremos es difícil debido a la imposibilidad de saber cuál es lo mejor para el recién nacido y las consecuencias que la decisión acarrea. Al respecto, si la resucitación no se realiza, acaece la muerte casi con seguridad pero, si se lleva a cabo, el futuro es incierto, con riesgos médicos, emocionales, sociales y financieros, aunque con la posibilidad de una vida normal. Destaca el autor que este dilema a veces se percibe como un conflicto entre la autonomía paterna y el derecho del niño a la resucitación, que para él es simplista y lleva a un debate no productivo. Es más provechoso enfocarse en opciones razonables para establecer la toma de decisiones y esto se hizo para la elaboración del informe del COFN. Hay acuerdo en que estas opciones deben basarse en la percepción pronóstica. En algunos recién nacidos tan prematuros, lo más probable es que mueran y, en estos casos, no debe intentarse la resucitación; por el contrario, si hay probabilidades de un buen pronóstico, la resucitación debe encararse. En los casos en los que hay alguna posibilidad de buenos resultados, aunque esto se considera improbable, la decisión debe

tomarse con los padres. Se considera como opción razonable una resucitación selectiva basada en las preferencias paternas. El punto crucial es que hay gran diferencia de opiniones en cuanto a los conceptos pronósticos.

Previamente, las normas de resucitación se basaron en la edad gestacional como indicador de los riesgos de mortalidad y morbilidad. Las limitaciones de este método radican fundamentalmente en la imprecisión potencial en la estimación de la edad gestacional, la variabilidad de los resultados de los prematuros extremos entre los distintos centros y la exclusión de otros factores (corticoides prenatales, peso de nacimiento, embarazo múltiple, sexo y tipo de parto) que pueden influir sobre los resultados en igual medida que la edad gestacional. Por ello, y debido a la falta de concordancia, la opinión consensuada de los miembros del COFN fue no utilizar la edad gestacional como criterio de decisión.

Otra alternativa al uso de la edad gestacional es considerar los riesgos de morbilidad y mortalidad según los factores mencionados que afectan el pronóstico. Los miembros del COFN no concordaron en establecer los parámetros de mortalidad y morbilidad requeridos para ofrecer la resucitación selectiva. Tampoco coincidieron en la definición de buen pronóstico y cómo incorporar los datos de seguimiento. Los estudios de seguimiento consideran la morbilidad en cuanto al desarrollo en leve, moderada y grave. Pero estas consideraciones no son útiles cuando se plantea a los padres si se debe o no resucitar al niño. El autor destaca que no es posible juzgar si una discapacidad leve, moderada o grave constituye un buen o mal pronóstico para un paciente dado. Los riesgos para los prematuros no son categóricos.

En donde hubo concordancia fue en el proceso de comunicación a los padres, que debe incluir todos los datos pertinentes para formular un pronóstico y darles tiempo suficiente para considerar las opciones. En las discusiones prenatales deben participar tanto los obstetras como los neonatólogos.

Cuando el informe clínico del COFN se completó y la AAP aceptó la publicación, pudieron extraerse dos conclusiones, según indica el autor: primero, todos dieron su opinión inicial, y segundo, luego de las deliberaciones, las opiniones iniciales raramente se modificaron. La decisión sobre iniciar la resucitación o no hacerlo en un prematuro extremo es una decisión emocional y no académica. La decisión de resucitar involucra una serie de valores personales y estos no pueden generalizarse o negociarse. Las perspectivas personales se desarrollan según sus valores morales, éticos, sociales, espirituales y experiencias de cada uno. Por ello no fue fácil modificar las opiniones iniciales.

En conclusión, se decidió brindar sólo una orientación general a los médicos que deben enfrentar este dilema en lugar de establecer recomendaciones específicas. Por ello, algunos pueden considerar este informe de poca utilidad, debido a que no se precisa qué debe hacerse. Sin embargo, el objetivo del informe no fue promover un único punto de vista, sino una amplia gama de opciones razonables sin infringir los derechos de los padres o los neonatos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/115373

13 - Implementación del Método Madre Canguro en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

Nyqvist K, Anderson G, Widström A y colaboradores

Acta Paediatrica 99(6):812-819, Jun 2010


El método madre canguro (MMC) se elaboró en Colombia en 1978 y se presentó por primera vez en 1985 como un modelo para la atención domiciliaria de los niños de bajo peso (< 2 500 g); los componentes principales son tres: calor, leche materna y amor. Desde su introducción en la práctica clínica, surgieron dos tendencias de aplicación. En los países de bajos ingresos, se implementa el método original con contacto piel a piel entre la madre y el niño las 24 horas del día, los 7 días de la semana, en posición canguro; éste se denomina MMC continuo (MCC). En los países desarrollados, el método se implementa como pocas sesiones de contacto piel a piel entre la madre y el niño en la posición canguro (una o pocas horas, no necesariamente todos los días) en un período limitado; éste se denomina MMC intermitente (MCI).

A continuación se presenta la implementación del MMC en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y las normas clínicas para su aplicación.

En los ámbitos tecnológicos como las UCI, los estudios que evaluaron los beneficios del contacto piel a piel demostraron mejoría o estabilidad, aun en recién nacidos muy prematuros, en las respuestas fisiológicas como la frecuencia cardíaca, respiratoria, la saturación de oxígeno y la temperatura. En una reseña de *Cochrane* se concluyó que el contacto piel a piel es superior a las medidas de rutina utilizadas para evitar la hipotermia. También se documentaron menores niveles de cortisol en el neonato con el MMC, así como menor respuesta al dolor durante los procedimientos dolorosos en prematuros. También se observaron efectos positivos sobre los patrones del sueño y sobre la madurez cerebral, como beneficios para el desarrollo psicomotor y neuroconductual. La interacción padres e hijos también se vio beneficiada, así como la recuperación de la depresión materna posparto. Aun los períodos cortos con el MMC se asociaron con mayor tasa de lactancia materna y su mantenimiento exclusivo en el hospital y en el seguimiento.

En 2003, la Organización Mundial de la Salud presentó normas prácticas sobre el MCC, dirigidas principalmente a ámbitos con alta mortalidad neonatal y escasez de recursos médicos y tecnológicos. Se enfatizó sobre la seguridad de la posición canguro, el amamantamiento exclusivo, el alta temprana con un adecuado seguimiento y el apoyo para la atención domiciliaria. La Fundación Canguro, en Bogotá, Colombia, también elaboró normas clínicas con recomendaciones prácticas detalladas sobre el método MCC. En Brasil, se promulgaron normas nacionales en el marco de un programa nacional de 2006 para la aplicación del método MCC para niños de bajo peso y su madre en unidades especiales, en lugar de la atención domiciliaria y el alta precoz. En los EE.UU., las *Guidelines for Kangaroo Care of Infants from a Postmenstrual Age of 30 Weeks* elaboradas por la *US National Association of Neonatal Nurses* se dirigieron a las unidades de cuidados intensivos neonatales y reflejan el modelo MCI. Los autores recomiendan que las sesiones con el método MCI deben durar al menos 65 minutos.

En lugar de la diferenciación entre el método MCC y MCI, el patrón de implementación debe conceptualizarse como una progresión desde períodos cortos de contacto piel a piel, al método de MCI hasta el MCC. Estos períodos deben realizarse en el marco de un programa de apoyo a los padres y la familia y al establecimiento de la lactancia materna.

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

El 7º *International Workshop on Kangaroo Mother Care* y el *International Network of Kangaroo Mother Care Expert Group* elaboraron una serie de principios y recomendaciones para la implementación del MMC en un ámbito tecnológico.

Los recién nacidos prematuros deben considerarse un feto extrauterino que requiere el MMC con el objeto de promover la maduración. El contacto piel a piel es el ámbito evolutivo esperado para el desarrollo, y todas las unidades de atención durante el parto y neonatales deben adherir al paradigma de la no separación de los niños de sus padres. El MMC debe utilizarse para brindar calor, bienestar, beneficios fisiológicos, psicológicos y psicosociales sobre el crecimiento y el desarrollo y promover la lactancia materna y su mantenimiento a largo plazo.

El MCC debe iniciarse idealmente después del nacimiento, salvo que la situación médica del neonato lo contraindique o no se cuente con un sustituto de los padres durante su ausencia. Para los recién nacidos de 32 semanas o más, debe implementarse el MMC desde el nacimiento y la evaluación inicial del niño debe realizarse si es posible sobre el pecho de la madre en la sala de partos. En los casos en los que se requiere una estabilización inicial del recién nacido, una vez lograda ésta se procede a la implementación del MMC; la necesidad de aplicación de presión continua en la vía aérea no constituye un obstáculo, si se controla. En los recién nacidos de entre 28 y 31 semanas, se procede con el MMC luego de la evaluación y la estabilización iniciales. En los recién nacidos de menos de 27 semanas, este método se implementa durante la primera semana de vida, según la evaluación médica. En los casos de parto por cesárea, se procede a la aplicación del MMC por períodos cortos en la sala de partos y, posteriormente, se ayuda a la madre para que concurra a la unidad neonatal o se lleva al recién nacido en posición canguro por un sustituto, como el padre, o en incubadoras de transporte. Las sesiones deben durar por lo menos una hora.

Debe brindarse a los padres el apoyo suficiente para su bienestar físico, social y mental.

El MMC debe utilizarse para el transporte del recién nacido dentro del hospital y entre hospitales, con equipos para la evaluación cardiorrespiratoria, para la ventilación asistida y otros requerimientos técnicos. Debe evitarse la hipotermia y la desestabilización del neonato.

No deben restringirse las visitas de los padres o de sus sustitutos designados para reemplazarlos en la posición canguro en su ausencia. El ambiente debe adaptarse lo máximo posible para la máxima relajación y bienestar de los padres y los niños. Los padres deben estar involucrados en la atención del recién nacido poco después del nacimiento y ser entrenados progresivamente para que cumplan esta función antes del alta.

Durante la implementación del MMC, se prosigue con el control, la atención médica y de enfermería según los estándares, la única diferencia es el lugar donde se coloca el niño. Los procedimientos médicos y de enfermería pueden realizarse con el niño en posición canguro tanto de día como de noche. Debe enseñarse a los padres a reconocer los signos de estabilidad o inestabilidad del niño (cambios en el color, flaccidez, movimientos de extensión) y cómo asistirlos en la posición canguro. En los recién nacidos inestables, las decisiones acerca de la adopción del MMC deben basarse en la evaluación fisiológica. Si se produce la inestabilidad durante este método, las intervenciones médicas y de enfermería deben realizarse en posición canguro y ésta sólo debe interrumpirse cuando las medidas no producen la mejoría deseada. El MMC no debe implementarse en los casos de inestabilidad grave (apnea grave, cambio de color, bradicardia, desaturación) en respuesta al tacto o los procedimientos de rutina. El MMC también puede utilizarse en los pacientes terminales, luego del consentimiento de los padres.

El personal médico y de enfermería cumple un papel fundamental en la asistencia a los padres para la implementación del MMC. Este método debe considerarse de referencia para la atención médica y de enfermería del neonato, ya que es el lugar óptimo para el recién nacido prematuro y de bajo peso, así como del paciente enfermo. Como parte de los registros de rutina, el personal médico y de enfermería debe consignar el tiempo exacto de las sesiones del método MCI y la duración total y las interrupciones en el método MCC que se producen cuando el niño se coloca en otro lugar.

En conclusión, se recomienda la implementación del MMC original, con el contacto continuo piel a piel cuando sea posible, en ámbitos tecnológicos como las UCI neonatales.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/115374

14 - El Ejercicio se Asoció con una Disminución Significativa de la Prevalencia de Síndrome Metabólico en Niños Obesos

Ben Ounis O, Elloumi M, Lac G y colaboradores

Acta Paediatrica 99(11):1679-1685, Nov 2010

La epidemia de obesidad en niños y adolescentes es prácticamente global. La obesidad se asocia con diversos trastornos, como enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico (SM). Tanto el sedentarismo como la obesidad incrementan el riesgo de enfermedad coronaria (EC). Datos recientes indican que las apolipoproteínas (Apo), especialmente la ApoB y la ApoA-I se asocian con EC más que los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Es más, actualmente se señala que la relación ApoB/ApoA-I representa un factor de riesgo independiente de EC y que en los hombres de mediana edad está vinculada con los factores que constituyen el SM. La actividad física se asoció con un aumento en las concentraciones de ApoA-I y con una disminución de las de ApoB y de la relación ApoB/ApoA-I en niños obesos. Sin embargo, diferentes estudios que analizaron los efectos directos del ejercicio sobre los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) o sobre las concentraciones de ApoA-I no demostraron uniformemente resultados positivos. El objetivo de este ensayo fue analizar el efecto de 8 semanas de un programa de ejercicios aeróbicos ejecutado a la tasa máxima de oxidación grasa sobre los componentes del SM y la relación ApoB/Apo A-I en niños obesos.

Participaron 32 niños obesos de entre 12 y 14 años, con un índice de masa corporal (IMC) > percentil 97, que se dividieron al azar en el grupo de intervención de 8 semanas, consistente en un programa de ejercicios ejecutados a una tasa máxima de oxidación grasa, o a un grupo control. El grupo de intervención estuvo compuesto por 8 varones y 8 mujeres con una edad de 13.4 ± 0.4 años, mientras que el grupo control lo estuvo por 7 varones y 9 mujeres, con una edad de 13.2 ± 0.6 años. Ninguno de los participantes estaba bajo tratamiento de la obesidad sea con drogas o terapias conductuales.

Se tomaron las medidas antropométricas (peso, talla y pliegues cutáneos) y se calculó el IMC. El porcentaje de grasa corporal se estimó mediante la ecuación de Slaughter. El grado de desarrollo puberal se determinó con los estadios de Tanner. El ejercicio se realizó en una bicicleta ergométrica y un analizador metabólico permitió obtener los datos del

intercambio gaseoso. La frecuencia cardíaca se controló continuamente con un electrocardiograma. Cada participante realizó una prueba de ejercicio antes de las 8 semanas de intervención y luego de dicho período. Se calculó el consumo de oxígeno máximo según las normas del *American College of Sports Medicine*. Todos los participantes completaron el cuestionario de actividad física para adolescentes (PAQ-A) en el cual registraron la actividad física de los 7 días previos. Se instruyó al grupo control para que mantuviese sus niveles actuales de actividad física, mientras que el grupo de intervención fue sometido a un entrenamiento supervisado, 90 minutos por día, 4 veces por semana, durante 8 semanas. La intensidad del ejercicio se determinó según la frecuencia cardíaca correspondiente a la tasa máxima de oxidación grasa evaluada en la primera visita.

Antes de la intervención y después de ésta se obtuvieron muestras de sangre en ayunas para determinar los niveles de triglicéridos, HDLc, glucemia, ApoB y ApoA-I, así como las medidas antropométricas (peso, talla, porcentaje de grasa corporal, masa corporal), la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca en reposo. Para el diagnóstico de SM se utilizaron los criterios de la *International Federation of Diabetes*, consistentes en la presencia de 3 o más de los siguientes parámetros: PA sistólica (PAS) de 130 mm Hg o más o PA diastólica (PAD) de 85 mm Hg o más, circunferencia de cintura en el percentil 95 o mayor, niveles de triglicéridos de 150 mg/dl o más, niveles de HDLc inferiores a 40 mg/dl y glucemia en ayunas de 100 mg/dl o más.

En cuanto a la metodología estadística, las diferencias entre los grupos se compararon con la prueba *t* de Student no pareada para los datos con distribución normal y de Kruskal-Wallis para aquellos sin esta distribución. Se usaron análisis de correlación y regresión lineal múltiple para determinar las variables independientes.

Los dos grupos fueron comparables en cuanto a los parámetros antropométricos, la edad y el estadio puberal. Después de 8 semanas del programa de intervención, el IMC, la masa corporal, la grasa corporal y la circunferencia de cintura disminuyeron significativamente en el grupo de entrenamiento ($p < 0.01$ y $p < 0.05$), mientras que no hubo modificaciones en el grupo control.

Antes de la intervención, 10 de 16 niños en el grupo de intervención y 12 de 16 del grupo control se consideraron con SM. Al final de las 8 semanas de intervención, ningún niño del grupo de intervención presentó SM, mientras que se consideraron con este síndrome 10 de los del grupo control.

La utilización de grasa durante el ejercicio mejoró con el entrenamiento de 8 semanas. El porcentaje de gasto calórico total a partir de la oxidación grasa durante el ejercicio aumentó en el grupo de intervención (25.2% contra 38.7%, $p < 0.01$), mientras que no se modificó en el grupo control (24.6% contra 23.1%, $p = 0.7$). La tasa máxima de oxidación grasa y el consumo de oxígeno máximo aumentaron significativamente en el grupo de intervención, pero no se modificaron en el grupo control. Luego de las 8 semanas de intervención se observaron disminuciones en la PAS (-7.6%, $p < 0.01$) y la PAD (-10.9%; $p < 0.01$), así como en la frecuencia cardíaca de reposo (-14.1%) en el grupo de entrenamiento.

La glucemia y el perfil lipídico no difirieron entre los grupos antes del programa de entrenamiento. Sin embargo, luego de las 8 semanas de intervención los niveles de triglicéridos (-17.8%, $p < 0.01$) y la glucemia (-11.6%, $p < 0.05$) disminuyeron significativamente, mientras que los de HDLc aumentaron significativamente (+17.2%, $p < 0.01$) en el grupo de entrenamiento.

En este último grupo, luego de las 8 semanas se observó una disminución en los niveles plasmáticos de ApoB (-28.5%, $p < 0.01$) y un incremento significativo en los de ApoA-I (+26.6%, $p < 0.01$), mientras que no hubo cambios en el grupo control. La relación ApoB/ApoA-I se correlacionó positivamente con los niveles de triglicéridos ($r = 0.46$, $p < 0.01$), de glucemia ($r = 0.48$, $p < 0.01$), la circunferencia de cintura ($r = 0.34$, $p < 0.01$), la PAS ($r = 0.31$, $p < 0.01$) o la PAD ($r = 0.29$, $p < 0.05$) y negativamente con los niveles de HDLc ($r = -0.51$, $p < 0.01$), la tasa máxima de oxidación grasa ($r = -0.45$, $p < 0.01$) y el consumo de oxígeno máximo ($r = -0.39$, $p < 0.01$). El ajuste por el estadio de desarrollo puberal no alteró significativamente estas asociaciones. El análisis de regresión múltiple indicó que la modificación en los niveles de HDLc fue el predictor más significativo de cambio en la relación ApoB/ApoA-I, que explicó el 82% de variación luego del programa de entrenamiento.

Comentan los autores que el principal hallazgo de su estudio fue que la relación ApoB/ApoA-I se correlacionó significativamente con los componentes del SM y que su mejoría refleja la disminución en la prevalencia de este síndrome luego de un programa de entrenamiento. Los niveles reducidos de HDLc y elevados de LDLc son factores de riesgo establecidos de EC, aunque la relación ApoB/ApoA-I parece ser un mejor marcador para predecir el riesgo cardiovascular. En investigaciones previas se señaló que el ejercicio tiene un efecto preventivo para reducir la aterogenicidad de las lipoproteínas al disminuir la ApoB y la relación ApoB/ApoA-I. En este ensayo, se encontró una correlación negativa significativa entre la relación ApoB/ApoA-I y el entrenamiento físico. La disminución de la relación ApoB/ApoA-I se asoció con un descenso en la prevalencia del SM en adultos con sobrepeso luego de un año de ejercicio aeróbico. En la presente investigación, luego de un programa de entrenamiento de 8 semanas ejecutado a la tasa máxima de oxidación grasa, la mejoría de los componentes del SM se correlacionó significativamente con el descenso de la relación ApoB/ApoA-I. Es más, la disminución de la relación ApoB/ApoA-I se correlacionó negativamente con la mejoría en el consumo de oxígeno máximo. Luego de la intervención, también se constató una disminución significativa tanto en la PAS como en la PAD, con reducciones cercanas al 9%. La frecuencia cardíaca en reposo es un indicador confiable de rendimiento cardiovascular y se correlacionó positivamente con mortalidad cardiovascular en los adultos, así como con hipertensión. En este estudio, la disminución de la frecuencia cardíaca en reposo después del programa de entrenamiento de 8 semanas refleja que la actividad física pudo revertir la falta de entrenamiento físico inicial. Previamente, se había demostrado que el incremento en la actividad física se asocia con una disminución en la frecuencia cardíaca en reposo en niños obesos. En conclusión, esta investigación demostró que un programa de ejercicios de 8 semanas de duración ejecutado a la tasa máxima de oxidación grasa se asoció con disminución significativa en la prevalencia de SM y sus componentes en los niños obesos. La disminución de la relación ApoB/ApoA-I se correlacionó negativamente con la mejoría en la tasa máxima de oxidación grasa, el consumo de oxígeno máximo y los niveles de HDLc, y positivamente con la disminución en la PA, los niveles de triglicéridos y la glucemia después del programa de entrenamiento.

Contacto Directo con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siic.salud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Inmunización de los Niños VIH Positivos...	● Dr. R. Naidoo. University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica
1	Complicaciones Pulmonares...	● Dr. J. Allen. Children's Hospital of Philadelphia, Division of Pulmonary Medicine, PA 19104, Filadelfia, Pennsylvania, EE.UU.
2	Intervención Aleatorizada con Montelukast...	● Dr. Y. Y. Koh, Department of Pediatrics Seoul National University Hospital, 110-744, Seúl, Corea del Sur
3	Mioclónias Benignas de la Infancia...	● Dr. F. Vigevano, Bambino Gesù Children's Hospital Division of Neurology IRCCS, Roma, Italia
4	Exposición al Timerosal...	● Dr. J. G. Dorea, Universidade de Brasília, 70919-970, Brasília, Brasil
5	Quemaduras en los Niños de Corta Edad...	● Dr. A. Maddocks, Public Health Wales, SA31 3WY, Carmarthen, Reino Unido
6	Metformina de Liberación Extendida...	● Dr. D. M. Wilson, Lucile Packard Children's Hospital at Stanford, CA 94305-5208, Stanford, California, EE.UU.
7	Estrategias para el Uso Pediátrico de...	● Dr. S. M. Smith, College of Pharmacy University of Florida, FL 32610, Gainesville, Florida, EE.UU.
8	Asma de los Niños: Necesidades...	● Dr. R. Maykut, Novartis Pharma AG, CH-4056, Basel, Suiza
9	Enfermedad de Kawasaki Refractaria...	● Dr. J. Salas Salguero, Servicio de Pediatría Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España
10	Fracaso de la Clindamicina como Profilaxis...	● Dr. A. J. Blaschke, Division of Pediatric Infectious Diseases Department of Pediatrics, UT 84158, Salt Lake, Utah, EE.UU.
11	Fisiopatología de los Trastornos de la...	● Dr. R. Arens, Division of Respiratory and Sleep Medicine Children's Hospital At Montefiore, NY 10467-2490, Bronx, Nueva York, EE.UU.
12	Cuándo Resucitar a Prematuros Extremos	● Dr. D. Batton, Southern Illinois University School of Medicine Division of Neonatology, Department of Pediatrics, IL 62794-9676, Springfield, Illinois, EE.UU.
13	Implementación del Método Madre...	● Dr. K. H. Nyqvist, Uppsala University Department of Women's and Children's Health, 751 85, Uppsala, Suecia
14	El Ejercicio se Asoció con una Disminución...	● Dr. O Ben Ounis, Faculté de Médecine Ibn El Jazzar Laboratoire de Physiologie, 4002, Sousse, Túnez

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Desde el punto de vista de la respiración, ¿qué tratamientos pueden ser útiles en los pacientes con enfermedades neuromusculares?	A) Las técnicas destinadas a mejorar la eliminación de moco. B) La ventilación nocturna. C) El tratamiento con corticoides. D) Todos ellos.
2	¿Qué efecto ejerce el montelukast en los niños con bronquiolitis asociada con la infección por el virus respiratorio sincial?	A) Reduce la desgranulación de los eosinófilos y la liberación de mediadores inflamatorios. B) Disminuye la incidencia de recidiva de sibilancias luego del episodio agudo. C) Ambos. D) Ningún efecto.
3	¿Cuál de las siguientes no es una característica de las mioclonias benignas de la infancia temprana?	A) Comienzo en el primer año de vida. B) Retraso madurativo. C) Electroencefalograma normal. D) Su relación con el estado de alerta y la excitación.
4	¿Qué efectos sobre el neurodesarrollo tiene en los niños la exposición al etilmercurio (metabolito del timerosal) proveniente de las vacunas que contienen timerosal?	A) Afectación significativa. B) Afectación no significativa. C) Afectación transitoria. D) No hay pruebas de trastornos neurológicos.
5	¿A qué edad son más frecuentes las quemaduras en los niños?	A) Menores de 1 año. B) Menores de 5 años. C) En la edad escolar. D) En menores de 2 años.
6	¿Qué efectos produjo la administración de metformina, junto con modificaciones del estilo de vida, durante 1 año en adolescentes obesos no diabéticos sobre el índice de masa corporal en comparación con el grupo control?	A) Ninguno. B) Incremento no significativo. C) Disminución significativa. D) Disminución no significativa.
7	¿Cuál es el motivo por el cual no se propone el uso de zanamivir en menores de 5 años?	A) Es altamente tóxico en este grupo poblacional. B) No puede ser metabolizado por los niños pequeños. C) Su absorción y eficacia clínica pueden disminuir en ausencia de un flujo inspiratorio adecuado. D) Se asocia con inhibición del neurodesarrollo.
8	¿Cómo se define a la enfermedad de Kawasaki refractaria?	A) Persistencia de fiebre luego de 72 h de la administración de la segunda dosis de IGIV. B) Persistencia de fiebre luego de 72 h de la administración de pulsos de metilprednisolona. C) Persistencia de fiebre luego de 24 h de la administración de la primera dosis de IGIV. D) Persistencia de fiebre luego de 72 h de la administración de la primera dosis de IGIV.
9	¿Cuál de las siguientes opciones de tratamiento está aprobada para los niños con asma mal controlada a pesar de la terapia convencional?	A) Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. B) Anti IgE (omalizumab). C) Ambos. D) Ninguna de estas opciones ha sido aprobada en los niños.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
9	Anti IgE (omalizumab).	El omalizumab ha sido aprobado en los Estados Unidos para los niños de 6 a 11 años con asma de estas características.	B
8	Persistencia de fiebre luego de 72 h de la administración de la primera dosis de IGIV.	La enfermedad de Kawasaki refractaria se define por la persistencia de fiebre luego de 72 horas de la administración de la primera dosis de IGIV.	D
7	Su absorción y eficacia clínica pueden disminuir en ausencia de un flujo inspiratorio adecuado.	El zanamivir se administra por vía intranasal dada su escasa biodisponibilidad por vía oral. Debido a su formulación en un inhalador de polvo seco, su absorción y eficacia clínica pueden disminuir en ausencia de un flujo inspiratorio adecuado. Por lo tanto, no se indica zanamivir en menores de 5 años.	C
6	Disminución significativa.	La metformina de liberación extendida, junto con las modificaciones del estilo de vida, produjo una disminución leve pero significativa en el índice de masa corporal en adolescentes obesos, efecto que se mantuvo 12 a 24 semanas después de interrumpido el tratamiento.	C
5	En menores de 2 años.	Las quemaduras se observan en más del 50% de los niños de 2 años o menos.	D
4	No hay pruebas de trastornos neurológicos.	No hay pruebas de trastornos neurológicos en los niños expuestos al etilmercurio proveniente de las vacunas que contienen timerosal.	D
3	Retraso madurativo.	Los criterios principales para el diagnóstico de las mioclonias benignas de la infancia temprana son la semiología de los episodios, su relación con el estado de alerta y la excitación, el comienzo en el primer año de vida, el desarrollo madurativo normal del niño y los electroencefalogramas de sueño y vigilia normales.	B
2	Ambos.	El tratamiento con montelukast reduce la desgranulación de los eosinófilos y los episodios de sibilancias, luego de la bronquiolitis asociada con el virus respiratorio sincial.	C
1	Todos ellos.	Corticoides son algunas de las estrategias que pueden beneficiar a los pacientes con enfermedades neuromusculares y con compromiso respiratorio.	D