

Serie **Pediatría**

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

Volumen 15, Número 3, Mayo 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

- A - Diagnóstico retrospectivo de la infección congénita por citomegalovirus**
Raquel Pinillos Pisón, SIIC..... 4
- B - Efecto de una estrategia educativa sobre el desarrollo de conocimiento del personal de la salud respecto a las medidas para prevenir el síndrome de muerte súbita del lactante**
Jorge Loria Castellanos, SIIC..... 10

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

- 1 - Inicio y Duración de la Atenuación de la Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio con una Única Dosis de Montelukast en Niños**
Wasfi Y, Kemp J, Philip G y colaboradores
Allergy and Asthma Proceedings
32(6):453-459, Nov 2011 14
- 2 - Traumatismo de Cráneo Pediátrico**
Alexiou G, Sfakianos G, Prodromou N
Journal of Emergencies, Trauma and Shock
4(3):403-408, Jul 2011 15
- 3 - Enfermedad de Kawasaki: Una Actualización sobre el Diagnóstico y el Tratamiento**
Kuo H, Yang K, Hsieh K y col.
Pediatrics and Neonatology 53(1):4-11, Feb 2012..... 17
- 4 - Efectos del Furoato de Mometasona por Vía Inhalatoria sobre la Velocidad de Crecimiento y la Función Adrenal: Estudio Controlado con Placebo en Niños de 4 a 9 Años con Asma Leve Persistente**
Skoner D, Meltzer E, Staudinger H y col.
Journal of Asthma 48(8):848-859, Oct 2011 19
- 5 - Papilomavirus Humano en Adolescentes: las Lecciones que Dejaron Décadas de Investigación**
Jayasinghe Y, Moore E, Garland S y col.
Journal of Paediatrics and Child Health
49(1):99-104, Mar 2013 21

Novedades seleccionadas

- 6 - Proponen un Abordaje de Rastreo para la Detección Temprana del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en el Ámbito de la Atención Primaria**
Fernández Pérez M, Gonzalvo Rodríguez C
Anales de Pediatría 76(5):256-260, May 2012 24

- 7 - Establecen la Relación entre el Uso de Antibióticos durante el Embarazo y el Riesgo de Asma y Eccema en los Niños**
Stenballe L, Simonsen J, Bisgaard H y col.
Journal of Pediatrics 162(4):832-838, Abr 2013 24

- 8 - Nuevas Recomendaciones para el Rastreo de la Enfermedad Celíaca**
Jenkins H, Murch S, Beattie R
Archives of Disease in Childhood
97(5):393-394, 2012..... 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 5, 8
Alergia 1, 4, 7
Anatomía Patológica 5, 8
Atención Primaria B, 1-8
Bioquímica A, 4, 5, 8
Cardiología 3
Dermatología 5, 7, 8
Diagnóstico por Imágenes 2
Diagnóstico por Laboratorio A, 4, 5, 8
Educación Médica B, 5, 6
Emergentología B, 2
Endocrinología y Metabolismo 4
Enfermería B, 6
Epidemiología 1, 3-8
Farmacología 1, 3-5, 7
Gastroenterología 8
Genética Humana 8
Hematología 8
Infectología A, 5, 7
Inmunología 3, 5, 8
Medicina Familiar B, 1-8
Medicina Farmacéutica 1, 4, 5, 7
Medicina Interna 1-4, 7, 8
Medicina Reproductiva 5
Neumonología 1, 4, 7
Neurología A, 2, 6
Neurocirugía 2
Nutrición 8
Obstetricia y Ginecología 5, 7
Osteoporosis y Osteopatías Médicas 4
Psiquiatría Infantojuvenil 6
Salud Mental 6
Salud Pública B, 5-8
Urología 5





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Pediatría

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo
Guillermo Roccatagliata

Comité de expertos
(en actualización)

María Luisa Ageitos, Ernesto Raúl Alda, Gustavo Berri, Margarita Cornejo San Millán, Daniel D'Agostino, Blanca Diez, María Eugenia Escobar, Germán 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 Infante Juvenil
Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante
Revista de Psiquiatría Clínica
Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud(i)Ciencia - SIIC
São Paulo Medical Journal
Seminars in Perinatology
Sleep Medicine Reviews
Southern Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Vaccines and Biological (WHO)
West Indian Medical Journal
Western Medical Journal

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa †, Michel Batlouni, 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, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure †, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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 conceptos vertidos en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. 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

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 - Diagnóstico retrospectivo de la infección congénita por citomegalovirus

Retrospective diagnosis of cytomegalovirus congenital infection



Raquel Pinillos Pisón

Licenciada en Medicina y Cirugía, Neonatóloga, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Javier López Pisón, Licenciado en Medicina y Cirugía, Neuropediatra, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Juan Pablo García Iñiguez, Licenciado en Medicina y Cirugía, Pediatra, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Victoria Caballero Pérez, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Marta Vara Callau, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Víctor Rebage Moisés, Licenciado en Medicina y Cirugía, Neonatólogo, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Segundo Rite Gracia, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 10/9/2012 - Aprobación: 14/12/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 22/2/2013

Enviar correspondencia a: Raquel Pinillos Pisón, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, 50009, Zaragoza, España
raquel_pinillos@yahoo.es

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Cytomegalovirus is the most common congenital viral infection. It's cause of many abnormalities involving the central nervous system. Because of its mainly asymptomatic, two thirds of the sequelae occur in asymptomatic at birth child. After the first 2-3 weeks of life, the viral DNA detection on dried blood sample from the neonatal screening has been proposed as an ideal and unique method of certainty for retrospective diagnosis. The technique is carried out by dilution and extraction-amplification, resulting in less than 48 hours. It has been published a variable number of protocols in the literature that refer variables in vitro sensitivities depend mainly on the extraction method from the heel prick and amplification that are heterogeneous (between 35%-98%). The sensitivity is greater if it is secondary to primary infection, in selected patients, using a good method of extraction and amplification and amplification doubled or even tripled. The specificity is consistent in all of them reaching almost 100%. The viral load test of the voucher is underestimated but highly related to that of fresh blood and although it may not have viremia at birth, viraemic infants have higher risk of developing neurosensory sequelae, making clinical detection rates in patients selected are high. Described the feasibility of alternatives such as the umbilical cord in Japan, and in recent years, the use of dried urine on filter paper, reported good results.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, retrospective diagnosis

Resumen

La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección viral congénita más frecuente. Es causa de múltiples anomalías que involucran al sistema nervioso central. Debido a que es principalmente asintomática, dos tercios de las secuelas se producen en niños asintomáticos al nacimiento. Pasadas las primeras 2 a 3 semanas de vida, se ha propuesto como método ideal y único de certeza para el diagnóstico retrospectivo la detección del ADN viral en la muestra de sangre seca procedente de la pesquisa neonatal. La técnica se lleva a cabo mediante dilución, amplificación y extracción, con resultado en menos de 48 horas. Se han publicado en la bibliografía numerosos protocolos, que refieren variadas sensibilidades *in vitro* que dependen fundamentalmente del método de extracción, desde la prueba del talón y de la amplificación, que son muy heterogéneas (entre 35% y 98%). La sensibilidad es mayor si es secundaria a primoinfección, en pacientes seleccionados, si se utiliza un buen método de extracción y amplificación, y una amplificación duplicada o, incluso, triplicada. La especificidad en todos ellos es concordante y alcanza casi el 100%. La carga viral de la prueba del talón está subestimada, pero altamente relacionada con la de sangre fresca y, aunque puede no haber viremia al nacimiento, los neonatos virémicos son los que tienen mayor riesgo de presentar secuelas neurosensoriales, por lo que los índices de detección clínica en pacientes seleccionados son altos. Se ha descrito la viabilidad de otras alternativas, como el cordón umbilical en Japón y, en los últimos años, el uso de orina seca en papel de filtro, y se comunicaron buenos resultados.

Palabras clave: infección congénita por citomegalovirus, diagnóstico retrospectivo

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección viral congénita más frecuente, con una prevalencia del 0.4% al 2.3%.¹ Constituye el 60% de las infecciones congénitas y la principal causa de deficiencia neurosensorial adquirida intraútero. La seroprevalencia en embarazadas varía de

un 35% a un 95%.^{2,3} Desconocemos la prevalencia de la infección congénita en el recién nacido.

La infección puede ser secundaria a primoinfección materna o a una recurrencia. La primoinfección tiene consecuencias más graves, sobre todo durante la primera mitad del embarazo, y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercer trimestre.^{4,5}

La transmisión madre-hijo es principalmente el resultado de una primoinfección (1% al 4% de las mujeres seronegativas durante el embarazo⁶) y conlleva un riesgo de transmisión de un 24% a un 75% (promedio del 40%).^{7,8} Cada vez hay mayor información acerca de que la evolución de una infección congénita secundaria a reactivación puede ser sintomática y grave.^{9,10}

Manifestaciones clínicas

La infección cursa con amplio espectro de manifestaciones, desde asintomática hasta un síndrome congénito muy grave. Sólo del 10% al 12% están sintomáticos en el período neonatal.^{6,11,12}

En general, entre un 10% y un 20% de los afectados tendrán daño neurológico en el seguimiento posterior, cifra que se eleva hasta un 60% en el caso de recién nacidos sintomáticos.^{1,8,13} Es causa de múltiples anomalías que involucran al sistema nervioso central (SNC), como retraso mental, autismo, trastornos del aprendizaje, parálisis cerebral, epilepsia, déficit visual y auditivo. Entre los casos asintomáticos al nacimiento, entre un 11% y un 13.5% tendrán secuelas permanentes en los años siguientes.^{11,12,14}

Los hallazgos neurorradiológicos incluyen lesiones multifocales o difusas, principalmente en la sustancia blanca profunda (más acusadas en regiones parietales), ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, vasculopatía de las arterias talamoestriadas, atrofia cerebral y encefalopatía destructiva, con anomalías en las circunvoluciones o sin ellas.^{15,16} Los factores de peor pronóstico cognitivo son la microcefalia y las anomalías en las neuroimágenes.¹⁷

El síntoma más frecuente es la hipoacusia, presente en el 10% al 15% de los casos y hasta en un 30% a un 65% si la infección fue sintomática en el período neonatal. Está especialmente ligado a la presencia de petequias, hepatitis y restricción del crecimiento intrauterino al nacimiento.¹⁸ Es bilateral en dos tercios de los niños, puede ser fluctuante y progresar durante la infancia en un 30% a un 80%,⁸ y hasta en el 50% es de establecimiento tardío,^{19,20} con una media de edad al establecimiento de 44 meses.^{8,19,21,22} Se estima que es responsable de un 15% a un 20% de la sordera neurosensorial. Los pacientes con cargas virales más altas en sangre y orina tienen mayor riesgo.^{23,24}

Koyano *et al.* refirieron, en 2011, que hasta un 25% de los casos de retraso mental de causa desconocida se asocian con la infección y la mitad de las secuelas son de establecimiento tardío.²⁵

Generalidades acerca del diagnóstico

La mayoría de las infecciones en embarazadas son asintomáticas. El diagnóstico más fiable se establece mediante seroconversión. La IgM constituye un marcador de infección activa o reciente. Los hallazgos de los últimos estudios indican que menos del 10% de las mujeres IgM positivas infectan al feto.²⁶ La presencia de IgM combinada con índice de baja avididad tiene el mismo valor que la seroconversión.^{7,26-28}

El diagnóstico fetal se establece mediante amniocentesis a partir de la semana 21 a 22 (el feto comienza a excretar orina a partir de la semana 19 a 20), con un intervalo de 6 a 8 semanas tras la infección materna. La sensibilidad y la especificidad del cultivo del líquido amniótico y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son del 70% al 80%, del 100% y 90% al 98%, y del 92% al 98%, respectivamente. Por debajo de 1 000 copias/ml hay bajo riesgo de enfermedad

sintomática, mientras que con más de 100 000 copias/ml existe una alta especificidad en el diagnóstico de la infección congénita sintomática.^{7,29} Sólo un tercio de los niños con infección sintomática presenta hallazgos en las pruebas de imagen durante el embarazo.³⁰

El diagnóstico de infección congénita en el período neonatal depende del aislamiento del virus en orina o la detección del ADN viral mediante PCR en sangre, orina o saliva o líquido cefalorraquídeo (LCR) durante las 2 a 3 primeras semanas de vida. El método diagnóstico ideal es el cultivo viral en orina, saliva, o en ambas, pero cada día es más utilizada la técnica de PCR, mediante la amplificación del ADN viral, la cual resulta de elevada sensibilidad y especificidad. Demler y Warren^{31,32} demostraron un 93% a un 100% y un 89% a un 95% de sensibilidad y especificidad, respectivamente.

La antigenemia o anticuerpos IgM frente al CMV tienen una sensibilidad inferior (entre el 30% y 40%, y del 70%, respectivamente)^{23,33} y su negatividad no invalida el diagnóstico. Además, la IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse mediante cultivo o PCR.

El cultivo viral convencional es muy poco utilizado porque los resultados pueden demorarse 2 semanas.²⁷ El cultivo de orina en *shell vial* es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24 h) y alta especificidad. Sin embargo, la sensibilidad es algo más baja (94%).

La PCR en sangre también tiene buena sensibilidad, aunque la carga viral puede ser muy baja en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos. Las PCR en saliva, y especialmente en LCR, tienen menor sensibilidad y no deben ser las únicas herramientas en el diagnóstico. La PCR en orina, se considera en muchos centros la técnica de referencia por su alta sensibilidad.^{23,27,33-36}

Ante la falta de un cribado habitual, algunas infecciones poco sintomáticas y la inmensa mayoría de las asintomáticas pasan desapercibidas al nacimiento. El porcentaje de secuelas en los niños con infección asintomática es bajo, de alrededor del 13%. Sin embargo, debido a que la infección congénita es principalmente asintomática, dos tercios del total de las secuelas se producen en niños sin síntomas al nacimiento.¹¹ Los niños con infección sintomática no diagnosticada pueden recibir diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas de peor pronóstico, como leucodistrofias o leucoencefalopatías.^{15,16,37}

En cuanto al diagnóstico retrospectivo, pasadas las 2 a 3 primeras semanas de vida, ninguno de los procedimientos anteriores permite diferenciar una infección congénita de una adquirida.

En la última década, se ha ido estableciendo el papel de la detección de ADN del virus en la muestra de sangre de papel de filtro procedente de la pesquisa neonatal realizada para despistaje endocrino-metabólico, proponiéndose como método ideal y único de certeza para un diagnóstico retrospectivo. Esta muestra se extrae en la primera semana de vida para el cribado neonatal de metabolopatías y se almacena en cada comunidad habitualmente entre 1 y 5 años.

La leucoencefalopatía de la infección congénita por CMV plantea el diagnóstico diferencial con enfermedades neurodegenerativas y la confirmación de dicha infección como causa permite asegurar el carácter no progresivo de la leucoencefalopatía, a diferencia de las de origen metabólico, obviar estudios extensos y costosos y mejorar los resultados diagnósticos en el grupo global de las leucoencefalopatías, de las que hasta un 50% pueden quedar sin diagnóstico.

Diagnóstico mediante PCR

A finales de 1985 se desarrolló la técnica de PCR, lo que permitió, en 1994, el diagnóstico de infección congénita por CMV en muestras de sangre de 11 recién nacidos en comparación con el aislamiento viral. Shibatta, en 1994, aplica esta técnica por primera vez sobre la muestra de sangre seca del papel de filtro de la pesquisa neonatal³⁸ y, posteriormente, el método fue simplificado por Barbi y col. en 2000, confirmándose en sucesivos estudios.^{39,40}

La técnica se lleva a cabo mediante dilución, amplificación y extracción, con resultado definitivo en menos de 48 horas y con escaso coste en relación con otras técnicas. Las aplicaciones han sido diversas; además de confirmar el momento de la infección intraútero, se ha utilizado para validar criterios de resonancia magnética como predictores de infección por CMV,¹⁵ estimar el impacto de la infección congénita por CMV como etiología de la sordera neurosensorial⁴⁰ y para estudios de prevalencia en diferentes países.⁴¹

La conservación de la muestra tiene lugar a temperatura ambiente, dada la estabilidad del ADN sin constatarse pérdida de sensibilidad, con lo cual se obtuvieron resultados positivos hasta 20 meses,⁴² 11 años,⁴³ y 17 y 18 años después.^{44,45} Atkinson, en dos preparados con sangre CMV positiva, obtuvo un decremento progresivo de la carga viral conforme pasaba el tiempo, hasta los 2 años, sobre todo a partir de los 18 meses. No podría ocurrir que niños de 17 años fueran positivos a menos que la carga viral al nacimiento fuera superior a 10^8 , ya que la carga viral excepcionalmente es superior a 10^6 . Es decir, que es posible que después de una fase inicial de declinación permanezca estable a cargas bajas durante largos períodos.⁴⁴

La posibilidad de contaminación horizontal de tarjetas adyacentes fue referida por Johansson en 1997, pero no ha sido confirmado por otros grupos diferentes.^{44,45}

Esta técnica ha mostrado una sensibilidad del 71% al 100% y una especificidad del 99% al 100%, comparada con el cultivo de orina.⁴⁰ Además, puede tener un valor pronóstico, ya que los niños con hipoacusia presentan cargas virales más altas en sangre seca.⁴⁶ El único problema es que la prueba pierde sensibilidad en niños con cargas virales bajas al nacimiento ($< 10^4$ copias/ml). Por tanto, la determinación de la PCR para CMV en sangre seca debe reservarse inicialmente para estudios epidemiológicos y para el diagnóstico retrospectivo de la infección, pero no debe sustituir al cultivo o a la PCR en orina como pruebas de elección en el diagnóstico del recién nacido.

En 2006, en series de 500 y 900 neonatos mostró una sensibilidad y especificidad del 100% al 99% al compararlo con el cultivo de orina, tanto en casos sintomáticos como en asintomáticos.¹³ Una sensibilidad discretamente inferior demostraron Johansson (que aplica esta técnica en niños de 12 a 18 años) y Yamamoto, aunque manteniendo la especificidad en torno al 100%.^{45,47} Atribuyen esta menor sensibilidad a una posible inhibición de la técnica de PCR con el paso del tiempo. En contraste con lo anterior, el estudio prospectivo y con una muestra de gran tamaño llevado a cabo por Boppana y col. muestra que, aunque mantuvo una excelente especificidad, cercana al 100%, la sensibilidad de la determinación fue de un 34%, muy lejos de lo publicado hasta entonces. Estos hallazgos parecen no corresponderse con un método de pesquisa inferior al utilizado previamente, sino que sugieren que no todos los niños con infección congénita por CMV permanecen virémicos al nacimiento.⁴⁸

En todos ellos, la sensibilidad varía entre un 35% y un 98%, según los diferentes trabajos publicados, pero la especificidad es concordante, ya que alcanza casi el 100%, de forma que una determinación negativa no lo excluye, pero una positiva prácticamente lo confirma. Así, inicialmente fue propuesta como un método de diagnóstico retrospectivo,^{1,15,42,45,47,49,50} pero posteriormente también como método de rastreo.¹³ Se han publicados numerosos protocolos^{42,45,47,49,50-52} que refirieron sensibilidades variables *in vitro*, dependiendo fundamentalmente del método de extracción. La sensibilidad de la detección de ADN de CMV en la prueba del talón, señalada en cuatro grandes series, varió entre un 34% y un 100%.^{43,44,49} La primera fue la de Barbi, en 2000, que obtuvo una sensibilidad del 81.9% al 100% y una especificidad del 92.2% al 99.7%. Se diseñó de forma retrospectiva, incluyendo a 509 pacientes, con una seroprevalencia en la gestante en torno al 79%. El criterio de inclusión utilizado fue la presencia de síntomas compatibles o la primoinfección materna. Hubo 72 neonatos con infección confirmada, se usaron 3 discos de 9 mm de la muestra de sangre seca de la prueba del talón y la extracción fue mediante *shock* templado.⁴⁹ En la segunda serie, de Soetens (2008),⁴³ se obtuvo una sensibilidad del 73% al 83%. La seroprevalencia comunicada en esa población fue de alrededor del 50%. El diseño fue retrospectivo, se llevó a cabo con la finalidad de efectuar una pesquisa universal, sin seleccionar pacientes, y fueron 55 los neonatos con infección confirmada. Se utilizó toda la muestra de sangre seca (10 mm) de la prueba del talón; la extracción se realizó con fenol-cloroformo (83% de sensibilidad) y easyMAG® (biomerieux) (73% sensibilidad). Posteriormente, Atkinson,⁴⁴ en 2009, presentó una nueva serie, también de diseño retrospectivo, que incluyó 70 neonatos con infección ya confirmada por CMV. Utilizó la mitad de la muestra (5 mm), el kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) y obtuvo una sensibilidad del 72% al 74%. En 2010, Boppana⁴⁸ presentó resultados dispares. Analizó de forma prospectiva 20 448 neonatos en una población con alta seroprevalencia estimada (en torno al 70%), a modo de pesquisa universal, y se verificaron 92 niños con infección congénita confirmada. Se utilizan dos discos (6 mm) y la extracción se llevó a cabo con el Kit Qiagen M48 (Qiagen), con el que se obtuvo una sensibilidad baja, de entre el 28% y el 34%, aunque con una especificidad del 99.9%. En el último estudio publicado, de acuerdo con nuestro conocimiento,⁵³ se analizaron de forma prospectiva 271 neonatos de riesgo (síntomas compatibles o primoinfección materna), en una población con una seroprevalencia estimada del 50%; se comprobaron 64 casos de infección confirmada. Se utilizó toda la muestra disponible (10 mm) y se extrajo con el kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit modificado (Qiagen) y con fenol-cloroformo, con lo que se obtuvo una sensibilidad del 96.9% al 100% y del 95%, respectivamente, y una especificidad del 98.1% al 99% y del 98.5%, en el mismo orden. Leurez-Ville y col. analizaron las principales razones de la discrepancia entre los resultados. En primer lugar, el tamaño de la muestra, ya que un tamaño mayor podría aumentar su sensibilidad. En segundo lugar, las características de la población en estudio, ya que cuando se aplicó a poblaciones de alto riesgo y no como pesquisa universal, la sensibilidad fue alta. La sensibilidad por medio del rastreo también fue muy alta (82%) cuando se aplicó en un país de baja seroprevalencia.⁴³ En este mismo estudio, la sensibilidad fue mayor cuando la responsable era una primoinfección, en comparación con una reactivación o

reinfección (82% frente a 54%), lo que podría relacionarse con una supuesta carga viral más baja en el segundo caso. Por otro lado, en el estudio reciente e importante de Boppana,⁴⁸ la determinación tuvo escasa sensibilidad (34%) y, en este caso, no se publicaron los datos acerca de la proporción de infección tras reinfección o reactivación, aunque es probable que fuera alta porque la mayoría de madres procedían de grupos étnicos con alta seroprevalencia de CMV.⁵⁴

En 2008, Barbi y col. llevaron a cabo un examen externo de calidad en la detección de ADN mediante PCR en la prueba del talón. Participaron 27 laboratorios, 28 mediante PCR en tiempo real y 5 con PCR convencional. Se obtuvo un resultado positivo correcto en el 91% de los casos en aquellas muestras cuya carga viral superaba los 8.8×10^4 copias/ml, en el 59% y el 12% con cargas virales de 9.4×10^3 y 7.3×10^3 copias/ml, respectivamente. Así, el estudio reveló un límite muy escaso de detección (8.8×10^4 copias/ml), lo que estableció una urgente necesidad de mejorar los distintos métodos para llevarla a cabo, a partir de la muestra de sangre seca del papel de filtro. Como causa más probable de falsos positivos (9% de laboratorios y 11% de los datos) se identifica la pérdida de adhesión a las medidas de seguridad estrictas, cuyo objetivo es evitar la posibilidad de contaminación y transferencia.⁵⁵ No hay estándares internacionales disponibles y se ha demostrado que la amplificación del ácido nucleico por métodos como la PCR varía considerablemente entre laboratorios. La influencia del método de extracción y del área utilizada de la muestra de sangre seca podrían explicar los resultados discordantes del primer ensayo clínico europeo sobre la detección de ADN de CMV en la prueba del talón en el rango de carga viral baja. Como puntos críticos, Barbi incluye el método de elución y extracción, la cantidad de papel manchado, las características individuales de las pruebas de PCR y el criterio para considerar la positividad.

Sin embargo, el mayor factor responsable de las discrepancias entre estudios son las diferencias en los métodos de extracción desde la prueba del talón,⁵⁶ que son muy heterogéneos.⁵⁷ La evaluación de distintos métodos de extracción y amplificación realizada por De Vries en 2009 mostró claramente que algunos métodos informan mayor sensibilidad, la cual varía del 32% al 73%.⁵² De Vries comparó un panel de métodos de extracción de ADN disponibles actualmente,^{39,42,47,49,51} apuntando desde un principio que es difícil la comparación debido a diferencias entre los estudios, en relación con el origen y el volumen de las muestras. Las variables potenciales que influyen sobre la sensibilidad son el origen de la muestra, el volumen de sangre seca, el volumen de elución y el método de amplificación. Como ejemplos aportados en este estudio, con el QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) se ha referido una sensibilidad del 95%, con una carga viral de $3.6 \log_{10}$ copias/ml en un experimento con sangre diluida de un paciente transplantado,⁵¹ mientras que con una modificación del anterior se consiguió una sensibilidad del 100% en la prueba del talón de 7 neonatos con CMV congénito, de los que sólo 3 eran sintomáticos.⁴² Como ya se señaló anteriormente, Soetens informa una sensibilidad del 73% de la extracción con NucliSENS® easyMAG® al efectuar 53 pruebas del talón de neonatos con infección congénita (de los que sólo 2 fueron sintomáticos).⁴³ Considerando la extracción de ADN con medidas de *shock* templado, Yamamoto aporta una sensibilidad del 71.4% en combinación con una n-PCR convencional, al realizar la prueba del talón de 7 neonatos infectados (de los que 5

fueron sintomáticos).⁵⁵ El índice de sensibilidad mayor usando el modo de *shock* templado fue obtenido por Barbi, cuyo método tuvo una sensibilidad del 100% al analizarse 72 neonatos infectados (26 sintomáticos) usando una muestra de 3 mm probada por triplicado.³⁹ En el estudio de De Vries de 2009, la influencia potencial de diferencias fue excluida por usar muestras clínicas idénticas de pacientes trasplantados, que contenían ADN extracelular e intracelular, idénticos volúmenes de entrada y salida y métodos de amplificación para todas las muestras analizadas. El protocolo que resultó más sensible de los comparados en este estudio fue el descrito por Barbi y col., modificado y no modificado, el QIAamp DNA Investigator Kit, el BioRobot Universal System y el Magna Pure LC. Para todos ellos, la mayor sensibilidad fue alcanzada cuando las muestras fueron analizadas por triplicado. El protocolo triplicado de Barbi tuvo una sensibilidad del 100%, 86% y 50%, con cargas virales de 5-4, 4-3 y 3-2 \log_{10} copias/ml, en orden respectivo.⁵²

Göhring, en 2010, estudió y comparó los resultados en cuanto a sensibilidad, combinando distintos métodos de extracción y técnicas de PCR.⁵⁷ Ya Soetens, en 2008, mostró que la combinación de easyMAG® DNA Extraction con un protocolo de PCR convencional tuvo sólo una sensibilidad del 45%.⁴³ Atkinson, combinando la extracción con el kit comercial de Qiagen y una PCR a tiempo real (Taq Man), efectuando diluciones seriadas para cuantificación y analizando todas las muestras por triplicado obtuvo una sensibilidad del 72% al 74%.⁴⁴ En este estudio, el valor de corte para la detección positiva fue de 1 500 copias/ml de sangre completa, una comparación que resulta favorable con el estudio de calidad externo de Barbi de 2008, donde el 50% de los laboratorios obtuvieron como valor límite 9 300 copias/ml.⁵⁵ En el estudio de Göhring, la combinación más sensible consistió en una PCR convencional usando *primers* de la región 1E1E4 y extracción con fenol-cloroformo mediante parches de 1 x 6 a 3 x 3 de sangre seca o el QIAamp DNA Blood Mini Kit con la totalidad de la muestra de sangre seca. Usando una PCR a tiempo real con hibridación en prueba, la mayor sensibilidad resultó de la extracción con fenol-cloroformo y el QIAamp DNA Blood Mini Kit usando la totalidad de la muestra. El peor resultado fue obtenido con NucliSENS® easyMAG® y la extracción templada, que fueron ineficientes (las muestras de extracción templada frecuentemente fueron hemolíticas, lo que podría explicar la pérdida de sensibilidad en el LightCycler® 480 System debido a efectos inhibitorios de la sangre contaminada). Así, concluyen que si se tiene en cuenta que la carga viral media en sangre de cordón publicada por Halwach fue de 2 300 copias /ml,⁵⁸ la mejor combinación de extracción y amplificación puede consistir en extracción con fenol-cloroformo o QIAamp DNA Blood Mini Kit en combinación con una n-PCR convencional, usando al menos una tarjeta completa de sangre seca. Esto conlleva fuertes repercusiones para el diagnóstico retrospectivo, ya que la vasta mayoría de los neonatos infectados son asintomáticos, con cargas virales bajas al nacimiento, y sólo serían detectados por la combinación óptima. Para el diagnóstico de rutina, el QIAamp DNA Blood Mini Kit podría ser una buena solución sensible y viable.⁵⁷ Soetens (2008), confirmó también estos resultados.⁴³ Es sorprendente que el método de extracción templado descrito por Shibatta y modificado por Barbi no fuera eficaz. Estos resultados conflictivos podrían ser explicados por el protocolo modificado publicado por De Vries en 2009, donde las muestras fueron inicialmente incubadas a

4°C durante una noche antes de la incubación a 55°C.⁵²

La sensibilidad de la detección de ADN de CMV en la prueba del talón es mayor si la infección es secundaria a una primoinfección materna, si se utilizan buenos métodos de extracción y amplificación, y una amplificación duplicada, o incluso triplicada, es importante para alcanzar una sensibilidad óptima (la duplicación de la prueba incrementó la sensibilidad de un 58% a un 73% en el estudio de Soetens de 2008).^{43,57}

También se han descrito las ventajas adicionales de la PCR a tiempo real sobre la n-PCR convencional, como son el menor riesgo de contaminación, la mayor facilidad de implementación y el menor coste. El primer estudio que muestra una amplificación con PCR a tiempo real fue el de Scanga, en 2006. En este caso, la sensibilidad y la especificidad fueron del 100%.⁴² El inconveniente teórico es que la sensibilidad de esta muestra no es tan baja como la descrita para la PCR convencional (1 600 copias/ml frente a 400 copias/ml).^{1,49,50}

Carga viral

Se han publicado diversos estudios sobre la carga viral en sangre de neonatos infectados. Halwach-Bawman⁵⁸ informó una media de carga viral en sangre venosa de cordón de 2 300 copias/ml (3.4 log₁₀), sin encontrar diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. En contraste con lo anterior, numerosos ensayos han referido niveles de ADN de CMV significativamente mayores en niños sintomáticos que en asintomáticos. Boppana²⁴ señala una media de carga viral en sangre periférica significativamente mayor en 18 neonatos sintomáticos, en comparación con 58 asintomáticos. Además, entre los asintomáticos, aquellos que en el seguimiento presentaban pérdida auditiva tenían una carga viral mayor. Los mismos resultados fueron obtenidos por Lanari²³ y Revello.³³ En el estudio de De Vries, el 86 % de la sensibilidad del protocolo de Barbi se obtuvo con 3 a 4 log₁₀ copias/ml,⁵² lo que, combinado con los resultados de Halwach, conllevaría a que una cantidad de casos no fueran detectados a pesar de utilizar el método más sensible disponible. El estudio de calidad externa de Barbi indica que, si tenemos en cuenta el dato de Halwach (carga viral media de 2 300 copias/ml), menos del 50% de todos los laboratorios serían capaces de identificar recién nacidos congénitamente infectados, ya que sólo unos pocos de ellos pudieron detectar cargas de 730 copias/ml.⁵⁵

Se ha descrito que puede no haber viremia en el momento del nacimiento,⁵⁹ pero los datos ya expuestos sugieren que los recién nacidos virémicos al nacimiento tienen más riesgo de manifestar síntomas neurológicos y que las cargas virales más altas están asociadas con pérdida auditiva más grave.^{24,46} Vauloup-Fellous refirió que la cuantificación de la carga viral de la prueba del talón está infraestimada respecto de las muestras de sangre fresca, con una diferencia media de 0.73 log₁₀ genoma/copias/ml, y que fue significativamente mayor en niños sintomáticos y en aquellos con pérdida auditiva;⁵¹ estos resultados son congruentes con los de Boppana (2005) y de Lanari, en los que el 90% de los recién nacidos que presentarían pérdida auditiva tenían cargas virales al nacimiento superiores a 1 000 copias/ml.^{23,24} Los valores límites de detección de ADN de CMV estuvieron, en su mayoría, en el rango referido en la bibliografía (2 000 a 4 000 copias/ml)^{42,51} y fueron mucho más altos que los obtenidos usando sangre fresca (rango de 50 a 500 copias/ml). Esto se debe a la cantidad de sangre extraída (50 µl en

comparación con 200 a 500 µl de sangre fresca) y a que el protocolo de extracción usado es menos eficiente que el de sangre fresca. Sin embargo, aunque la sensibilidad *in vitro* puede ser relativamente baja, los índices de detección clínica son en general altos en pacientes seleccionados. En el estudio de Leurez-Ville, en 2011, la carga viral de los niños sintomáticos fue significativamente mayor con el primer protocolo (PCR a tiempo real diseñada por el propio laboratorio y amplificada por duplicado, en comparación con el kit comercial CMV PCR kit [Abbott] en una amplificación única).⁵³ También Vauloup-Fellous⁵¹ y Walter y col. en 2008,⁴⁶ demostraron que la cuantificación de ADN a partir de la prueba del talón, basada en el kit de extracción QIAamp DNA Blood Mini Kit, se relacionó en gran medida con la cuantificación hecha en sangre fresca.

Otros métodos diagnósticos

En los últimos años se ha descrito la viabilidad de otra alternativa para detectar la infección congénita. El uso de orina seca en papel de filtro ha sido sugerida por Nozawa⁶⁰ y Koyano²⁵ ya que ésta habitualmente contiene cargas virales de CMV mayores que las de sangre. Es probable que los métodos de extracción sean aplicables. En 2011 en Japón, Koyano llevó a cabo la determinación en más de 21 000 recién nacidos, a modo de pesquisa. La infección congénita por CMV fue identificada en 66 casos (0.31%). Se detectó en 9 de 12 niños mediante la prueba del talón, y en todos ellos en el cordón umbilical. La carga viral resultó en acuerdo con la carga viral de la orina diluida. Ambas cargas virales en orina fueron mayores que las verificadas en sangre.

Otra muestra propuesta como arma de diagnóstico retrospectivo en Japón ha sido el cordón umbilical. Por prácticas culturales, éste se preserva en casa limpio y seco, como símbolo del vínculo madre-hijo, durante años. Son varias las series que demuestran la detección de ADN de CMV en el cordón umbilical después de varios años. Ogawa⁶¹ en 2006 y Tagawa⁶² en 2009 demostraron un 15% y un 12%, respectivamente, de infección congénita entre pacientes con hipoacusia.

En la actualidad no existe una pesquisa neonatal implementada para el diagnóstico de la infección congénita. Esto es objeto de debate por la incidencia de la infección congénita y la gran importancia como etiología de la sordera neurosensorial. Se asumen dos beneficios teóricos, que serían la identificación de niños en riesgo para el establecimiento tardío o la progresión de hipoacusia y la aplicación de tratamiento para prevenir dicho establecimiento. Leurez-Ville⁵³ propuso que la detección de ADN de CMV mediante PCR de la muestra de sangre seca de la prueba del talón sería, probablemente, un método eficiente de identificación de neonatos con alto riesgo de secuelas a largo plazo. De Vries⁵² sugirió que el protocolo de Barbi y el BioRobot Universal System serían los candidatos más apropiados para ello. Sin embargo, sólo el estudio dirigido por Boppana⁴⁸ llevó a cabo una pesquisa en una escala que se aproxima a universal, obteniendo baja sensibilidad. Aproximadamente el 80% de los neonatos con infección congénita no tienen síntomas ni secuelas a largo plazo. En la actualidad, el tratamiento está reservado para neonatos sintomáticos, que pueden en su mayoría ser detectados clínicamente y confirmados con las pruebas disponibles. Además, la terapia antiviral no es curativa y no previene toda la discapacidad.⁶³ No está claro que exista alguna prueba diagnóstica con la suficiente

sensibilidad y especificidad, a partir de la prueba del talón, para ser considerada susceptible de aplicar como pesquisa. Otros líquidos corporales, como la saliva o la orina, podrían ser superiores porque la cantidad de virus es significativamente

mayor. Así, el beneficio de una detección precoz de los casos que no son clínicamente aparentes necesita ser mejor definido, ya que podría ser un valioso instrumento de salud pública en la actualidad.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.sicisalud.com

Bibliografía

- Zucca C, Binda S, Borgatti et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology* 61:710-712, 2003.
- Misono S, Sie K, Weiss N, Huang M, Boeckh M, Norton S et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in Pediatric hearing Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:47-53, 2011.
- Bradford R, Cloud G, Iakeman A, Boppana S, Kimberlin D, Jacobs R et al. Detection of Cytomegalovirus (CMV) DNA by Polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *JID* 191:227-233, 2005.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 17:353-63, 2007.
- Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 8:119-24, 2001.
- Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 146:194-7, 2005.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozz IA, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 25:156-9, 2006.
- Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 57:245-256, 2002.
- Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada-Ruiz S et al. Seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en púerperas y su impacto neonatal. *An Pediatr (Barc)* 66:135-139, 2007.
- F. Baquero-Artigao y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr* 71(6):535-547, 2009.
- DeOry F, Castañeda R, Ramírez R, Pachón I. Estudio seroepidemiológico frente a citomegalovirus en mujeres en edad fértil de la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 111:286-7, 1998.
- De Ory F, Ramírez R, García-Comas L, León P, Sagüés MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 19:85-9, 2004.
- Francoval C, Rozenberg F, Gelot A. Infección maternofetal a citomegalovirus. *Med Mal Infect* 26:441-446, 1996.
- Pinillos R, Olloqui A, Torres y col. Citomegalovirus congénito neonatal. Comunicación de un caso y revisión. *Acta Pediatr Esp* 67:234-238, 2009.
- Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonat Med* 12:154-159, 2007.
- Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 41:192-197, 2008.
- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana S et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 135:60-64, 1999.
- Kenneson A, Canon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 17:253-276, 2007.
- Boppana S, Fowler KB, Britt WS, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection infants born to mother with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 104:55-60, 1999.
- Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 162:248-253, 2003.
- Pass RF. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *Herpes* 12:50-55, 2005.
- Haginoya K, Ohura T, Kon K et al. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev* 24:710-714, 2002.
- Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F et al. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: Use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 230:529-536, 2004.
- Noyola D, Demler GJ, Nelson CT et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 138:325-331, 2001.
- Rivera L B , Boppana S B , Fowler K B, Britt W J , Stagno S, Pass R F. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 110:762-7, 2002.
- Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus. *J Pediatr* 130:624-630, 1997.
- Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital CMV. *J Am Acad Audiology* 11:283-290, 2000.
- Barbi M, et al. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 22:39-42, 2003.
- Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 41:57-62, 2008.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 35:216-20, 2006. .
- Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 117:76-83, 2006.
- Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 146:817-23, 2005.
- Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open* 1:e000118, 2011.
- Anderson KS, Amos CS, Boppana SB et al. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc* 67:273-B, 1996.
- Coast Dk, Demmler GJ, Paysse EA et al. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS* 4:110-116, 2000.
- Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Belluci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 65:410-415, 2004.
- Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton OD, et al. Primaru cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 256:1904-1908, 1986.
- Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 43:4713-4718, 2005.
- Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 183:476-482, 2000.
- Ville Y. The megalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:151-153.[editorial], 1998.
- Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 198:380e1-7, 2008.
- Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM et al. Detection of congenital cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* 158:1177-1184, 1988.
- Warren WP, Balcarek K, Smith R et al. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol* 30:786-789, 1992.
- Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 14:57-66, 1999.
- Distéfano A, González C, Pardón F, Sarubi MA, Canero C. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promisoría. *Arch Argent Pediatr* 106(2):132-137, 2008.
- Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 16:44-49, 2005.
- Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 27:182-4, 2008.
- Pinillos R, Llorente M, López-Pisón J et al. Infección congénita por citomegalovirus. Revisión de nuestra experiencia diagnóstica de 18 años. *Rev Neurol* 48:349-353, 2009.
- Shibata M, Takano H, Hironaka T et al. Detection of human cytomegalovirus DNA in dried newborn blood filter paper. *J Virol Methods* 46:279-285, 1994.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection via dried blood spots. *Rev Med Virol* 16:385-392, 2006.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol* 35:206-209, 2006.
- Johansson PJ, Jonsson M, Ahlfors K et al. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infections by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scan J Infect Dis* 29:465-468, 1997.
- Scanga L, Chaing S, Powell C, et al. Diagnosis of human congenital cytomegalovirus infection by amplification of viral DNA from dried blood spots on perinatal cards. *J Mol Diagn* 8:240-245, 2006.
- Soetens O, Vauloup-Fellous C, Foulon I, et al. Evaluation of different cytomegalovirus (CMV) DNA PCR protocols for analysis of dried blood spots from consecutive cases of neonates with congenital CMV infections. *J Clin Microbiol* 46:943-946, 2008.
- Atkinson C, Walter S, Sharland M, et al. Use of stored dried blood spots for retrospective diagnosis of congenital CMV. *J Med Virol* 81:1394-1398, 2009.

B - Efecto de una estrategia educativa sobre el desarrollo de conocimiento del personal de la salud respecto a las medidas para prevenir el síndrome de muerte súbita del lactante

Effect of educational development strategy of personal health awareness regarding measures to prevent the sudden infant death syndrome



Jorge Loría Castellanos

Médico, Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas, Maestro en Educación, Hospital General Regional 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Nidia Cecilia Rivera Lemus, Médica, Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas, Hospital General Regional 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Guadalupe Márquez Ávila, Médica, Hospital General Regional 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 17/9/2012 - Aprobación: 13/11/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 15/1/2013

Enviar correspondencia a: Jorge Loría Castellanos, Hospital Regional 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, 01180, San Pedro de los Pinos, México
jloriac@hotmail.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Background: Sudden death syndrome (SIDS) is one of the leading causes of infant death. Although its etiology is unknown, there are simple tips to avoid the risk of mortality. **Objective:** To determine the effect of an educational strategy in the development of knowledge of health personnel on measures to prevent SIDS. **Material and methods:** quasi-experimental study examined the effect of an educational strategy in the health personnel working in areas of pediatrics HGR 25. An instrument designed on purpose. We used descriptive statistics and non parametric. **Results:** The educational strategy consisted of presentations, discussion sessions aimed roasted as questions and answers. A total of 118 elements of health personnel. Female gender predominated (83.89%) and non-specialist nurses (47.45%). The 85.59% corresponded to areas of pediatrics and 14.49% in emergency departments. The Kruskal-Wallis and Mann-Whitney showed no differences in responses between the categories both pre and post strategy. The Wilcoxon test found a significant advance in each of the questions after the educational strategy. **Conclusions:** An educational strategy encourages the development of knowledge.

Key words: sudden death, risk factors, prevention, education strategy

Resumen

Antecedentes: El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) es una de las principales causas de muerte infantil. Aunque se desconoce su etiología, existen recomendaciones sencillas para evitar el riesgo de mortalidad. **Objetivo:** Determinar el efecto de una estrategia educativa en el desarrollo de conocimiento del personal de la salud sobre las medidas para evitar el SMSL. **Material y métodos:** Estudio cuasiexperimental que analizó el efecto de una estrategia educativa en el personal de la salud que trabaja en áreas de pediatría del HGR 25. Se aplicó un instrumento diseñado ex profeso. Se empleó estadística descriptiva y no paramétrica. **Resultados:** La estrategia educativa constó de presentaciones y discusión dirigida, así como sesiones de preguntas y respuestas. Se incluyeron un total de 118 elementos del personal de la salud. Predominaron el género femenino (83.89%) y las enfermeras no especialistas (47.45%). El 85.59% correspondió a áreas de pediatría y el 14.49% a áreas de urgencias. Las pruebas de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney no mostraron diferencias respecto de las respuestas entre las categorías tanto preestrategia como posestrategia. La prueba de Wilcoxon encontró un avance significativo en cada una de las preguntas posteriores a la estrategia educativa. **Conclusiones:** Una estrategia educativa favorece el desarrollo de conocimiento.

Palabras clave: muerte súbita, factores de riesgo, prevención, estrategia educativa

Antecedentes

El síndrome de muerte súbita en el lactante (SMSL) ha sido definido de diferentes formas, entre ellas: muerte en la cuna, muerte natural, muerte súbita, muerte inexplicable, muerte inesperada en el lactante, muerte súbita e inesperada de la infancia, entre otras. A finales de los años sesenta, Beckwith (1969) definió el SMSL como: "La muerte súbita e inesperada del lactante, cuya historia clínica y hallazgos de la autopsia no muestran claramente la causa de la muerte". Actualmente, el SMSL se define clínicamente como "todo fallecimiento repentino e inesperado de un niño menor de un año, aparentemente sano, que no se explica por los antecedentes, la revisión del escenario en que ocurrió la muerte, ni los estudios post mórtem".^{1,2}

El SMSL se considera ya una preocupación a nivel mundial y, a pesar de todas las investigaciones en los últimos años, todavía permanece imprevisible. Sin embargo, no es una situación nueva, puesto que, incluso, ha sido referida en la Biblia y en el primer libro de los Reyes, capítulo 3, versículo 19.³

En 1991, se celebró en la ciudad francesa de Rouen el Congreso de Fundación de la Sociedad Europea para el Estudio y Prevención de la Muerte Infantil (ESPID, por sus siglas en inglés) con toda la información de estrategias de prevención para mejorar la morbilidad y mortalidad infantil en todos los países. Fue en este año cuando se aprobó la definición actual para SMSL, que se define clínicamente como "todo fallecimiento repentino e inesperado de un niño

menor de un año, aparentemente sano, que no se explica por los antecedentes, la revisión del escenario en que ocurrió la muerte, ni los estudios post mórtem".⁴

El SMSL es una situación estresante que pueden enfrentar los padres ante el hecho de perder a un hijo y representa una vivencia tan antinatural como desgarradora. Esta situación se repite cada día en todos los países del mundo, lo que ha llevado a que el SMSL constituya una de las primeras causas de muerte durante el primer año de vida en países desarrollados, con un máximo entre los dos y tres primeros meses.

El riesgo de padecer SMSL se presenta en cualquier niño menor de un año de vida y es más frecuente en lactantes varones con relación de 1.5/1 con respecto a las mujeres. Predomina entre el primero y el sexto mes de vida en el 80% de los casos, sin tener relación con etnias o nivel socioeconómico.

En la actualidad, se identifican como factores de riesgo a las estaciones de otoño e invierno por un aumento en el riesgo de infecciones virales, así como por el incremento en la vestimenta de los bebés observada en estas estaciones del año.

Las causas para la aparición de SMSL no son claras al momento, aunque entre ellas se mencionan varias, por ejemplo, la teoría del estatus timo-linfático, las teorías de ahogamiento-asfixia, la presencia de nicotina o de su metabolito activo cotinina en los pulmones de los niños, las alteraciones en la neurotransmisión del sistema nervioso central, la regulación cardiovascular, la prematuridad del producto, el producto gemelar o con bajo peso, entre otras.⁴

Se ha considerado que existen algunos factores de riesgo posnatales para la aparición de SMSL, entre ellos, las condiciones en las que duerme el niño, la posición para dormir, la vestimenta, las características de la cuna, la presencia de colchón y almohadas suaves o que el niño esté extremadamente arropado mientras duerme.⁵⁻¹⁴

En los Estados Unidos, el SMSL ocupa el tercer lugar por causa de muerte en niños menores de un año. Entre 1983 y 1992 fallecieron por esta causa de 5 000 a 6 000 lactantes por año, cifra que disminuyó en 2001 a 2 234, lo que representa el 8.1% de la mortalidad infantil en ese país.¹⁵

De 1998 a 2006, se informó en México un promedio de 241 casos de SMSL por año, con una tasa de 0.09/1 000 nacidos vivos, cifra que se considera muy baja para la situación real, ya que, si se toma la incidencia de SMSL que señalan los países desarrollados, que va de 0.4 a 1.5 casos/1 000 niños sanos, cada año morirían en México 1 000 niños sanos por esta causa. No obstante, se considera que el cuadro se encuentra en extremo subregistrado.¹⁵ En el HGR 25 no se cuenta con un registro de esta entidad.

El 29 de marzo de 2011 se estableció un acuerdo en la Cámara de Diputados, en el que se exhorta a la Secretaría de Salud, así como a las Estatales, al Instituto Mexicano del Seguro Social, al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y al Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia, para que sus prestadores de servicios de salud incluyan entre las indicaciones que se les da a las madres aquellas dirigidas a las posturas correctas que debe guardar el lactante cuando es acostado, con el fin de evitar el síndrome de muerte súbita.¹⁶

Lamentablemente, en México no se conocen lineamientos o normas para reducir el SMSL en las diversas instituciones prestadoras de servicios de salud, por lo que no se dan a conocer medidas preventivas a los padres de familia que acuden a los hospitales con niños menores de un año.

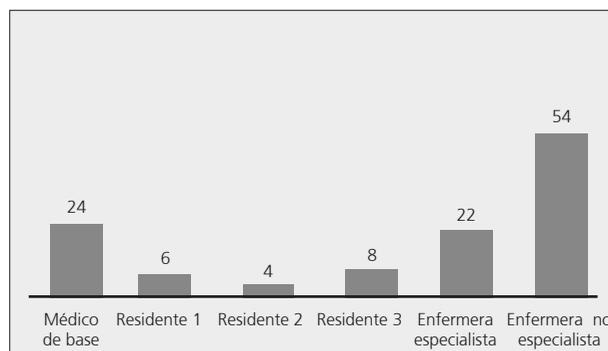


Figura 1. Distribución por tipo de contratación de los 118 participantes sobre síndrome de muerte súbita del lactante.

Se ha reconocido que existen recomendaciones sencillas y de bajo costo para evitar el riesgo de mortalidad por SMSL.¹⁰⁻¹⁵

Al ser una entidad con repercusiones sociales, morales y económicas cruciales, tanto para la familia como para la sociedad, nos preguntamos: ¿cuál es el efecto de una estrategia educativa en el nivel de conocimiento del personal de la salud que trabaja en los servicios de Pediatría del HGR 25 sobre las medidas para prevenir el SMSL? Es el motivo para la realización de este estudio.

Material y métodos

Estudio cuasiexperimental que contó con la autorización del Comité local de investigación.

Se empleó un muestreo no probabilístico tipo censo, que incluyó a todo el personal de la salud (enfermería, residentes y médicos) que realiza sus actividades asistenciales en las áreas de pediatría (urgencias y hospitalización). Previamente, se firmó un consentimiento informado sobre la participación de la estrategia educativa y las respuestas de las evaluaciones preestrategia y posestrategia educativa.

Se diseñó un instrumento que evalúa conocimientos sobre las medidas de prevención del SMSL. Dicho instrumento fue construido ex profeso y validado por consenso 4 de 4 por expertos en pediatría e investigación educativa ajenos al estudio. La versión final quedó en 15 ítems, con opciones de respuesta en escala de Likert de 5 puntos; su consistencia de acuerdo con la prueba de Kuder Richardson fue de 0.90.

Se evaluaron las variables de edad, género, nivel de conocimiento, grado académico, especialidad, categoría contractual y área laboral.

Se aplicó el instrumento y, una semana después, una estrategia educativa en la que los investigadores dieron a conocer mediante una conferencia las medidas correctas y recomendadas por la Asociación Española para prevenir el SMSL con la finalidad de que los participantes conocieran y mejoraran sus conocimientos. Luego, se procedió a trabajar los contenidos con discusión dirigida y taller de producción para favorecer una reflexión crítica.

Con el fin de evitar el sesgo de memoria, a las 3 semanas de la estrategia, se aplicó nuevamente el instrumento de evaluación.

Se empleó estadística descriptiva (frecuencia, media y desviación estándar), así como pruebas no paramétricas, de la U de Mann-Whitney (comparar 2 grupos) y de Kruskal-Wallis (más dos grupos). Para determinar el grado de avance del conocimiento se empleó la prueba de Wilcoxon.

Resultados

Se incluyó un total de 118 individuos del personal de la salud. El 83.89% (99) correspondió al sexo femenino.

Aunque se incluyó personal de todas las categorías, la gran mayoría correspondió a enfermeras no especialistas (generales, 47.45%) (Figura 1).

La edad fluctuó entre 22 y 58 años, con una media de 35.75 ± 8.53 años.

El 85.59% correspondió a áreas de pediatría y el 14.49% a áreas de urgencias.

El rango de antigüedad fluctuó entre 1 y 28 años, con una media de 9.75 ± 8.54 años.

En la evaluación inicial, el 96.61% de los participantes se ubicó dentro del rango considerado como conocimiento bajo; en tanto que, después de la estrategia, el 72.88% logró ubicarse en el rango medio y el 25.42% en el rango alto (Tabla 1).

Tabla 1. Ubicación de los participantes sobre conocimiento en el síndrome de muerte súbita del lactante, de acuerdo con su rango de conocimiento preestrategia y posestrategia educativa.

Rango	Preestrategia n (%)	Posestrategia n (%)
Bajo	114 (96.61)	2 (1 a 69)
Medio	4 (3.38)	86 (72.88)
Alto	0 (0)	30 (25.42)

Tabla 2. Comparación por tipo de contratación del personal participante sobre conocimiento en el síndrome de muerte súbita del lactante.

Categoría	n (%)	Mediana de aciertos preestrategia	Mediana de aciertos posestrategia	p **
Médico de base	24 (20.33)	5	13	0.01
R1	6 (5.08)	5	13	0.01
R2	4 (3.38)	6	14	0.01
R3	8 (6.77)	5	13	0.01
Enfermera especialista	22 (18.64)	6	14	0.01
Enfermera general	54 (47.45)	5	13	0.01
Total	118 (100%)	6	14	0.01
p *		NS	NS	

p * Kruskal-Wallis

p ** U de Mann-Whitney

El análisis realizado con las pruebas de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney no mostró diferencias estadísticas significativas respecto a las respuestas entre las categorías contractuales, tanto preestrategia como posestrategia. No obstante, la prueba de Wilcoxon sí encontró un grado de avance significativo en lo que respecta a cada una de las preguntas posteriores a la estrategia educativa (Tablas 1 a 3).

Dentro de la evaluación inicial, fueron 6 las preguntas con peor porcentaje de respuestas correctas, que correspondieron a las que indagaban sobre el conocimiento del Acuerdo de la Cámara de Diputados (11.01%), el empleo del chupete (11.86%), la edad en la que sucede con más frecuencia el SMSL (20.33%), la parte del cuerpo del bebé que se recomienda envolver (23.72 %), la posición adecuada del lactante al dormir (27.96%) y la referente a si en el HGR 25 se le había dado información sobre el SMSL (27.96%) (Tabla 3).

Discusión

A nivel internacional, desde hace años se ha considerado el SMSL como un grave problema, debido a las potenciales consecuencias y repercusiones sociales, económicas y morales

Tabla 3. Comparación de las respuestas correctas preestrategia y posestrategia educativa de los participantes, sobre conocimiento en el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).

Pregunta	Respuestas correctas preestrategia n (%)	Respuestas correctas posestrategia n (%)	p*
En el Hospital General Regional N° 25 se ha dado a conocer: ¿qué es el SMSL?	33 (0.96)27	118 (100)	0.01
¿Cuál es la posición adecuada que usted recomienda para dormir a un lactante?	33 (27.96)	112 (94.91)	0.01
¿Recomienda usted a las madres que el bebé sea amamantado desde la primera hora de nacimiento?	75 (63.55)	118 (100)	0.05
Si la madre fuma durante el embarazo, ¿incrementa el riesgo de padecer el SMSL?	83 (70.33)	118 (100)	0.05
¿Qué característica debe tener el colchón donde duerme el bebé para evitar el SMSL?	77 (65.25)	118 (100)	0.05
Al dormir el bebé, ¿cuál es la parte del cuerpo que usted recomienda debe estar envuelta?	28 (23.72)	113 (95.76)	0.01
¿Cuál es la edad en la que sucede el 80% de los casos de SMSL?	24 (20.33)	118 (100)	0.01
¿Cómo deberá ser el grosor de la tela con la que se cubre al bebé?	90 (76.27)	116 (98.30)	0.05
Mantener el chupete en la boca del bebé mientras duerme, ¿disminuye el riesgo de padecer el SMSL?	14 (11.86)	118 (100)	0.01
Dormir al bebé en la misma cama, acompañado de la madre o familiares, ¿incrementa el riesgo de presentar el SMSL?	70 (59.32)	118 (100)	0.05
¿Recomienda usted que la cuna donde duerme el bebé no debe tener almohadas, muñecos de peluche, cobijas?	95 (80.50)	118 (100)	0.05
La prematuridad o el bajo peso al nacer en el bebé, ¿aumenta la posibilidad de presentar el SMSL?	99 (83.89)	118 (100)	0.05
¿Usted indica a las madres la forma en la que deben acostar en la cuna o cama al bebé?	96 (81.35)	118 (100)	0.05
¿El uso de los monitores de apnea son útiles para evitar el SMSL?	61 (51.69)	117 (99.15)	0.01
¿Conoce usted el punto de acuerdo de la Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión, en el que se dan las recomendaciones para evitar el SMSL?	13 (11.01)	118 (100)	0.01

* Prueba de Wilcoxon

que de él derivan. A pesar de lo anterior, en México, recién en los últimos años se han empezado a estudiar sus características y posibles medidas de prevención, razón para la realización de nuestro estudio.

Emplear un instrumento construido y validado ex profeso previamente le da fortaleza al estudio, ya que se consideró la idiosincrasia propia de nuestra población que permitirá transpolar y comparar los resultados con otras series que pudieran realizarse. La consistencia del instrumento (Kuder 0.90) puede considerarse como elevada en el marco de los aspectos sociales y pedagógicos.

Es importante haber considerado para este estudio a todo el personal que potencialmente puede atender a esta población, tanto a nivel de urgencias como en áreas de hospitalización,

en los que el conocimiento y la información que se ofrece a los derechohabientes pueden trascender.

Lo mismo puede establecerse al haber incluido a todas las categorías contractuales, si se considera que la información a la población puede y debe realizarse por todos los participantes de los diferentes niveles de los sistemas de salud.

Llama la atención el bajo nivel de conocimiento sobre el SMSL que, de forma inicial, tuvo la muestra, así como el hecho de no haber diferencias entre las diferentes categorías. Esto si consideramos que se trata de personal que atiende de forma rutinaria a pacientes en potencial riesgo de sufrirlo. Valdría la pena considerar y profundizar si se trata de deficiencias en la formación profesional del propio personal o por carencia en la difusión a nivel institucional.

Un aspecto por considerar es el referente al recientemente publicado *punto de acuerdo* por la Cámara de Diputados y Senadores para que los prestadores de servicios de salud de las diferentes instituciones incluyan entre las indicaciones que se les da a las madres aquellas dirigidas a evitar el SMSL. Sorprende que este ítem haya sido de los de menor conocimiento. Seguramente, influyó la falta de difusión del acuerdo.

Lo mismo podría decirse sobre los ítems de características de la cuna, posición correcta que se recomienda para dormir al lactante, envoltura, características de la tela con la que se cubre al bebé y uso del chupete. Estas indicaciones podrían

considerarse como "rutinarias" dentro de la información otorgada a los padres de lactantes para prevenir el SMSL, pero no son conocidas o utilizadas por el personal.

Vale la pena mencionar que la estrategia educativa intentó favorecer el conocimiento a través de un aprendizaje participativo por parte del personal, no sólo con el aprendizaje de los contenidos, sino con un proceso de reflexión crítica acerca de estos, situación que seguramente influyó en el avance obtenido.

Posteriormente a la estrategia educativa, se encontró un grado de avance significativo del conocimiento en casi todas las categorías e ítems. Parece ser conveniente hacer un seguimiento a largo plazo para evitar un potencial sesgo de memoria.

En la evaluación inicial, los participantes se ubicaron dentro del rango considerado como de conocimiento bajo, en tanto que luego de la estrategia educativa, se encontró con la prueba de Wilcoxon un grado de avance significativo en lo que respecta a cada una de las preguntas, observándose en los participantes que el 72.88% logró ubicarse en el rango medio y el 25.42% en el rango alto.

Conclusiones

Una estrategia educativa puede favorecer el desarrollo de conocimiento respecto a las medidas para prevenir el SMSL. Será conveniente establecer un estudio para determinar la aplicación real del conocimiento desarrollado.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siic.salud.com

Bibliografía

1. Flores Huerta S, Ramos Hernández R, Flores Hernández S, Villa Contreras S, Martínez Salgado H. Síndrome de muerte súbita del lactante. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 44(6): 511-518, 2006.
2. Mitchell E, Engelberts A. Sleeping position and cot deaths. *Lancet* 338:192, 1991.
3. López Cervantes G, Peña Macedo A. El síndrome de muerte súbita del lactante en Hermosillo, Sonora, México. *Bol. Clin Hospi Infant Edo Son* 25 (2) 78-84, 2008.
4. Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante de la Asociación Española de Pediatría. Síndrome de la muerte súbita del Lactante (SMSL), medidas preventivas y ambientales para evitar el SMSL. *An Esp Pediatr* 54:573-574, 2001.
5. Martínez Alcázar M, Martínez Matías D, Rodríguez Suárez R. Síndrome de muerte súbita en el lactante: vacunación hoy. *Rev Mex Pue y Ped* 2 (71): 121-132, 2005.

6. García García F. Síndrome de muerte súbita del lactante. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 1-8, 2005. Disponible en http://bbs.sld.cu/revistas/ped/vol80_2_08/ped09208.htm
7. Gil L, Herbón F, Little A, López M, Martínez L, Cancilliere M. Investigación de las causas de muerte súbita e inexplicable en niños menores de un año en la ciudad de Bariloche y alrededores. *Arch Argent Pediatr* 106 (6): 518-523, 2008.
8. Ávalos González M, Poulot L, Mariño Membrimes E, Hernández Valdés G. Síndrome de muerte súbita del lactante. *Rev Cub Med Gen Int* 25 (2): 1-7, 2009.
9. Taylos JA., Drieger JW. Prone sleep position and sudden infant death: Syndrome in Norway. *Arch Dis Child* 72: 478-482, 1995.
10. John M, Bradley T, Becroft D, Mitchel E. Sudden Infant Death Syndrome: Risk factors for infants found face down differ from other sides cases. *J Pediatr* 149: 630-633, 2006.
11. Scragg RK, Mitchel EA. Side Sleeping position and bed sharing in the sudden infant death syndrome *Ann Med* 30: 345-349, 1998.

12. Scragg RK, Mitchell EA, Taylor BJ et al. Bed Sharing, smoking, and alcohol in the sudden infant death syndrome. *Br Med J* 307: 1312-1318, 1993.
13. Fonsonby AL, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang Y-J. Factors Potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with prone position. *N Eng J Med* 329: 377-382, 1993.
14. McMartin KI, Platt Ms, Hackman R, Klein J. Lung tissue concentration of nicotine in sudden infant death syndrome (SIDS). *J Pediatr* 140 (2): 205-209, 2006.
15. Martínez Alcázar M, Matías Martínez D, Rodríguez Suárez R. Muerte súbita del lactante: qué hacemos y qué debemos hacer para prevenirla. *Act Ped Méx* 27 (5): 253-2, 2006.
16. Punto de acuerdo de la Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión. Mesa directiva LXI legislatura. Oficio No. D.G.P.L. 61-11-8-1029 Exp No. 3509, 2011.
17. Sistema de información médico operativo, Instituto Mexicano del Seguro Social. Total de defunciones. HGR 25 México IMSS, 2009-2011.

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

Reseñas seleccionadas

1 - Inicio y Duración de la Atenuación de la Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio con una Única Dosis de Montelukast en Niños

Wasfi Y, Kemp J, Philip G y colaboradores

Merck & Co, Withehouse Station, EE.UU.

[Onset and Duration of Attenuation of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children by Single-Dose of Montelukast]

Allergy and Asthma Proceedings 32(6):453-459, Nov 2011

En los niños, la administración de una única dosis de montelukast se asocia con protección rápida (a las 2 horas) y sostenida (a las 24 horas) de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Dada la importancia de la actividad física en los niños, en términos de la salud física y psicosocial, el control de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) asume un papel fundamental. Los beta₂ agonistas de acción corta, las cromonas y los antileucotrienos son las opciones farmacológicas más utilizadas para prevenir la BIE. Las dos primeras, sin embargo, tienen una aplicabilidad limitada en la población pediátrica como consecuencia de su corta vida media. En 3 estudios en sujetos adultos, una única dosis de montelukast se asoció con reducción significativa de la BIE en el transcurso de las 2 horas posteriores a la ingesta, efecto que persistió durante 24 horas. Igualmente, en un estudio en niños, el montelukast administrado durante 4 semanas atenuó la BIE y en otra investigación la redujo al final del intervalo entre las dosis (20 a 24 horas) después de 2 días de terapia. Sin embargo, en otros 2 trabajos con una única dosis, el montelukast evitó la BIE 12 horas después de la ingesta pero no a las 2 y 24 horas. Las diferencias posiblemente obedezcan a cuestiones metodológicas relacionadas con la declinación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) que se utilizó como criterio de inclusión. Por lo tanto, los resultados de las investigaciones mencionadas son difíciles de comparar entre sí y con otros estudios realizados con montelukast. En este contexto, los autores determinaron el inicio y la duración del efecto de una única dosis de montelukast en niños con BIE confirmada por pruebas de ejercicio en la fase de rastreo.

Pacientes y métodos

El estudio abarcó 66 niños y niñas de 4 a 14 años con antecedentes de BIE, sibilancias o dificultad para respirar en asociación con el ejercicio; algunos pacientes tenían diagnóstico de asma persistente pero todos debían presentar un VEF₁ antes de la actividad física, $\geq 70\%$ del valor esperado. Fueron excluidos los pacientes con exacerbaciones asmáticas agudas y los niños tratados con corticoides por vía oral, intravenosa, rectal, intramuscular o intraarticular, con

cromonas, antileucotrienos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, teofilina, beta agonistas por vía oral o de acción prolongada o anticolinérgicos por vía inhalatoria, entre otros criterios de exclusión. Sin embargo, se permitió el uso de salbutamol como medicación de rescate al menos 8 horas antes de la prueba de ejercicio y de corticoides por vía inhalatoria en forma crónica (4 semanas o más) y en dosis bajas (≤ 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de propionato de beclometasona o equivalentes). En este caso, la medicación se interrumpió al menos 12 horas antes de cada visita. También se permitió el uso de corticoides por vía nasal.

La investigación tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y cruzado, y se llevó a cabo en 22 instituciones de los EE.UU., Colombia, Costa Rica y Estonia, entre 2008 y 2010. Antes de la asignación al tratamiento, los pacientes realizaron 2 pruebas de ejercicio en cinta ergométrica; la segunda de ellas, 2 horas después de la ingesta de placebo. Ambas pruebas estuvieron separadas por un intervalo de 3 a 7 días. Fue requisito que en las 2 pruebas los niños presentaran una declinación máxima del VEF₁ $\geq 20\%$ en el transcurso de los 60 minutos posteriores al ejercicio. Fueron excluidos los pacientes que tuvieron un descenso del VEF₁ $\geq 40\%$ o que demandaron el uso de broncodilatadores de acción corta y que no presentaron normalización del VEF₁ a los valores basales en los 30 minutos siguientes. Posteriormente, los participantes fueron asignados a comprimidos masticables de montelukast en dosis de 4 y 5 mg (en los pacientes de 4 a 5 años y de 6 a 14 años, respectivamente) o placebo. Dos y 24 horas después de la ingesta de la medicación, los pacientes repitieron la prueba de ejercicio. Luego de un período libre de tratamiento de 3 a 7 días, los niños recibieron el otro tratamiento y, nuevamente, realizaron pruebas de ejercicio, 2 y 24 horas más tarde.

La prueba de ejercicio tuvo una duración de 6 minutos; se efectuó espirometría 5 minutos antes de la prueba, inmediatamente después de ésta y a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. En los pacientes que no presentaron recuperación del VEF₁ (a valores $\pm 5\%$ respecto de los previos a la prueba) a los 60 minutos se realizaron espirometrías adicionales a los 75 y 90 minutos.

El parámetro principal de evaluación fue el porcentaje máximo de disminución del VEF₁ en la prueba de ejercicio realizada a las 2 horas posteriores a la ingesta de la medicación. El porcentaje máximo de declinación a las 24 horas de la medicación, la caída del VEF₁ $< 10\%$, entre 10% y 20% y $> 20\%$ a las 2 y las 24 horas posteriores a la dosis, el área bajo la curva (ABC) del VEF₁ en los primeros 60 minutos (ABC_{0-60 min}) en las pruebas efectuadas a las 2 y a las 24 horas, el tiempo hasta la recuperación del VEF₁ ($\pm 5\%$ de los valores basales) en ambas pruebas y la necesidad de medicación de rescate en las pruebas realizadas a las 2 y 24 horas fueron variables secundarias de análisis. También se analizó el porcentaje de pacientes que presentó un descenso máximo del VEF₁ $\leq 20\%$. Se evaluaron los efectos adversos.

Las comparaciones entre los períodos de tratamiento se realizaron con análisis de varianza, con medias de los cuadrados mínimos, pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel y de McNemar, según el caso. Los análisis en las segundas



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

pruebas, a las 24 horas del tratamiento, permitieron conocer la duración del efecto; sin embargo, algunos parámetros sólo se evaluaron cuando las comparaciones principales a las 2 horas fueron significativas.

Resultados

El porcentaje máximo promedio de declinación del VEF_1 en la prueba de ejercicio realizada a las 2 horas disminuyó significativamente después de la administración de una única dosis de montelukast, respecto del placebo (15.35% y 20%, respectivamente; $p = 0.020$). Los resultados para la variable principal de análisis fueron semejantes en los diferentes subgrupos especificados de antemano según la utilización de corticoides inhalatorios, el sexo, la raza, la edad y la caída del VEF_1 en la primera prueba de ejercicio realizada en el período de rastreo.

El montelukast también atenuó sustancialmente la reducción del VEF_1 en el contexto de la prueba de ejercicio, efectuada a las 24 horas de la ingesta de la medicación (12.92% en comparación con 17.25% en el grupo placebo; $p = 0.005$), la caída máxima categorizada del VEF_1 a las 2 horas del tratamiento ($p = 0.034$) y el $ABC_{0-60 \text{ min}}$ en la prueba efectuada a las 2 ($p = 0.022$) y a las 24 horas ($p = 0.013$) de la administración de la medicación.

Sólo 3 pacientes requirieron medicación de rescate a las 2 horas (un niño tratado con montelukast y 2 pacientes que recibieron placebo). Otros 2 niños del grupo placebo necesitaron medicación de rescate luego de la prueba de ejercicio de las 24 horas. El porcentaje de participantes con protección de la BIE (caída del $VEF_1 \leq 20\%$) en las pruebas efectuadas a las 2 horas fue sustancialmente mayor en el período de tratamiento con montelukast respecto de la fase de placebo ($p = 0.015$). El mismo patrón se observó a las 24 horas de la ingesta de la medicación, pero en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.077$).

El 6.2% y 7.6% de los niños presentaron efectos adversos durante el tratamiento con montelukast y placebo, respectivamente. No se registraron efectos adversos graves ni relacionados con la terapia y ningún paciente debió interrumpir el protocolo por esta causa.

Discusión

En la presente investigación, el montelukast atenuó en forma significativa la BIE, respecto del placebo, en la prueba de ejercicio realizada a las 2 horas de la ingesta de la medicación (variable principal de análisis). Igualmente, el montelukast fue sustancialmente más eficaz que el placebo en la mayoría de los parámetros secundarios de evaluación, entre ellos, la declinación máxima del VEF_1 en la prueba realizada a las 24 horas, el ABC en las pruebas de ejercicio de las 2 y 24 horas y los porcentajes máximos de caída del VEF_1 a las 2 horas. Las diferencias en el porcentaje máximo de disminución del VEF_1 a las 24 horas y en el tiempo de recuperación del VEF_1 , luego de las dos pruebas, fueron numéricamente mejores con el montelukast respecto del placebo, pero no estadísticamente significativas. El montelukast fue más eficaz que el placebo para la mayoría de los criterios de valoración en las pruebas de ejercicio realizadas a las 2 y a las 24 horas; además, la magnitud de la diferencia entre ambos grupos fue similar luego de cada una de las pruebas, un fenómeno que confirmó la persistencia del efecto protector del montelukast sobre la BIE. Más aún, la protección tendió a ser mayor a las 24 horas en comparación con la conferida a las 2 horas: el porcentaje de pacientes con una declinación del $VEF_1 < 10\%$ fue de 45.2% a las 24 horas y de 26.6% a las 2 horas, un patrón que no se observó durante la administración de placebo.

Aunque los resultados obtenidos en las pruebas realizadas 24 horas después del tratamiento fueron similares a los

de un trabajo previo, en la presente investigación las diferencias entre el montelukast y el placebo fueron menores, posiblemente como consecuencia de un mayor efecto placebo en esta ocasión; en cambio, la respuesta al montelukast fue semejante o superior. El 25% y 30.6% de los niños que recibieron placebo no presentaron declinación del VEF_1 , o sólo tuvieron una caída inferior al 10%, respectivamente. La respuesta al placebo, señalan los autores, es un fenómeno habitual tanto en la BIE como en el asma en general, motivo por el cual en el presente estudio fue requisito una caída del $VEF_1 \geq 20\%$ en las pruebas de ejercicio realizadas durante el período de rastreo; así, la BIE se demostró objetivamente. Los expertos añaden que posiblemente este requisito también explique las diferencias con los resultados de un estudio previo en el cual el tratamiento con una única dosis de montelukast atenuó la BIE a las 12 horas, pero no a las 2 y 24 horas. Cabe destacar, sin embargo, que no hay consenso generalizado en relación con la declinación mínima del VEF_1 , necesaria para diagnosticar la BIE. En este contexto, la *Food and Drug Administration* sugiere un umbral de 20%, pero otros grupos propusieron una caída del 6% al 10%.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que, en comparación con el placebo, una única dosis de montelukast atenúa en forma significativa la BIE en niños, tanto a las 2 horas de la administración de la medicación como a las 24 horas del tratamiento. Los hallazgos sugieren que el montelukast es una excelente opción para evitar la BIE en la población pediátrica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129161

2 - Traumatismo de Cráneo Pediátrico

Alexiou G, Sfakianos G, Prodromou N

Children's Hospital Grecia

[*Pediatric Head Trauma*]

Journal of Emergencies, Trauma and Shock 4(3):403-408, Jul 2011

En este artículo se analizan la evaluación, los estudios por imágenes y el tratamiento de los niños con traumatismo craneoencefálico. Además, se presentan las características específicas de cada tipo de lesión en esta población.

Los traumatismos craneoencefálicos en los niños constituyen una causa frecuente de consulta en los departamentos de emergencias. Entre los niños mayores de un año representan la causa principal de muerte y discapacidad.

Las causas más comunes son las caídas, seguidas de los accidentes de tránsito, mientras que en los menores de 2 años, la causa principal es el abuso infantil. Los traumatismos craneoencefálicos son causa de lesión cerebral primaria y secundaria. La primera es consecuencia del daño mecánico directo en el momento de la lesión, mientras que la segunda es provocada por el daño celular ulterior, que aparece horas o días después de la lesión. A diferencia de los adultos, los niños tienen los huesos del cráneo más delgados, una mayor relación cabeza/torso, un desarrollo posterior de los senos paranasales, diferencias en el sistema inmunitario y en su capacidad para mantener la temperatura corporal. El traumatismo craneoencefálico grave en los niños es menos frecuente que en los adultos y la tasa de mortalidad es inferior.

En este trabajo, los autores analizaron la evaluación, los estudios por imágenes y el tratamiento de los niños con traumatismo craneoencefálico. Además, presentaron las características específicas de cada tipo de lesión en la población pediátrica.

Evaluación

Para determinar la gravedad del traumatismo craneoencefálico, es necesario obtener una historia detallada sobre los mecanismos de la lesión, investigar acerca de la aparición de pérdida de conocimiento, convulsiones y amnesia. El examen físico comprende la evaluación de la vía aérea, la respiración, la circulación y la realización de una evaluación neurológica completa. La gravedad del traumatismo craneoencefálico se establece según el puntaje en la escala de coma de Glasgow, el tamaño de las pupilas, la inspección de la cabeza y la columna, el fondo de ojo y la otoscopia. En los lactantes debe examinarse la fontanela anterior. El tratamiento de los pacientes depende del grado de compromiso y el objetivo debe ser la identificación de condiciones potencialmente mortales y la prevención de la lesión cerebral secundaria.

Estudios por imágenes

La utilidad de las radiografías de cráneo se limita a la identificación de una fractura de cráneo, mientras que la tomografía computarizada proporciona información indispensable que permite orientar el tratamiento. No obstante, la tomografía computarizada sólo se realiza de rutina en los traumatismos craneoencefálicos moderados a graves. Por el contrario, es incierta la utilidad de este método en los traumatismos craneoencefálicos leves, dado que menos del 10% de los niños con este tipo de traumatismos presenta una lesión cerebral y este estudio no está exento de los riesgos de la exposición a la radiación. Por ello cobra importancia la identificación de los pacientes pediátricos con bajo riesgo luego de un traumatismo craneoencefálico.

Según una serie, de mil casos con traumatismo craneoencefálico leve, en 65 la tomografía computarizada arrojó resultados positivos y 6 de ellos requirieron intervención neuroquirúrgica. De acuerdo con los datos de una investigación reciente, los pacientes de alto riesgo que necesitan tomografía computarizada son los que no alcanzan un puntaje de 15 en la escala de Glasgow dentro de las dos horas, la presunción de una fractura abierta de cráneo, el empeoramiento de la cefalea y la irritabilidad; mientras que los de riesgo moderado son aquellos con un hematoma grande del cuero cabelludo, signos de fractura de la base de cráneo y un mecanismo de lesión peligroso. En un estudio prospectivo publicado en 2009, que incluyó 42 412 niños con traumatismo craneoencefálico leve se elaboraron reglas de predicción de lesión cerebral traumática que pueden ser útiles en la identificación de los pacientes que no requieren la realización de una tomografía computarizada.

Marcadores de daño cerebral

Se evaluaron diversos marcadores para su uso en el diagnóstico y pronóstico del daño cerebral en los niños, como la proteína S100 beta ligadora de calcio (S100B), que es un biomarcador de un trastorno neurológico agudo, y la enolasa específica neuronal (EEN) que se relacionó con lesión cerebral. Se informó que los niveles de S100B aumentan en las seis horas posteriores a un traumatismo craneoencefálico en pacientes con afección endocraneana y podría tener utilidad diagnóstica, aunque no reemplaza el examen clínico y la tomografía computarizada. Puede ser útil para la selección de

los pacientes candidatos a la realización de una tomografía computarizada. La EEN es una enzima glucofítica en las neuronas y las células neuroendocrinas. Los resultados de los estudios que evaluaron su valor predictivo de lesiones endocraneanas son incongruentes.

La lesión traumática cerebral predispone a la aparición de coagulopatía y ésta se considera una manifestación del síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) y se asocia con microtrombosis intravascular y muerte neuronal. Se informó que un puntaje inferior a 9 en la escala de Glasgow se relaciona en un 81% de los casos con coagulopatía. Los niños que presentan coagulopatía tienen un peor pronóstico. La incidencia de CID después de una lesión cerebral grave en pediatría varía entre el 14% y el 25% y su aparición se relaciona directamente con el pronóstico.

La aparición de hiperglucemia luego de una lesión cerebral traumática también se asoció con el pronóstico. Se informó que el puntaje en la escala de Glasgow y los niveles de glucemia fueron predictores independientes de mortalidad en los niños. Al respecto, valores de glucemia de 300 mg/dl o más al ingreso se asociaron con la mortalidad, mientras que la falta de normalización de la glucemia dentro de las 48 horas se relacionó con un peor pronóstico.

Tipos de lesiones

Lesión del cuero cabelludo

Las laceraciones extensas del cráneo pueden provocar *shock* hipovolémico en los lactantes. El hematoma subgaleal es una colección de sangre entre el periostio y la galea aponeurótica, que sobrepasa las líneas de sutura. Generalmente, se relaciona con las ventosas obstétricas y el traumatismo. Además, se informaron casos de hematomas subgaleales espontáneos secundarios a trastornos en la coagulación. Los hematomas subgaleales se producen gradualmente; también pueden ser calcificados. Es importante el diagnóstico precoz dado que puede producirse *shock*.

Los cefalohematomas son raros y consisten en colecciones hemorrágicas subperiósticas benignas en los lactantes, que generalmente se limitan a las suturas del cráneo, lo que los diferencia de los hematomas subgaleales. Puede haber una fractura de cráneo asociada. El tratamiento de los cefalohematomas es conservador, dado que en la mayoría de los casos se produce la resolución espontánea. El tratamiento quirúrgico está indicado, por razones cosméticas, en los casos de cefalohematomas osificados.

Fractura de cráneo

Se encuentran fracturas de cráneo en el 2% al 20% de los niños con traumatismos craneoencefálicos. Hay cuatro tipos principales de fracturas de cráneo: lineales, con depresión, diastásicas y de base de cráneo; las más comunes son las primeras. Las fracturas lineales pueden asociarse con hematoma epidural, especialmente si cruzan un vaso principal. Las fracturas con depresión pueden ser abiertas o cerradas y generalmente requieren tratamiento quirúrgico cuando el fragmento óseo está más profundamente ubicado con respecto a la tabla interna adyacente. Cuando más profundo quede el fragmento óseo, mayor es el riesgo de desgarro dural y de laceración cortical y peor el pronóstico. Se describieron casos de aumento de la presión intracraneal debido a la compresión del seno sagital superior.

Las fracturas de cráneo con depresión en los neonatos y lactantes se denominan en "*ping pong*" y difieren de las de los niños de mayor edad porque sus huesos son blandos y elásticos. Este tipo de fracturas se producen generalmente durante un trabajo de parto difícil. Hay casos de resolución espontánea, pero se propone el tratamiento quirúrgico y procedimientos no quirúrgicos como la aspiración



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

por medio de un extractor de leche o una ventosa obstétrica. Las fracturas evolutivas de cráneo son raras, varían entre menos del 0.05% al 1.6% y generalmente se observan en los menores de 3 años. Debe realizarse el seguimiento de todas las fracturas diastásicas para poder identificar tempranamente la presencia de una fractura evolutiva, ya que los casos diagnosticados tardíamente son más difíciles de tratar.

Las fracturas de base de cráneo son raras en los niños y debe presumirse su diagnóstico en presencia de signos específicos como equimosis periorbitaria (ojos de mapache), equimosis mastoidea, otorragia y epistaxis. Los signos más frecuentes al examen físico son el hemotímpano y el sangrado en los canales auditivos. El escape del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede producirse por la base del cráneo o el hueso petroso, la nariz o el oído. Generalmente, el escape del LCR cede espontáneamente. En los casos de fístula del LCR se requiere el tratamiento quirúrgico.

Hematoma epidural

El hematoma epidural es una colección de sangre entre la tabla interna del cráneo y la duramadre. La hemorragia generalmente se origina de la arteria meníngea media, los senos venosos craneales o los vasos que irrigan el cráneo debido a una fractura vecina. La mayoría de los hematomas epidurales se localizan en la región temporoparietal. Clínicamente, en los niños, el período lúcido puede estar ausente y en solamente un tercio de los casos la presentación es típica. El período más peligroso es el de las cuatro horas siguientes al traumatismo. Es importante el diagnóstico precoz y la intervención quirúrgica por craneotomía para la evacuación del hematoma. El pronóstico se relaciona directamente con el estado neurológico antes de la cirugía y la presencia asociada de lesiones intracraneales.

Los hematomas epidurales de la fosa posterior representan aproximadamente el 10% de todos los hematomas epidurales y debe presumirse su diagnóstico en los casos de caída occipital; en aproximadamente el 80% de los casos hay una fractura occipital. El diagnóstico y la cirugía oportuna pueden salvar vidas dado el riesgo de deterioro clínico rápido debido a compresión del tronco encefálico.

Los hematomas epidurales son raros en los lactantes debido a la unión estrecha entre la membrana dural y el periostio; pueden producirse después de un trabajo de parto traumático. En los neonatos, es especialmente difícil el diagnóstico. Las caídas son la causa más frecuente de lesión. La incidencia de fracturas de cráneo varía entre el 54% y el 79%. La sensibilidad en la fontanela anterior puede ser un signo de aumento de la presión intracraneana y, además, debe valorarse la presencia de signos de lateralización, irritabilidad, alteraciones pupilares y lesiones en el cuero cabelludo. Según los datos de una serie de casos con 31 lactantes, la tasa de mortalidad fue del 6.5% y la morbilidad a largo plazo del 3.2%; pero no se comunicaron secuelas neurofisiológicas.

Hematoma subdural

Los hematomas subdurales son consecuencia de la lesión de las venas puente corticales o de la extensión de una contusión intracerebral en el espacio subaracnoideo. Su incidencia es de 20 a 25 casos por cada 100 000 niños menores de un año y se clasifican como agudos, subagudos y crónicos. El daño cerebral es más grave que en el hematoma epidural. En los niños, los hematomas subdurales se asocian generalmente con el síndrome del bebé sacudido y menos frecuentemente con las caídas. En los casos en los cuales se presume un traumatismo craneoencefálico no accidental debe realizar la evaluación esquelética y oftalmológica para la pesquisa de hemorragias retinianas; la tomografía computarizada es el estudio de elección. El tratamiento depende de la extensión y

localización del hematoma. Los hematomas subdurales en los niños se relacionan con discapacidad neurológica y problemas conductuales y se identificaron diversos factores pronósticos como el puntaje en la escala de Glasgow, la aparición temprana de convulsiones, la apnea, el edema cerebral y la lesión axonal difusa.

Los hematomas subdurales crónicos se encuentran principalmente en los lactantes y son consecuencia de un hematoma subdural agudo no diagnosticado o tratado en forma conservadora. Las características clínicas son inespecíficas y el tratamiento consiste en su evacuación.

Hematoma intracerebral

Los hematomas intracerebrales son infrecuentes en los niños y pueden ser consecuencia de una lesión cerebral focal o de un traumatismo penetrante. En la mayoría de los casos se ubican en los lóbulos temporales y frontales. El tratamiento es generalmente conservador, excepto en los casos con efecto de masa significativo, en los cuales puede requerirse la evacuación. En las lesiones de alto riesgo se recomienda la tomografía computarizada seriada.

Traumatismo de cráneo penetrante

Si bien las lesiones cerebrales penetrantes constituyen un escaso porcentaje del número total de traumatismos craneoencefálicos, se encuadran en las lesiones cerebrales traumáticas más graves. En estas lesiones, la comunicación se establece entre la cavidad intracraneal y el ambiente circundante. La causa más frecuente son las heridas por disparo de arma de fuego y, en estos casos, el patrón de lesión más común es bihemisférico. Son menos frecuentes las lesiones por cuchillos, clavos, lápices, palillos chinos y tijeras. La tomografía computarizada y la radiografía de cráneo permiten demostrar la extensión del daño. Está indicada la cirugía lo más rápido posible con el desbridamiento y el cierre de la herida. Las complicaciones comprenden el escape de LCR, la diabetes insípida, las convulsiones, el absceso intracerebral y la hidrocefalia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128042

3 - Enfermedad de Kawasaki: Una Actualización sobre el Diagnóstico y el Tratamiento

Kuo H, Yang K, Hsieh K y colaboradores

Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine; Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan

[Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis and Treatment]

Pediatrics and Neonatology 53(1):4-11, Feb 2012

En este artículo se revisa la información actualizada sobre la enfermedad de Kawasaki, especialmente su diagnóstico y tratamiento.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis multisistémica febril aguda, de etiología desconocida. Se describió por primera vez en 1974 por Kawasaki y colaboradores. La EK afecta principalmente a niños menores de 5 años, especialmente en los países asiáticos, aunque su incidencia está en aumento en todo el mundo. En Japón, Corea y Taiwán, la incidencia varía entre 69 y 218 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años. En Taiwán, la

EK se produce más frecuentemente en el verano y menos comúnmente en invierno, pero por razones desconocidas, ya que hay variación estacional en otros países. La complicación más grave de la EK son las lesiones arteriales coronarias como infarto de miocardio, fístula arterial coronaria y aneurisma de la arteria coronaria. En los países desarrollados, la EK es la causa principal de enfermedad cardíaca adquirida en los niños. Las lesiones arteriales coronarias se definen, según las normas del ministerio de salud japonés, como un diámetro interno absoluto de más de 3 mm en niños menores de 5 años o de más de 4 mm en los de 5 años o más o un diámetro segmentario 1.5 veces mayor que el del segmento adyacente o la presencia de irregularidad luminal. Los pacientes con EK y ectasia arterial coronaria o dilatación que desaparecen dentro de las primeras ocho semanas del comienzo de la enfermedad, se definen como con ectasia o dilatación transitorias.

Los mecanismos inmunopatogénicos de la EK se desconocen, especialmente el agente responsable de las lesiones arteriales coronarias. La EK es vista como un trastorno autoinmunitario más que como una enfermedad infecciosa. Los genes relacionados con la apoptosis y la inmunidad, como el antígeno 4 asociado con los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), la caspasa 3, las interleuquinas (IL) 10, IL-1B, CD40L, entre otros, se relacionados con la susceptibilidad o el desenlace clínico de la EK. También, se señala el compromiso de las respuestas inmunitarias y el desequilibrio entre las respuestas tipo 1 y 2 de los linfocitos T *helpers* (Th1/Th2) en la patogénesis de la EK. Una respuesta Th2 (niveles de eosinófilos e IL-5) puede indicar una buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y un mejor desenlace clínico. Es probable que el polimorfismo alélico múltiple influya en la susceptibilidad a la EK y en el desenlace clínico, lo cual sugiere que las diferentes poblacionales étnicas y los sexos pueden tener distinta susceptibilidad a la enfermedad.

En este artículo se revisa la información actualizada sobre la EK, especialmente el diagnóstico y tratamiento.

Actualización sobre el diagnóstico de EK

Las características clínicas de la EK comprenden fiebre de más de cinco días, inflamación mucosa difusa, conjuntivitis bilateral no purulenta, erupción cutánea dismórfica, angioedema indurado en las manos y pies y linfadenopatía cervical. Los hallazgos clínicos inespecíficos incluyen irritabilidad, uveítis, meningitis aséptica, tos, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hidrops vesicular, uretritis, artralgia, artritis, hipoalbuminemia, compromiso hepático e insuficiencia cardíaca.

Hasta el momento no hay una prueba diagnóstica específica para la EK. El diagnóstico se basa en la fiebre por más de cinco días y la presencia de cuatro de cinco criterios clínicos específicos (en Japón se considera la fiebre incluso por menos de cinco días y cinco de seis criterios clínicos). Según los criterios de la *American Heart Association* (AHA) para el diagnóstico de EK es esencial la fiebre por más de cinco días. Algunos pacientes que no cumplen con los criterios mencionados reciben el diagnóstico de EK incompleta o atípica y el diagnóstico se hace por la identificación ecocardiográfica de lesiones arteriales coronarias. En un tercio a la mitad de los pacientes con EK se observó induración eritematosa o ulceración de la cicatriz de BCG. Los casos atípicos de EK no son infrecuentes (hasta del 15% al 20%) y son más comunes en los niños de menor edad. La incidencia de lesiones arteriales coronarias en pacientes con cuatro síntomas principales de EK es ligeramente superior a la de aquellos con cinco o seis síntomas principales. En los pacientes con al menos cuatro síntomas principales el tratamiento es similar a la EK completa, mientras que lo es también en aquellos con tres o menos síntomas principales y los criterios suplementarios de laboratorio.

Los criterios suplementarios de laboratorio para la EK incompleta (fiebre por más de cinco días con dos o tres criterios clínicos, proteína C-reactiva [PCR] de 3 mg/dl o más o eritrosedimentación [ERS] de 40 mm/h o más) son los siguientes: albúmina de 3 g/dl o menos, anemia, aumento de los valores de alanina aminotransferasa (ALT), recuento de plaquetas después de 7 días de 450 000/mm³ o más, recuento de glóbulos blancos de 15 000/mm³ o más y 10 o más leucocitos por campo de gran aumento en la orina. La AHA considera que en los casos con fiebre de cinco días sin otra explicación con dos o tres características clínicas principales de EK deben realizarse estudios de laboratorio, y ante la presencia de inflamación sistémica, obtener un ecocardiograma aunque no se cumplan completamente los criterios de EK. En los lactantes de seis meses o menos con fiebre de siete días o más sin otra explicación deben realizarse estudios de laboratorio y, ante la presencia de inflamación sistémica, un ecocardiograma, aun sin criterios clínicos de EK.

Actualización del tratamiento de la EK

La aspirina se utilizó en el tratamiento de la EK por muchos años, aun antes de la incorporación de la IGIV. La aspirina en dosis altas tiene actividad antiinflamatoria y en dosis bajas actividad antiagregante plaquetaria, pero no parece disminuir la frecuencia de lesiones arteriales coronarias. Durante la fase aguda de la enfermedad, la aspirina se administra en dosis de entre 80 y 100 mg/kg/día (30-50 mg/kg en Japón) en cuatro dosis junto con la IGIV. La aspirina en dosis altas y la IGIV parecen tener efectos antiinflamatorios aditivos. La duración del tratamiento con aspirina varía de país en país y muchos disminuyen las dosis cuando el paciente se torna afebril. Las dosis bajas de aspirina (3 a 5 mg/kg/día) se administran hasta que no haya evidencia de lesiones arteriales coronarias y los marcadores inflamatorios (PCR, ERS) se normalicen, lo cual se produce generalmente a las 6 a 8 semanas del comienzo de la enfermedad. En los casos con lesiones arteriales coronarias, las dosis bajas de aspirina se continúan indefinidamente hasta la normalización de los marcadores inflamatorios y se obtenga un ecocardiograma sin evidencia de alteraciones. Datos recientes indican que la aspirina en dosis altas en la fase aguda de la EK no influye sobre los resultados terapéuticos (lesiones arteriales coronarias y tasas de resistencia a la IGIV) o la condición inflamatoria. Por ende, destacan los autores que la terapia con aspirina en dosis altas en la fase aguda de la EK parece innecesaria, por lo que se requiere la realización de estudios controlados y aleatorizados.

Respuesta a la IGIV

Se ha establecido fehacientemente la eficacia de la IGIV administrada en la fase aguda de la EK para reducir la incidencia de alteraciones coronarias. Sin embargo, todavía se desconoce el mecanismo de acción de la IGIV. La IGIV parece tener un efecto antiinflamatorio generalizado. Los posibles mecanismos de acción comprenden la modulación de la producción de citoquinas, la neutralización de los superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, el aumento de la actividad de las células T reguladoras (factor transformador de crecimiento beta), la supresión de la síntesis de anticuerpos y marcadores inflamatorios (CD40L, óxido nítrico, expresión de la sintasa del óxido nítrico inducible), la provisión de anticuerpos antiidiotípicos y el equilibrio en las respuestas Th1/Th2.

El tratamiento de la EK comprende la infusión de IGIV a 2 g/kg en 12 horas en una única infusión, junto con aspirina en la fase aguda de la enfermedad con fiebre o progresión de la inflamación sin fiebre. Esta terapia debe comenzarse dentro de los 10 días de inicio de la enfermedad. El tratamiento antes de los 5 días del comienzo de la enfermedad no se asoció con mayor probabilidad de evitar las secuelas cardíacas que la

administración entre los 5 y 9 días y se relacionó con una mayor necesidad de retratamiento. Los expertos estadounidenses y japoneses coinciden en que, en presencia de cuatro de cinco criterios clásicos de EK, sólo se requieren cuatro días de fiebre antes de iniciar el tratamiento. Se desconoce la eficacia de la terapia con IGIV luego de los 10 días de comenzada la enfermedad, aunque puede indicarse en los casos de diagnóstico tardío o EK incompleta ante la persistencia de la fiebre sin otra explicación, la presencia de aneurismas o de inflamación sistémica (aumento de los niveles de PCR y ERS).

La incidencia de resistencia a la IGIV varía según los centros entre un 9.4% y un 23% (en una cohorte estadounidense fue del 38%). En estudios recientes se identificaron características de laboratorio y demográficas (edad, día de la enfermedad, recuento de plaquetas, ERS, concentración de hemoglobina, PCR, eosinófilos, niveles de lactato deshidrogenasa, albúmina y ALT) como predictores de resistencia a la IGIV. Los pacientes con EK resistente a la IGIV tienen un alto riesgo de formación de lesiones arteriales coronarias. No hay normas definidas para el tratamiento de los pacientes con EK y resistencia inicial a la IGIV o falta de respuesta a otras terapias adyuvantes. Se informaron beneficios con la administración de una segunda dosis de IGIV (1 o 2 g/kg), terapia en pulsos con metilprednisolona, bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), agentes citotóxicos (ciclofosfamida, ciclosporina A, metotrexato), plasmaféresis.

Opciones terapéuticas ante la resistencia a la IGIV: terapias adyuvantes

Al momento actual, no se ha documentado la utilidad de los corticoides en el tratamiento inicial de la EK. Sin embargo, los pulsos de dosis únicas de metilprednisolona intravenosa (MPIV) parecen ser beneficiosos en los pacientes con EK resistente a la IGIV. La MPIV suprime los niveles de citoquinas rápidamente, con resultados semejantes a los de los pacientes resistentes a la IGIV que reciben una segunda dosis de IGIV y un menor costo. No se encontraron diferencias significativas en la prevención de la aparición de aneurismas coronarios con ambos tratamientos. Si bien la eficacia de la administración de una primera dosis de IGIV está comprobada, es necesaria la realización de más investigaciones con respecto a la MPIV o a una dosis adicional de IGIV en los casos con resistencia a ésta. La seguridad de la terapia con MPIV en pacientes con EK se desconoce. Sin embargo, los datos existentes indican que la MPIV es tan segura como una dosis adicional de IGIV o terapia adyuvante. Luego de la administración de una segunda dosis de IGIV, debe considerarse la MPIV en los pacientes con mala respuesta persistente a esta dosis adicional.

La utilización de bloqueantes del receptor del TNF-alfa se basa en que los niveles de TNF-alfa están aumentados en los niños con EK y el polimorfismo genético en el TNF-alfa (-308) se asoció con mayor susceptibilidad a la EK. Puede tener un papel en el tratamiento de la EK, especialmente en aquellos casos refractarios a la IGIV. La administración temprana de antagonistas de los receptores de TNF-alfa puede constituir una terapia adyuvante eficaz. El infliximab, que se une al TNF-alfa, se evaluó en diversos ensayos y demostró un efecto significativo en los pacientes con EK resistente a la IGIV. Recientemente, se documentaron beneficios con el etanercept, otro bloqueante de los receptores del TNF-alfa, en la EK resistente a la IGIV o como terapia adyuvante al tratamiento inicial con IGIV. Los antagonistas de los receptores del TNF-alfa pueden administrarse después del fracaso con el tratamiento inicial con IGIV o después de una segunda dosis de IGIV.

Actualmente, no se cuenta con tratamientos específicos para la inflamación vascular en curso y la disfunción endotelial. En la fase aguda de la EK se describieron alteraciones en el perfil lipídico con descenso de los triglicéridos y de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad

(HDLc). En una investigación se encontró que el tratamiento a corto plazo (tres meses) con estatinas (simvastatina 10 mg/día) redujo significativamente los niveles de colesterol total y de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) e incrementó los de HDLc en pacientes con EK y lesiones arteriales coronarias. También, hubo una mejoría significativa de la inflamación vascular crónica y en la disfunción endotelial, sin efectos adversos. Es necesaria la realización de estudios a largo plazo, aleatorizados y controlados antes de poder establecer conclusiones definitivas. Las pruebas existentes indican que las estatinas pueden ser útiles como terapia adyuvante en los pacientes con EK y lesiones arteriales coronarias; aunque la asociación entre dislipidemia y aterosclerosis en la EK no se ha establecido.

El abciximab, un inhibidor del receptor de glucoproteínas IIb/IIIa plaquetario, parece ser beneficioso en los pacientes con EK y aneurismas coronarios, con disminución de su diámetro.

No hay tratamientos bien definidos para la EK refractaria. En una reseña bibliográfica se encontró que la medicación inmunosupresora como la ciclosporina A no influyó sobre la inflamación y proliferación coronaria; aunque se requieren más investigaciones.

La base racional para la utilización de plasmaféresis en la EK refractaria se basa en los cambios específicos en los marcadores inflamatorios que alteran las funciones inmunitarias, con la consiguiente resistencia a la IGIV y la formación de lesiones arteriales coronarias. La plasmaféresis se considera una alternativa segura y eficaz en la prevención de las lesiones arteriales coronarias en la EK refractaria a la IGIV. La plasmaféresis debe iniciarse en etapas tempranas, cuando aumentan los marcadores inflamatorios después de la primera o segunda dosis de IGIV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/131052

4 - Efectos del Furoato de Mometasona por Vía Inhalatoria sobre la Velocidad de Crecimiento y la Función Adrenal: Estudio Controlado con Placebo en Niños de 4 a 9 Años con Asma Leve Persistente

Skoner D, Meltzer E, Staudinger H y colaboradores

Allegheny General Hospital, Pittsburgh, EE.UU.

[Effects of Inhaled Mometasone Furoate on Growth Velocity and Adrenal Function: A Placebo-Controlled Trial in Children 4-9 Years Old With Mild Persistent Asthma]

Journal of Asthma 48(8):848-859, Oct 2011

El tratamiento durante un año con 100 µg/día de furoato de mometasona por la mañana no se asocia con cambios significativos sobre la velocidad de crecimiento respecto del placebo; en cambio, la utilización de 100 µg dos veces por día o 200 µg una vez por día induce algunas modificaciones en este parámetro.

Se estima que alrededor de 6 millones de niños de los EE.UU. presentan asma, una enfermedad inflamatoria cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. Los pacientes asmáticos de menos de 15 años son los que tienen índices más altos de internaciones. En la actualidad, los corticoides inhalatorios (CI) representan la primera opción de terapia para lograr el control de la enfermedad en los pacientes de todas las edades con asma persistente. Aunque se consideran

fármacos seguros, los CI en dosis elevadas pueden asociarse con efectos sistémicos, por ejemplo, sobre el crecimiento y sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA). Algunos trabajos han referido supresión del cortisol sérico y urinario y reducción de la velocidad de crecimiento en los niños tratados con CI. Aun así, la información en conjunto sugiere que los cambios en el desarrollo, asociados con los CI, son transitorios y que los niños alcanzan la talla final normal. En un estudio, sin embargo, 4.8 años después de interrumpido el tratamiento con budesonida dos veces por día durante alrededor de 4 años, se comprobó una disminución significativa de la talla, respecto del grupo placebo; el efecto fue particularmente notable en las niñas. Estos hallazgos, por lo tanto, han renovado la preocupación por el posible efecto adverso de los CI en la población pediátrica.

En los EE.UU., el furoato de mometasona (FM) en inhalador de polvo seco está aprobado para el tratamiento del asma en adultos y niños de más de 4 años; la dosis pediátrica actualmente recomendada es de 100 µg una vez por día. Respecto del placebo, el FM en esta dosis mejora significativamente la funcionalidad respiratoria y la calidad de vida y reduce la demanda de medicación de rescate.

El presente estudio de seguridad tuvo por objetivo evaluar los efectos del tratamiento prolongado con FM sobre la velocidad de crecimiento y sobre el eje HHA en niños con asma leve persistente. Los autores también analizaron los efectos asociados con el doble de la dosis recomendada.

Pacientes y métodos

La investigación de fase III, multicéntrica, aleatorizada, controlada con placebo, de grupos paralelos, a doble ciego y de seguridad a largo plazo incluyó niños de 4 a 9 años con asma persistente, previamente tratados con beta₂ agonistas. Después de un período de rastreo de una a 2 semanas, los participantes fueron asignados a uno de cuatro grupos de terapia durante 52 semanas: FM 100 µg una vez por día en la mañana (FM 100); 100 µg dos veces por día (FM x 2); FM 200 µg una vez por día, por la mañana (FM 200) o placebo; se efectuaron visitas de control durante todo el período de tratamiento y controles de seguimiento en las semanas 56, 60 y 64. En cada visita se valoraron la talla, el peso, la presión arterial, la temperatura, el pulso y la frecuencia respiratoria; también se realizaron exámenes oftalmológicos (con lámpara de hendidura y de la presión intraocular) y de fauces. Los enfermos no debían utilizar beta₂ agonistas en forma regular. Los pacientes que presentaron exacerbaciones asmáticas que motivaron la utilización de corticoides por vía sistémica durante más de 15 días o que ocasionaron la internación en más de 2 ocasiones durante el estudio abandonaron el protocolo.

Los niños incluidos tenían antecedentes de asma de 6 meses como mínimo; debían presentar un volumen espiratorio forzado en el primer segundo de al menos el 75% del valor esperado en las visitas de rastreo y basal; también fue requisito la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea de al menos 12% en la visita de rastreo o en los 12 meses previos. En los niños de 4 a 5 años, quienes a menudo tienen dificultades para realizar la espirometría, se consideró el flujo espiratorio matutino máximo promedio de 75% o mayor. Estos pacientes fueron incluidos aunque no se dispusiera de datos sobre la reversibilidad, siempre y cuando el profesional considerara que eran aptos para el estudio, por reunir los criterios de asma del *National Heart, Lung and Blood Institute*. Todos los participantes debían tener talla normal (valores entre los percentiles 5 y 95), edad esquelética acorde con la edad cronológica (± 2 años), niveles plasmáticos de cortisol (8 am ± 1 hora) ≥ 5 µg/dl y estadio de Tanner no mayor de 1.

El parámetro principal de seguridad considerado en el estudio fue la velocidad de crecimiento, a partir de la talla

determinada con estadiómetro de Harpenden (media de 3 determinaciones); las variables secundarias incluyeron la velocidad de crecimiento en el período de seguimiento de 3 meses, los efectos del FM sobre el eje HHA (niveles plasmáticos de cortisol y niveles de cortisol en orina de 12 horas, con corrección según la creatinina urinaria), las modificaciones en los marcadores de recambio óseo (osteocalcina y N-telopéptido), las exacerbaciones asmáticas, los efectos adversos y los cambios en los signos vitales y en el examen físico. Las muestras de sangre para las comparaciones bioquímicas se tomaron en el momento del rastreo y en las semanas 26 y 52. El estudio no estuvo diseñado para evaluar la eficacia del FM; las variables de eficacia sólo se analizaron con la finalidad de demostrar que el tratamiento prolongado con FM no se asocia con deterioro del asma.

La velocidad de crecimiento se analizó con modelos de pendientes aleatorias (MPA) para datos longitudinales y con modelos individuales de regresión (MIR). Posteriormente, se aplicaron análisis de varianza (ANOVA). Las diferencias entre los grupos se analizaron con medias de los cuadrados mínimos. En un análisis *post hoc* se aplicaron datos históricos de la talla para calcular la velocidad de crecimiento previa al estudio.

Resultados

Un total de 187 niños fue asignado y recibió al menos una dosis de medicación; 135 pacientes completaron el período de tratamiento y 122 continuaron los 3 meses de la fase de seguimiento. El 89% de los participantes (n = 108) completó todo el protocolo. El 70% de los niños mantuvo el tratamiento durante 50 semanas como mínimo. Las características demográficas fueron similares en los cuatro grupos. La adhesión a la terapia por lo general fue satisfactoria.

No se registraron diferencias significativas en la velocidad de crecimiento entre los niños asignados a FM 100 respecto del placebo (-0.10 ± 0.31 cm/año; $p = 0.76$); el mismo fenómeno se observó al comparar el grupo FM 100 x 2 y placebo (-0.64 ± 0.39 cm/año; $p = 0.10$), en tanto que se observaron diferencias sustanciales entre los grupos FM 200 y placebo (-0.70 ± 0.29 cm/año; $p = 0.02$).

Cuando las velocidades de crecimiento se calcularon con MPA, las medias de los cuadrados mínimos de los datos de la velocidad de crecimiento fueron de 6.42, 5.88, 5.82 y 6.52 cm/año en los grupos de FM 100, FM 100 x 2, FM 200 y placebo, respectivamente. Al aplicar MIR, los valores correspondientes fueron de 6.15, 5.34, 5.93 y 6.44 cm/año. En este caso, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa. La talla promedio en los niños tratados con FM 100 x 2 fue numéricamente más baja respecto de los grupos restantes, en cualquier momento de evaluación. Sin embargo, hacia el final del estudio, la talla en todos los grupos estuvo en el espectro de la normalidad.

Durante los 3 meses del seguimiento posterior al tratamiento no se observaron diferencias significativas en la velocidad de crecimiento entre el grupo de FM 100 y el grupo placebo. Nuevamente, la dosis diaria total de 200 µg de FM se asoció con efectos más variables sobre la velocidad de crecimiento: no se registraron diferencias entre los grupos de FM 100 x 2 y placebo, en tanto que se observaron diferencias sustanciales entre el grupo de FM 200 (el doble de la dosis recomendada en niños), en comparación con el grupo placebo. En general, los efectos del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento estuvieron en el límite de la significación en los enfermos que recibieron FM, respecto de placebo ($p = 0.09$).

Los niveles séricos de cortisol, al inicio, fueron similares en los cuatro grupos. Al final del estudio, la concentración promedio aumentó pero se mantuvo en el espectro de la normalidad. Los cambios promedio, respecto de los valores basales, fueron de 13.2% en el grupo de FM 100, de

13.5% en el grupo de FM 100 x 2, de 6.4% en el grupo de FM 200 y de 10.4% en el grupo placebo. En total, 9 niños (3 del grupo de FM 100, 2 del grupo de FM 100 x 2, 3 del grupo de FM 200 y 1 del grupo placebo) presentaron niveles de cortisol en plasma por debajo del límite inferior normal, de 5 µg/dl, después de un año de tratamiento. No se registraron diferencias importantes en los cambios, respecto de los valores de inicio, entre los grupos.

Al final del estudio, la concentración promedio de cortisol en orina de 12 horas, con corrección según los niveles de creatinina, disminuyeron un 30.8% en el grupo de FM 100, un 30% en el grupo de FM 200 y un 36.3% en el grupo placebo; en el grupo de FM 100 x 2 se produjo un aumento de 2.3%. Las diferencias no fueron significativas.

La concentración plasmática promedio de la osteocalcina aumentó un 4.9% en el grupo de FM 100, un 7.3% en el grupo de FM 100 x 2, un 0.9% en el grupo de FM 200 y un 7.3% en el grupo placebo, sin diferencias importantes entre los grupos. Al inicio, los niveles urinarios promedio del N-telopéptido fueron más altos en el grupo de FM 100. Al final del estudio, la concentración aumentó 11.9% en el grupo de FM 100, 41.6% en el grupo de FM 200 y 77% en el grupo placebo, en tanto que disminuyó 63.5% en el grupo de FM 100 x 2; se registraron diferencias significativas entre este último grupo respecto del grupo de FM 200 ($p = 0.05$) y del grupo placebo ($p = 0.01$).

El tratamiento no comprometió el control del asma; la mediana del intervalo hasta la primera exacerbación asmática fue de 120 días en el grupo placebo y de 274 días o más en los grupos de tratamiento activo ($p = 0.03$). La mayoría de los efectos adversos que apareció durante el tratamiento no se consideró relacionada con éste. La cefalea fue la manifestación secundaria más común. Cinco niños presentaron efectos adversos graves, ninguno de ellos atribuible a la terapia. Cuatro pacientes presentaron candidiasis oral durante la terapia (FM 100 x 2, $n = 3$; FM 100, $n = 1$); 2 de ellos (ambos en el grupo de FM 100 x 2) se consideraron relacionados con el tratamiento.

Discusión

Las recomendaciones vigentes establecen que los CI representan la terapia de primera línea para el tratamiento del asma leve a moderada persistente en los niños de 12 años o más; sin embargo, debido a los posibles efectos adversos, la seguridad a largo plazo de cada uno de los fármacos de este tipo debe ser particularmente evaluada en los niños.

Los hallazgos del presente estudio sugirieron que el FM en dosis de 100 µg diarios no se asocia con efectos significativos sobre la velocidad de crecimiento; en cambio, la dosis total diaria de 200 µg se vinculó con disminuciones numéricas de la velocidad de crecimiento y las diferencias fueron significativas en el grupo tratado con 200 µg una vez por día. Al menos 2 estudios previos indicaron que ambas dosis son igualmente eficaces. Más aún, en este trabajo, el intervalo hasta el agravamiento del asma confirmó el beneficio del tratamiento con 100 µg diarios, una dosis que no ejerce efectos nocivos sobre la velocidad de crecimiento. Cabe destacar que el principal objetivo de la terapia antiasmática es lograr el mayor beneficio posible con la seguridad óptima. En este contexto, la administración de 200 µg diarios no se acompaña de ventajas adicionales, pero es posible que, a largo plazo, afecte la velocidad de crecimiento. Todos estos hallazgos avalan la dosis óptima de 100 µg/día de FM para la población pediátrica.

Los efectos de los CI sobre este parámetro se relacionan con la biodisponibilidad sistémica que, a su vez, depende de numerosos factores, tales como el tipo de preparado, el sistema de liberación, la potencia y la dosis. Algunos estudios previos demostraron que la budesonida en dosis de 1 000 µg

diarios, el dipropionato de beclometasona en inhalador de dosis medida, en dosis de 1 000 µg/día, y la fluticasona en dosis de 1 000 µg diarios se asocian con una biodisponibilidad sistémica del 38%, 62% y 16%, respectivamente.

En el presente estudio, la velocidad de crecimiento se valoró con dos métodos: MPA y MRI (sugeridos por la *Food and Drug Administration* [FDA] en el contexto de la aprobación del FM en los niños). Sin embargo, la primera metodología aportó datos más firmes.

Si bien no se observaron efectos significativos del FM sobre la función del eje HHA, el cambio importante en la velocidad de crecimiento, asociado con la terapia con 200 µg diarios de FM, confirma la opinión de la FDA: la valoración de la velocidad de crecimiento es el mejor parámetro para conocer los efectos adversos de los CI. No obstante, cabe destacar que el estudio se realizó antes de las recomendaciones metodológicas establecidas en 2007 por la FDA para las investigaciones destinadas a valorar la velocidad de crecimiento en el contexto del tratamiento con CI. Los autores también advierten que el período de observación posterior al tratamiento, de 3 meses, pudo no haber sido suficiente para detectar cambios importantes.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio indicaron que un año de tratamiento con una dosis diaria total de FM de 100 µg, administrada una vez por día por la mañana, no se asocia con diferencias importantes en la velocidad de crecimiento, respecto del placebo. En cambio, la dosis diaria de 200 µg se acompañó de disminuciones numéricas de la velocidad de crecimiento que llegaron a ser significativas en los niños que recibieron los 200 µg en una única dosis por la mañana. Los hallazgos avalan las recomendaciones vigentes del tratamiento con una dosis diaria total de 100 µg. La seguridad asociada con este esquema seguramente se traducirá en mejores índices de aceptación de la terapia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129002

5 - Papilomavirus Humano en Adolescentes: las Lecciones que Dejaron Décadas de Investigación

Jayasinghe Y, Moore E, Garland S y colaboradores

Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia

[*Human Papillomavirus in Adolescents: Lessons Learned From Decades of Evaluation*]

Journal of Paediatrics and Child Health 49(1):99-104, Mar 2013

La infección por papilomavirus humano de alto riesgo oncogénico es relativamente frecuente entre las mujeres jóvenes; en ellas tiene un significado distinto respecto de las mujeres de más edad, en términos del riesgo de cáncer cervical. Por lo tanto, los programas de vigilancia deben tener como principal objetivo la detección de enfermedad y no de infección.

A partir del reconocimiento de la importancia etiopatogénica del papilomavirus humano (HPV) en el cáncer cervical (CC) y de la creación de vacunas eficaces, las autoridades de salud pública de cada país han implementado programas especiales de prevención destinados a la población pediátrica y de mujeres adolescentes.

Los autores destacan que antes de la puesta en marcha de estos programas, Australia se caracterizaba por ser uno de los países con menor incidencia de CC como consecuencia de un programa de vigilancia que incluía la citología cervical. Ahora se sabe que las displasias de bajo grado son trastornos sumamente frecuentes en las mujeres jóvenes, asociados con la infección por HPV. Debido a que en la mayoría de los casos, dichas lesiones remiten en forma espontánea, la aplicación masiva de la citología de rastro (Papanicolaou [Pap]) puede motivar procedimientos diagnósticos innecesarios, vinculados también con mayor riesgo de complicaciones, como por ejemplo, parto pretérmino en embarazos futuros.

Este fenómeno motivó cambios importantes en las políticas de vigilancia y prevención en todo el mundo y, en la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda la realización de Pap antes de los 25 años. Las normativas australianas actualizadas, sin embargo, aún no se han publicado. Los expertos hacen hincapié en que a pesar de los avances previamente mencionados, todavía existe un nivel alto de desconocimiento por parte de la población blanco para las estrategias preventivas; los médicos generales tienen una importante responsabilidad en este sentido. En el presente artículo, los autores revisaron la historia natural de la infección por HPV y las medidas profilácticas disponibles.

Aspectos virológicos

El HPV es un virus ADN sin envoltura; alrededor de 40 genotipos infectan específicamente el tracto genital. Los HPV se clasifican en aquellos de alto riesgo oncogénico (HPV-AR) y los de bajo riesgo oncogénico (HPV-BR). Si bien 15 HPV-AR se asocian con el CC, los HPV 16 y 18 son los serotipos más virulentos y responsables de casi el 70% de los casos de CC en todo el mundo. La infección por HPV es la infección por transmisión sexual más común, con una incidencia acumulada hacia los 50 años del 80%. No obstante, la eliminación espontánea del virus es la evolución habitual. El virus infecta las células parabasales del epitelio escamoso; la infección viral productiva, habitualmente asintomática, tiene lugar entre 6 y 12 semanas más tarde. Sin embargo, durante esta fase se eliminan constantemente partículas virales infecciosas en las células muertas descamadas.

Inmunología de la infección por HPV

La ausencia de viremia es la principal característica que distingue el HPV de otros virus. Además, la respuesta inmunológica que genera es débil y aparece lentamente. El virus puede permanecer en estado de latencia por períodos prolongados, sólo reconocible mediante procedimientos moleculares específicos. La infección puede tornarse productiva posteriormente, en especial en los sujetos con compromiso del sistema inmunitario. En la mayoría de las infecciones, el HPV es erradicado por el sistema inmunitario, luego de una mediana de ocho meses; la depuración, sin embargo, es más lenta para los HPV-AR. La infección sólo confiere inmunidad para el serotipo involucrado. El estado persistente de portador y las lesiones crónicas son particularmente comunes en los pacientes con trastornos de la inmunidad celular.

En ocasiones, en el contexto de la infección crónica, el genoma viral se integra al genoma de la célula del hospedero e interfiere con la producción de proteínas supresoras de tumores; el resultado final es la proliferación celular incontrolada y la transformación maligna. La aparición de CC sólo es posible en presencia de infección persistente por HPV-AR, la cual incrementa el riesgo en cientos de veces.

Epidemiología del HPV en las mujeres jóvenes

La infección inicial por HPV habitualmente tiene lugar poco después del comienzo de la actividad sexual; en la gran mayoría de los casos, la infección es asintomática. Las mujeres que inician las relaciones sexuales a menor edad y aquellas que tienen mayor número de parejas tienen un riesgo más alto de infección por HPV. La utilización de condones reduce el riesgo en un 70%.

Como consecuencia de la inmadurez del epitelio cervical, las mujeres de 25 años o menos son las más susceptibles a la infección por HPV. El comportamiento sexual de alto riesgo en esta etapa de la vida es otro factor de influencia. La frecuencia de infección declina considerablemente luego de los 30 años. Los índices de erradicación espontánea de la infección son más altos en las adolescentes respecto de las mujeres adultas. Un par de estudios demostraron índices de eliminación del 90% entre 4 y 6 meses, en las mujeres jóvenes con infección por HPV-BR 6 y 11, los serotipos más comúnmente vinculados con las verrugas genitales. En este caso, el estado de portador se mantiene entre 4 y 6 meses. Si bien los índices de erradicación de la infección por HPV-AR también son altos, superiores al 70%, el intervalo hasta la depuración suele ser más prolongado, de 7 meses a un año o, incluso, más. Por lo tanto, la infección por HPV-AR en las adolescentes no tiene el mismo significado clínico que la infección en mujeres mayores, en términos del riesgo de CC. Por ende, los protocolos de rastreo difieren en cada caso.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad

En las mujeres jóvenes, la infección por HPV se asocia con la aparición de verrugas genitales, displasia cervical asintomática y, ocasionalmente, CC.

El período de incubación para las verrugas genitales externas es de 2 a 3 meses; en los sujetos sexualmente activos, la prevalencia estimada en el transcurso de la vida es del 10%. En Australia, destacan los autores, la incidencia anual es de 2.19 casos por cada 1 000 sujetos. En las mujeres, los índices más altos se observan entre los 16 y los 25 años. Las verrugas genitales son lesiones benignas; no obstante, indican infección por HPV-AR y obligan a considerar la posibilidad de neoplasia cervical intraepitelial (CIN, por sus siglas en inglés).

La displasia cervical por lo general es asintomática; se diagnostica con el Pap y se confirma por histología de las biopsias cervicales. La citología cervical se clasifica con un sistema estandarizado en lesiones intraepiteliales de bajo grado y de alto grado (LSIL y HSIL, respectivamente, por sus siglas en inglés); las primeras corresponden a las lesiones CIN 1, en tanto que las segundas incluyen las lesiones CIN 2 o CIN 3 y el CC. Los estudios en conjunto sugieren que las HSIL no representan la evolución de las LSIL. Las lesiones CIN 2 abarcan un grupo heterogéneo de trastornos asociados con mayor posibilidad de regresión, respecto de las lesiones CIN 3; estas últimas se consideran las verdaderas precursoras del CC. El tiempo que transcurre entre la detección citológica de HSIL y el carcinoma microinvasivo es de unos 15 años; alrededor de un tercio de las lesiones CIN 3 no tratadas evolucionará a carcinoma en el transcurso de 10 años. Por ende, el CC es una enfermedad extremadamente infrecuente entre las adolescentes.

Diversas investigaciones epidemiológicas con adolescentes revelaron índices de prevalencia de displasia leve del 14% e índices más bajos aún de displasia de alto grado (0.7% a 2%). Los índices de displasia leve en las adolescentes con infección por HPV son del 28% al 50%; la lesión remite espontáneamente en el 62% al 95% de los casos. Además, casi todas las lesiones cervicales en las adolescentes son CIN 2, asociadas con índices de regresión de aproximadamente 90%.

Estas observaciones sugieren que los rastreos frecuentes en las mujeres jóvenes son innecesarios; más aún, pueden generar trastornos clínicos y psicológicos importantes. El riesgo de complicaciones obstétricas futuras en las mujeres sometidas a cirugía por la presencia de este tipo de lesiones debe ser tenido en cuenta particularmente.

En la mayoría de los países, las normativas recomiendan comenzar el rastreo a los 25 años o tres años después del inicio de las relaciones sexuales. Las pautas de Australia, actualmente en revisión, establecen que el rastreo debe comenzar a los 18 años o dos años después del comienzo de la actividad sexual. Sin embargo, advierten los expertos, todas las anomalías en el Pap deben ser estudiadas y controladas, independientemente de la edad. En este caso, la estrategia a aplicar depende del tipo de lesión.

Vacunas contra el HPV

Las vacunas consisten en partículas antigénicas similares a los virus, sin ADN, que estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes de tipo IgG. Cabe destacar que el título de anticuerpos que se logra luego de la inmunización es muy superior al que tiene lugar después de la infección natural. En la actualidad se dispone de dos vacunas, una con cuatro serotipos (HPV 6, 11, 16 y 18) y la otra con dos serotipos (16 y 18). La primera de ellas se utiliza para evitar el CC y el cáncer de vulva y de vagina, así como las lesiones precancerosas y las verrugas genitales. La segunda se emplea en la profilaxis del CC y de las CIN.

Los estudios revelaron una eficacia cercana al 100%, y se considera que ambos preparados se asocian con índices de éxito del 70% en términos de la prevención del CC secundario a la infección por HPV 16 y 18; del 50% para las displasias cervicales de alto grado, y del 30% al 50% en la prevención de las displasias cervicales de bajo grado. Las vacunas son menos eficaces para evitar las lesiones de menor grado, asociadas con los serotipos no incluidos en ellas. Aunque se ha comprobado algo de protección cruzada con ambas vacunas, la duración de este fenómeno todavía no se conoce. Las pacientes, por lo tanto, deben saber que la vacunación no elimina la necesidad de los rastreos periódicos.

Australia fue el primer país que incorporó la vacunación masiva en las escuelas, con índices elevados de éxito. En otros países, en cambio, la situación epidemiológica es mucho menos favorable. Posiblemente, añaden los autores, la búsqueda de ADN viral represente el mejor procedimiento de rastreo, ya que es más sensible que el Pap.

Tres estudios recientes en varones demostraron la eficacia de las vacunas contra el HPV para la prevención de las lesiones genitales externas y de las verrugas genitales; la eficacia fue del 100% en términos de la prevención de la neoplasia intraepitelial peniana, la lesión que precede al carcinoma del pene y de la neoplasia intraepitelial anal, precursora del cáncer de ano. Su uso está aprobado para los varones de 9 a 15 años. Todavía, sin embargo, se requieren más estudios de costo y eficacia para definir las estrategias preventivas más rentables, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136359



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

Novedades seleccionadas

6 - Proponen un Abordaje de Rastreo para la Detección Temprana del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en el Ámbito de la Atención Primaria

Fernández Pérez M, Gonzalvo Rodríguez C

Anales de Pediatría 76(5):256-260, May 2012

En España, la prevalencia estimada del trastorno por déficit de atención e hiperactividad o sin ella (TDAH) es de aproximadamente 5%, de forma tal que el TDAH representa la enfermedad mental más frecuente entre los niños y adolescentes. Por este motivo, en el año 2000, la Academia Americana de Pediatría recomendó el rastreo del TDAH por parte de todos los pediatras de atención primaria con el objetivo de abordar el problema en forma temprana. Para ello se deben aplicar cuestionarios específicos, en edades puntuales. En cualquier caso, los instrumentos utilizados deben ser altamente favorables en términos de costo y eficacia.

En el contexto del TDAH, la identificación temprana del trastorno ayuda a evitar repercusiones en años posteriores de la vida. Aun así, señalan los expertos, todavía no se dispone de procedimientos sistematizados para el diagnóstico del TDAH en edades iniciales; en la presente ocasión, se propone una estrategia factible en el ámbito de la atención primaria.

Fueron incluidos niños y niñas de 8 años, al momento de la revisión programada. Por ende, las cohortes analizadas habían nacido entre 1999 y 2002, y las evaluaciones se llevaron a cabo entre 2007 y 2010, respectivamente. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de TDAH o de otras anomalías asociadas con síntomas similares a los del TDAH, por ejemplo, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno de Asperger, lesiones neurológicas graves o sordera. La cohorte final de análisis abarcó, entonces, 108 niños y 114 niñas. Los datos se registraron en planillas electrónicas, incorporadas al sistema operativo OMI-AP. Los profesionales efectuaron las preguntas sugeridas por la Academia Americana de Pediatría para el TDAH; se agregó una sección especial para los síntomas de inatención.

Las preguntas podían ser respondidas en forma afirmativa o negativa; sin embargo, para el dominio de rendimiento escolar se consideraron tres opciones de respuesta (bueno, regular o malo). Las respuestas afirmativas en las secciones 2, 4, 7 y 8 y las negativas, en las preguntas 3, 5 y 6 permitieron sospechar TDAH; el rendimiento escolar regular o malo avaló la sospecha diagnóstica. Los estudios iniciales fueron realizados por personal de enfermería; posteriormente, los casos sospechosos fueron evaluados por el pediatra, mediante entrevistas semiestructuradas con los criterios del DSM-IV de la Asociación Americana de Psiquiatría para el TDAH. Los equipos de orientación escolar aportaron información adicional. Los pacientes con TDAH confirmado fueron sometidos a un abordaje multidisciplinario.

Durante 1999 y 2002 fueron evaluados 222 niños y niñas; 204 de ellos pasaron el rastreo inicial en tanto que 18 pacientes (8%; 12 varones y 6 niñas) mostraron indicios de TDAH en la entrevista inicial. En 13 de estos 18 enfermos se realizó la entrevista semiestructurada y en 12 de ellos (8 varones y 4 niñas) se confirmó el diagnóstico de TDAH. El

instrumento aplicado para el rastreo fue sumamente válido ya que se asoció con sensibilidad del 100%, especificidad del 99.5%, valor predictivo positivo del 92.3% y valor predictivo negativo fue del 100%. La prevalencia de TDAH según la pesquisa fue del 6%.

Los resultados de la presente investigación confirman la utilidad del rastreo para el diagnóstico precoz del TDAH; sin la estrategia aplicada, un número considerable de pacientes con TDAH hubiese quedado sin diagnóstico apropiado. Los autores destacan que el procedimiento aplicado se llevó a cabo en poco tiempo y con pocos recursos; el entrenamiento del personal de enfermería demandó atención especial. Globalmente, el abordaje fue sumamente rentable, ya que optimizó la capacidad de resolución en la consulta pediátrica y la calidad asistencial.

Los autores señalan que el cuestionario utilizado, de ocho secciones, podría ser un instrumento sumamente útil en el ámbito de la atención primaria; en especial es más sencillo que los que suelen aplicarse en los centros de salud mental infantil o en instituciones especializadas en psiquiatría infantil. El rendimiento del cuestionario, en términos del rastreo, es similar al que se obtiene con otros métodos y cuestionarios más amplios, entre ellos la escala para el TDAH, que consiste en 20 secciones, y el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ), de 25 dominios destinados a valorar aspectos emocionales, hiperactividad, problemas de conducta y relaciones sociales. El *Children Behavior Checklist* (CBCL), por su parte, consta de 86 secciones y abarca casi toda la problemática psiquiátrica en niños y adolescentes. Estos instrumentos también se utilizan para estimar la prevalencia de trastornos genéricos de salud mental infantil; su aplicación reveló que el TDAH es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la edad pediátrica.

El pediatra de atención primaria, señalan los expertos, es el profesional más idóneo para realizar el rastreo, el seguimiento y, eventualmente, para derivar al enfermo a los servicios de salud mental y neuropediatría, según los sistemas asistenciales disponibles en cada ámbito. Asimismo, aunque no se dispone de información suficiente, los datos en conjunto sugieren que el profesional de enfermería es apto no sólo para llevar a cabo la pesquisa inicial sino también para participar en las actividades educativas y complementarias y en la totalidad del proceso asistencial. Los estudios futuros, en otros ámbitos, serán de gran ayuda para establecer con precisión el papel del abordaje sugerido, en términos del diagnóstico precoz del TDAH en atención primaria, concluyen los investigadores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131033

7 - Establecen la Relación entre el Uso de Antibióticos durante el Embarazo y el Riesgo de Asma y Eccema en los Niños

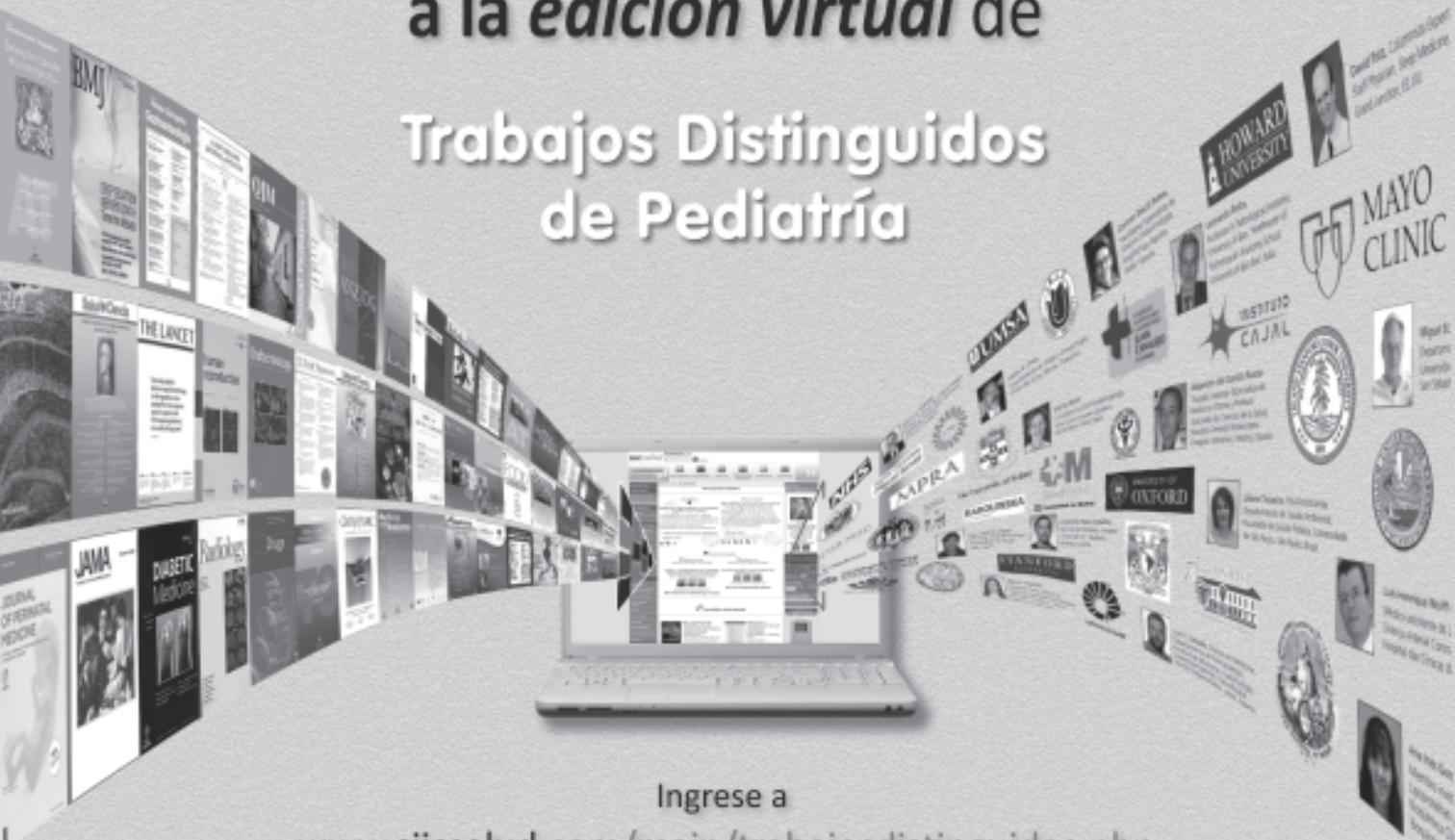
Stenballe L, Simonsen J, Bisgaard H y colaboradores

Journal of Pediatrics 162(4):832-838, Abr 2013

Los resultados de una investigación previa sugieren que el equilibrio entre las bacterias beneficiosas y patogénicas podría ser relevante en términos del inicio del asma en los niños genéticamente susceptibles. Por otra parte, un trabajo que aplicó secuenciación completa de ADN bacteriano reveló

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Pediatría



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

agrupaciones de microorganismos en las vías respiratorias en los niños y adultos con asma, y al menos cuatro trabajos sugirieron que el uso de antibióticos durante el embarazo aumentaría el riesgo de asma en los hijos.

En el presente estudio, los autores evaluaron las consecuencias de la utilización de antibióticos durante la gestación, en términos de la incidencia de asma y eccema en los primeros años de vida de los hijos a partir de una cohorte con riesgo alto y una población no seleccionada, de forma tal de controlar el riesgo vinculado con las características maternas de atopía. Asimismo, debido a que las madres asmáticas podrían ser más vulnerables a presentar infecciones de las vías aéreas y, por ende, a usar a más antibióticos, también se analizaron las asociaciones en un subgrupo de madres tratadas con antibióticos por otras infecciones.

El *Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* (COPSAC) fue un estudio prospectivo de cohorte que abarcó 411 recién nacidos de madres con asma, entre 1998 y 2001. Se tuvo en cuenta la exposición materna a los antibióticos y al paracetamol durante el tercer trimestre de la gestación. Se consideraron los antibióticos que se utilizan en las infecciones respiratorias, del tracto urinario, cutáneas y genitales, dentarias, gastrointestinales y por rotura prematura de membranas. En los análisis se compararon las mujeres que recibieron antibióticos por afecciones no respiratorias respecto de las pacientes que no estuvieron expuestas a los antibióticos. Las exacerbaciones asmáticas agudas se definieron según la necesidad de usar corticoides por vía oral o corticoides inhalatorios (CI) en dosis altas y las internaciones. Las lesiones cutáneas se clasificaron según los criterios de Hanifin-Rajka.

La *Danish National Birth Cohort* (DNBC) fue una cohorte de 101 042 embarazadas, reclutadas entre 1997 y 2003. Se obtuvo información sobre los antecedentes atópicos familiares, el número de hermanos, la alimentación a pecho, la actividad física durante el embarazo, el consumo materno de alcohol durante la gestación, el tabaquismo y el nivel educativo de los padres, entre otros factores. La cohorte pediátrica estuvo integrada por 30 675 niños nacidos entre 1997 y 2003, seguidos durante cinco años.

La exposición materna a los antibióticos se conoció a partir del *Register of Medicinal Product Statistics*; los motivos de las prescripciones se valoraron con el *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*. Se tuvo en cuenta el uso de antibióticos en cada uno de los tres trimestres de la gestación.

Las variables analizadas en relación con el asma fueron las internaciones, conocidas a partir del *Danish National Patient Registry* y la prescripción de CI en los niños, en al menos una ocasión. La duración de las internaciones y el número de prescripciones de CI fueron los parámetros utilizados para conocer la gravedad del asma.

Se evaluaron 183 niños del COPSAC con eccema, también incluidos en la cohorte DNBC. El diagnóstico de eccema se confirmó en presencia de una respuesta afirmativa de los padres a la pregunta específica sobre la presencia de dermatitis en los niños. Los pacientes con eccema fueron seguidos hasta los 18 meses de vida.

En la cohorte del estudio COPSAC se analizaron las asociaciones entre la exposición a los antibióticos en el tercer trimestre y la aparición de asma, luego de considerar el sexo y el uso de paracetamol, en niños observados hasta los cinco años. Los análisis de supervivencia se realizaron con modelos proporcionales de Cox, en los cuales se evaluó el intervalo hasta la primera exacerbación asmática, la primera internación por asma y la aparición de eccema.

La cohorte DNBC no fue apta para el análisis por trimestres o tipos de antibióticos. En cambio, en los modelos se realizaron ajustes según el número de hermanos, el asma

en los padres, la edad materna al momento del parto, los antecedentes maternos de rinitis y eccema, el uso materno de tabaco, alcohol y paracetamol, la actividad física durante el embarazo y la presencia de mascotas en el hogar, entre otros parámetros. Las variables gestaciones incluidas fueron el tipo de parto, la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo, la alimentación a pecho y con leche de vaca en la dieta del niño, entre otras. Los niños fueron seguidos hasta los cinco años en los *Danish National Registers*; en todos los modelos se evaluaron las interacciones por sexo y edad. En la cohorte DNBC se aplicaron modelos de regresión de Poisson para calcular los *hazard ratio* (HR) de eccema y el uso de antibióticos durante la gestación.

En la cohorte del COPSAC, el 13.5% (n = 63) de las madres de los 411 niños evaluados recibió antibióticos durante el tercer trimestre de la gestación; 34 mujeres fueron tratadas con antibióticos por infecciones no respiratorias.

Cincuenta y siete niños presentaron al menos una exacerbación asmática en el transcurso de los primeros cinco años de vida. La mediana de edad al momento de la primera exacerbación fue de 462 días. El 68% de estos niños recibió CI en forma regular antes de los cinco años. Treinta y ocho niños debieron ser internados al menos una vez en los primeros cinco años de vida; la mediana de edad al momento de la primera internación fue de 391 días. El uso materno de antibióticos en el tercer trimestre de la gestación se asoció con un aumento del riesgo de exacerbaciones asmáticas en los hijos (HR de 1.98; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.08 a 3.63) y con un incremento no significativo del riesgo de internación por asma (HR de 1.93; IC 95%: 0.91 a 4.08). Cuando el análisis se limitó a los antibióticos que se utilizan para las infecciones no respiratorias se observaron los mismos resultados (HR de 2.09 y HR de 1.55 para las exacerbaciones asmáticas y las internaciones por asma, respectivamente). Los valores, sin embargo, no fueron significativos.

Ciento setenta y dos niños tuvieron diagnóstico de eccema en al menos una oportunidad, en el transcurso de sus primeros cinco años de vida. La mediana de edad al momento del primer diagnóstico fue de 242 días. La utilización materna de antibióticos en el tercer trimestre no incrementó el riesgo de eccema en los hijos (HR de 0.68; IC 95%: 0.43 a 1.09); el mismo fenómeno se comprobó al analizar los antibióticos que se indican para el tratamiento de las infecciones no respiratorias (HR de 0.62; IC 95%: 0.33 a 1.17).

En la cohorte DNBC, el 23.8% de la población pediátrica estuvo expuesta a antibióticos (el 10.7% lo estuvo a antibióticos para afecciones no respiratorias). Sólo el 2.8% debió ser internado por asma y sólo el 12.6% utilizó CI. La mediana de edad al momento de la primera internación por asma y de la primera indicación de CI fue de 494 días y 476 días, respectivamente.

El HR ajustado de internación por asma en los niños, antes de los cinco años, fue de 1.17 (IC 95%: 1.0 a 1.36) en las mujeres que utilizaron antibióticos durante la gestación. La consideración del asma materna no modificó los resultados. La utilización de antibióticos en cualquier momento del embarazo se asoció con un riesgo ajustado de terapia con CI en los niños de 1.18 (IC 95%: 1.10 a 1.27). El análisis limitado a los recién nacidos de término reveló los mismos resultados.

Los antibióticos usados con mayor frecuencia fueron las penicilinas, las sulfonamidas y la trimetoprima y los macrólidos. Ninguno de ellos se asoció con un riesgo particularmente más alto.

Al analizar los antibióticos prescritos para el tratamiento de las infecciones no respiratorias en cualquier momento de la gestación se comprobó un HR de internación por asma en los primeros cinco años de vida de 1.32 (IC 95%: 1.12 a 1.56). El incremento del riesgo de internación por asma fue

independiente del momento de la exposición y de la edad y sexo de los niños. El antecedente materno de asma no ejerció efectos significativos sobre la interacción observada. Sin embargo, el HR para las madres sin asma (1.29) fue más alto en comparación con el HR de las mujeres con asma (0.89). El riesgo ajustado de tratamiento con CI en los primeros cinco años de vida fue de 1.23 (IC 95%: 1.10 a 1.37). Los resultados fueron esencialmente los mismos cuando sólo se consideraron los recién nacidos de término.

El riesgo de asma aumentó en relación directa con el número de prescripciones de antibióticos. La colonización materna por *Streptococcus* del grupo B se vinculó con el uso de antibióticos, pero el hecho de que hubiera 30 mujeres con dicho antecedente no explicó la conexión entre el uso de estos fármacos y el riesgo de asma en los niños.

Al aplicar los criterios estrictos de eccema, 2 110 de los 30 675 pacientes (6.9%) presentaron eccema en el transcurso de los primeros 18 meses de vida, con una mediana de 7.25 meses. La utilización materna de antibióticos no aumentó el riesgo de eccema en los niños (HR de 1.06; IC 95%: 0.93 a 1.21). Lo mismo ocurrió al considerar los antibióticos no respiratorios (*odds ratio* [OR] de 1.02; IC 95%: 0.85 a 1.22). Cuando se consideró el diagnóstico de eccema referido por los padres, 3 901 de los 30 675 niños tuvieron eccema (12.7%) a una mediana de edad de 9 meses. La exposición materna a los antibióticos durante la gestación no afectó el riesgo de eccema en los niños (OR de 1.20; IC 95%: 0.92 a 1.55); al considerar los antibióticos indicados para infecciones no respiratorias se obtuvieron los mismos resultados (OR de 1.0).

El mayor riesgo de asma en los niños durante sus primeros años de vida, en relación con la utilización materna de antibióticos durante la gestación, no parece estar influido por el antecedente de asma en las madres, a juzgar por los hallazgos en las dos cohortes evaluadas en el presente estudio, en la primera de ellas con 411 niños de madres asmáticas, y en la segunda, 30 675 niños de una cohorte de nacimiento danesa. En la investigación fue posible, además, realizar el ajuste según numerosos factores que pueden determinar el riesgo de asma en los niños.

En un trabajo previo, los autores demostraron un mayor riesgo de utilización de medicación antiasmática en los hijos de madres expuestas a antibióticos durante la gestación; la misma asociación se comprobó en tres estudios transversales posteriores. En la presente ocasión se constató un mayor riesgo de internaciones por asma en relación directa con el mayor número de prescripciones de antibióticos durante el embarazo. La metodología aplicada permitió eliminar el posible sesgo de observación asociado con el presunto aumento del riesgo de infecciones respiratorias maternas, como consecuencia del asma; de hecho, cuando se consideraron los fármacos que se utilizan en las infecciones no respiratorias, las asociaciones fueron las mismas. Los resultados sugieren que la exposición a antibióticos en esta etapa de la vida comprometería el nicho ecológico bacteriano normal, en la madre y el feto, y descarta que la vinculación sea atribuible a la influencia de las infecciones intrauterinas tratadas. Los antecedentes maternos de asma no modificaron los efectos observados.

La falta de asociación entre el uso materno de antibióticos y el eccema en los niños no fue inesperada, ya que se sabe que los determinantes del asma y el eccema en los primeros años de la vida son distintos.

Los hallazgos de la presente investigación permiten a los autores concluir que el uso materno de antibióticos en cualquier momento de la gestación se asocia con mayor riesgo de asma en los hijos. Los resultados fueron similares cuando se evaluó una cohorte de niños con mayor riesgo de presentar asma y una cohorte de nacimiento no seleccionada,

así como al considerar los antibióticos que se utilizan en las infecciones no respiratorias. Por lo tanto, el riesgo conferido por la exposición a antibióticos no estuvo determinado por el fenotipo materno de asma ni por el riesgo basal.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/136358

8 - Nuevas Recomendaciones para el Rastreo de la Enfermedad Celíaca

Jenkins H, Murch S, Beattie R

Archives of Disease in Childhood 97(5):393-394, 2012

Desde la publicación de las normativas de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca (EC) hace 20 años, la percepción de la enfermedad en general ha cambiado sustancialmente. De hecho, clásicamente se consideraba que la EC era una enteropatía infrecuente que se manifestaba en la niñez con síntomas gastrointestinales típicos, en los sujetos con una fuerte predisposición genética (expresión de los antígenos de histocompatibilidad [HLA] DQ2 y DQ8). Según los criterios diagnósticos iniciales de la ESPGHAN, los cambios histológicos en la mucosa del intestino delgado eran requisito para establecer el diagnóstico; además, en los niños de menos de 2 años era necesaria una nueva biopsia intestinal, luego de la reincorporación del gluten en la dieta.

Sin embargo, en las últimas décadas se avanzó notablemente en las pruebas serológicas para el diagnóstico de la EC y se comprobó que la enfermedad puede manifestarse clínicamente en formas muy diversas e inespecíficas, extraintestinales. Además, ahora se sabe que el diagnóstico de la EC puede realizarse a cualquier edad; la detección temprana en los niños es esencial porque la enfermedad se asocia con consecuencias adversas sobre la salud a largo plazo.

En 2007, un grupo de expertos de la ESPGHAN actualizó las recomendaciones en términos de la detección y el seguimiento de la EC. Según la nueva definición, la "EC es un trastorno mediado inmunológicamente, desencadenado por el gluten y prolamina relacionadas, en sujetos genéticamente susceptibles, que se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, por anticuerpos específicos, por la presencia de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 y por la enteropatía".

Las nuevas pautas hacen hincapié en la importancia y utilidad de las pruebas serológicas, especialmente en la búsqueda de autoanticuerpos contra la transglutaminasa tisular, el principal autoantígeno en la EC. Los anticuerpos antitransglutaminasa tipo 2 (aTG2) y los anticuerpos antiendomiso son específicos de la EC. Si bien la biopsia intestinal se ha considerado el estudio estándar para establecer el diagnóstico, en los últimos años se ha puesto de manifiesto el valor de la serología y del estudio genético. De hecho, la utilidad de la biopsia intestinal se ve limitada por el hecho de que los hallazgos no son específicos de la EC, de que las lesiones se presentan en parches y de que sólo pueden observarse en el bulbo duodenal; además, la interpretación de los resultados es sumamente subjetiva. Por lo tanto, en la actualidad, el diagnóstico de EC se basa no sólo en los resultados de la biopsia (en ocasiones, prescindibles) sino en los hallazgos clínicos, en la serología y en los antecedentes familiares.

En las últimas normativas de la ESPGHAN se hace hincapié en seis puntos en particular. En primer lugar, los expertos recomiendan el rastreo para EC en todos los niños y jóvenes con síntomas gastrointestinales sin otra etiología, como también en los pacientes que presentan trastornos del crecimiento, retraso puberal, anemia por deficiencia de hierro, dolor abdominal crónico, constipación, estomatitis aftosa recurrente y anomalías de las funciones hepáticas.

El rastreo también está indicado en los individuos asintomáticos que presentan mayor riesgo de presentar EC; por ejemplo los enfermos con diabetes tipo 1, los pacientes con síndrome de Down, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiencia selectiva de IgA y enfermedad hepática autoinmunitaria y en los sujetos con familiares de primer grado con EC. En tercer lugar, los expertos consideran que el estudio genético de los antígenos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 es un abordaje muy útil para descartar la EC; los resultados negativos prácticamente excluyen la posibilidad de EC.

El estudio genético está particularmente indicado en los casos en los cuales el diagnóstico es incierto: serología negativa y cambios mínimos en la biopsia de intestino delgado. En los niños con fuerte sospecha diagnóstica clínica de EC y anticuerpos específicos y que no serán sometidos a endoscopia y a estudio histopatológico, la detección de los antígenos de histocompatibilidad mencionados avala fuertemente el diagnóstico. Por último, el panel ya no recomienda la búsqueda de anticuerpos anti gliadina; empero, la detección de anticuerpos contra los péptidos de gliadina desaminados podría ser de utilidad, especialmente en caso de duda y en los niños de menos de 2 años.

Como se vislumbra, la serología –realizada mientras el paciente ingiere gluten libremente– tiene en la actualidad un papel primordial en el diagnóstico de la EC. En todos los casos, a la búsqueda de anticuerpos debe agregarse la determinación de IgA total porque la deficiencia selectiva de IgA es frecuente en los pacientes con EC. En este caso, la detección de autoanticuerpos IgG aTG2, aunque menos específica, es útil en términos diagnósticos. Los niños con serología positiva deben ser derivados a especialistas en EC. En general, la relevancia clínica de los autoanticuerpos debe confirmarse mediante la histopatología; en ocasiones, sin embargo, este último procedimiento puede omitirse.

La información en conjunto sugiere que en los niños y adultos jóvenes con signos y síntomas sugestivos de EC y con títulos altos de anticuerpos aTG2, la probabilidad de presentar atrofia de las vellosidades es muy elevada; en estos casos, la búsqueda de anticuerpos antiendomiso y el estudio genético podrían ser de particular ayuda, especialmente para evitar la biopsia intestinal. Cuando se detectan anticuerpos antiendomiso en dos oportunidades, la dieta libre de gluten estaría indicada, incluso en ausencia del estudio histopatológico.

En ciertos ámbitos, el estudio de histocompatibilidad es costoso y no es accesible en todos los centros. Sin embargo, los datos indican que la tipificación de los haplotipos HLA es rentable cuando se la compara con la endoscopia bajo sedación y la biopsia. En ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, prácticamente no es necesario realizar otro estudio. Este concepto es particularmente útil en los enfermos con diabetes tipo 1 y con otras enfermedades autoinmunitarias.

Actualmente se sabe que los niveles de los anticuerpos específicos para la EC son muy fluctuantes; en los sujetos con fuertes antecedentes genéticos y sin manifestaciones clínicas específicas, la biopsia intestinal asume un papel diagnóstico decisivo.

Una vez que se establece el diagnóstico de EC, el niño debe comenzar la dieta libre de gluten y debe ser controlado por

un especialista en nutrición. La serología por lo general se normaliza en el transcurso de los 12 meses posteriores al inicio de la dieta. Una nueva biopsia y la prueba de provocación con gluten por lo general no son necesarias.

Sin duda, esta nueva “perspectiva” de la EC tendrá consecuencias muy importantes en términos de salud pública. Los hechos más relevantes a destacar en las nuevas recomendaciones incluyen el papel decisivo de la serología y la necesidad no imperiosa del estudio histopatológico, en ciertos enfermos. Para los pacientes asintomáticos, las normativas en cambio son menos precisas. El inicio de la dieta libre de gluten, en ausencia de la confirmación diagnóstica, no está indicado.

Las recomendaciones de la ESPGHAN para la población pediátrica difieren de las pautas establecidas por el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) de 2009. Sin embargo, las primeras serán consideradas en la revisión del NICE, en 2012. En cualquier caso, el diagnóstico de la EC debe ser firme, ya que el tratamiento es de por vida, concluyen los expertos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131045



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

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
A	En relación con la epidemiología de la infección congénita por citomegalovirus, señale la respuesta correcta:	A) Es la infección viral congénita más frecuente con una prevalencia de 0.4% a 2.3%. B) La seroprevalencia en mujeres es cercana al 10%, con incremento en los últimos años. C) Está instaurado el cribado serológico sistemático en el embarazo. D) Todas son correctas.
B	¿Cuál de estas afirmaciones acerca del síndrome de muerte súbita del lactante es correcta?	A) Predomina en lactantes mujeres. B) Es más frecuente a partir del año de vida. C) Se describe con mayor frecuencia en otoño e invierno. D) Todas son correctas.
1	¿Qué efecto ejerce el montelukast sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio en la población pediátrica?	A) El montelukast atenúa la broncoconstricción inducida por el ejercicio a las 2 horas pero no a las 24 horas. B) Atenúa la broncoconstricción inducida por el ejercicio a las 24 horas pero no a las 2 horas. C) La atenúa a las 2 y a las 24 horas. D) El montelukast no evita la broncoconstricción inducida por el ejercicio.
2	¿Qué signos hacen presumir la presencia de una fractura de la base del cráneo?	A) Equimosis periorbitaria. B) Equimosis mastoidea. C) Otorragia. D) Todos ellos.
3	¿Cuál es la complicación más grave de la enfermedad de Kawasaki (EK)?	A) La insuficiencia hepática. B) El compromiso del sistema nervioso central. C) Las lesiones arteriales coronarias. D) El compromiso articular.
4	¿Cuál de los siguientes esquemas de terapia es seguro en niños con asma, en términos de la velocidad de crecimiento?	A) Furoato de mometasona, 100 µg/día. B) Furoato de mometasona, 200 µg/día. C) Furoato de mometasona, 100 µg dos veces por día. D) Todos son igualmente seguros.
5	¿A qué edad debería iniciarse el rastreo de las lesiones de cuello de útero, asociadas con la infección por papilomavirus humano?	A) A los 50 años. B) A los 40 años. C) A los 30 años. D) Entre los 18 y 25 años.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
A	Es la infección viral congénita más frecuente con una prevalencia de 0.4% a 2.3%.	La seroprevalencia en mujeres es alta, y varía entre el 30% y el 70%, aunque la tendencia es a disminuir en los últimos años, lo que podría ocasionar un incremento de la tasa de infección fetal. Las principales sociedades científicas no recomiendan el cribado serológico sistemático en el embarazo debido, entre otros motivos, a la ausencia de vacuna eficaz.	A
B	Se describe con mayor frecuencia en otoño e invierno.	El riesgo de este síndrome se presenta en cualquier niño menor de un año de vida y es más frecuente en lactantes varones (1.5/1 con respecto a las mujeres). Predomina entre el primero y el sexto mes de vida en el 80% de los casos, sin tener relación con etias o nivel socioeconómico. Se identifican como factores de riesgo a las estaciones de otoño e invierno.	B
1	Atenúa a las 2 y a las 24 horas.	En los niños, la administración de una única dosis de montelukast se asocia con protección rápida (a las 2 horas) y sostenida (a las 24 horas) de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.	C
2	Todos ellos.	Debe presumirse su diagnóstico en presencia de signos específicos como equimosis periorbitaria (ojos de mapache), equimosis mastoidea, otorragia y epistaxis.	D
3	Las lesiones arteriales coronarias.	La complicación más grave de la EK son las lesiones arteriales coronarias como infarto de miocardio, fistula arterial coronaria y aneurisma de la arteria coronaria.	C
4	Furoato de mometasona, 100 µg/día.	En un estudio reciente, el tratamiento durante un año con furoato de mometasona, en dosis de 100 µg/día, no se asoció con cambios significativos en la velocidad de crecimiento, respecto del placebo. En cambio, el doble de la dosis recomendada (100 µg dos veces por día o 200 µg una vez por día) indujo algunas modificaciones en dicho parámetro.	A
5	Entre los 18 y 25 años.	La mayoría de las normativas recomiendan iniciar el rastreo entre los 18 y 25 años o entre 2 y 3 años después del inicio de la actividad sexual.	D