

Revista Pediátrica **Elizalde**

Órgano de difusión de la Asociación de Profesionales
del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Vol 8 N° 1 y 2 Año 2017.
ISSN 1853-1563
www.apelizalde.org



- Homenaje y recuerdo al Dr. Eduardo Kreutzer
- Evaluación del estado inmunológico de pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico
- Autismo y fundamentalismo cognitivo: el Síndrome Savant.
- Atrofia Muscular Espinal ligada al Gen SMN1: Perspectiva del tratamiento
- Visión del equipo de salud sobre el empleo de cánula nasal de alto flujo en niños con bronquiolitis: un estudio cualitativo.
- Errores de prescripción médica en pacientes internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
- Autismo Sindromico o Secundario
- Granuloma Aséptico Facial Idiopático, a propósito de un caso
- Tratamiento antibiótico abreviado en niños pequeños con Otitis Media Aguda
- Manejo profiláctico de los remiendos en niños
- Adherencia segura a la guía de sueño en la comercialización nacional de cunas y productos para bebés
- Consenso sobre Hamangiomas Infantiles 2016. Sociedad Argentina de Dermatología
- Corticoterapia prolongada
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo



Revista Pediátrica Elizalde

Vol 8 N° 1 y 2 Año 2017.

ISSN 1853-1563

Esta revista es propiedad de la Asociación
de Profesionales del Hospital General
de Niños Pedro de Elizalde

Montes de Oca 40

1270 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

asociacion.profesionales.hp@gmail.com

www.apelizalde.org

Editor

Raquel E. Wainsztein

Editores Asociados

Norberto Garrote

Jeanette Balbaryski

Angel Bonina

Mónica Marenghi

Silvina Raiden

Secretaria

Andrea Mermolja

Diseño y Diagramación

Sandra Serbiano | Javier Tursi

javiertursi@gmail.com

Publicación semestral.

Los artículos de esta revista no pueden ser reproducidos
total o parcialmente, sin el permiso escrito de la
Asociación de Profesionales del Hospital General
de Niños Pedro de Elizalde.

La Dirección no se responsabiliza por los conceptos
vertidos en los trabajos y notas publicadas, las que tienen
su autor responsable.

Asociación de Profesionales Hospital Pedro de Elizalde

PRESIDENTE

Jeanette Balbaryski

VICEPRESIDENTE

Víctor Pawluk

SECRETARIA GENERAL

Silvina Raiden

TESORERO

Humberto Cusumano

SECRETARIO CIENTÍFICO

Patricia Cudeiro

SECRETARIA DE PRENSA

Analia Rinaldi

SEC. RELACIONES INSTIT.

Mercedes Fidalgo

SECRETARIA ACTAS

María José Rial

REVISOR CUENTAS 1

Angela Nakab

REVISOR CUENTAS 2

Stella Maris Gil

VOCAL N° 1

Leonardo De Lillo

VOCAL N° 2

Valeria Aprea

VOCAL N° 3

Graciela Gaillard

Autoridades del Hospital

DIRECTOR

Norberto Garrote

SUBDIRECTOR

Angel Bonina

SUBDIRECTOR ADMINS.

Marcelo Fakih

JEFE DTO MEDICINA

Fernando Ferrero

JEFE DTO CIRUGÍA

Antonio Martinez a/c

JEFE DTO CONS EXT

Mónica Marenghi

JEFE DTO URGENCIAS

Horacio Vaccaro

JEFE DTO D Y TRAT

Daniel Navacchia

JEFE DTO TÉCNICO

Raúl de la Barrera

JEFE DTO ENFERMERÍA

Víctor Fueyo

JEFE DTO RECURSOS HUMANOS

Andrés Buchel

EDITORIAL

Homenaje y recuerdo al Dr. Eduardo Kreutzer

Cuttica R.....3

ARTICULOS ORIGINALES

Evaluación del estado inmunológico de pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico

Roffé G, Nazr M, Etcheverry M, Balbaryski J, Gaddi E.....5

Autismo y fundamentalismo cognitivo: el Síndrome Savant.

Martino G.....13

Atrofia Muscular Espinal ligada al Gen SMN1: Perspectiva del tratamiento

Laurino E.....20

Visión del equipo de salud sobre el empleo de cánula nasal de alto flujo en niños con bronquiolitis: un estudio cualitativo.

Abrutzky R, Torres F, Ossorio MF, Cairolí H, De Lillo L, Ferrero F.....25

Errores de prescripción médica en pacientes internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Medina MC, Clivio N, Etchechoury MA, Italia Cenere MB, Davenport C.....30

Autismo Sindromico o Secundario

Giordano F.....33

REPORTE DE CASOS

Enfermedad por arañazo de gato como causa de microabscesos hepatoesplénicos, a propósito de un caso

Grisolia, NA, De Lillo, L.....37

Granuloma Aséptico Facial Idiopático, a propósito de un caso

Medina MC, Calafatello N.....41

REVISTA DE REVISTAS

Tratamiento antibiótico abreviado en niños pequeños con Otitis Media Aguda Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children.

Hoberman A, Paradise J, Rockette H, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope RS, et al. N Engl J Med 2016;375:2446-56.
Ferreira JP, Beaudoin ML.....43

Adherencia segura a la guía de sueño en la comercialización nacional de cunas y productos para bebés

Safe Sleep Guideline Adherence in Nationwide Marketing of Infant Cribs and Products

Matthew Kreth, MD, FAAP, a Tammy Shikany, MAE, RRT, a,b Claire Lenker, LCSW, CCM, a R. Bradley Troxler, MD, FAAPa PEDIATRICS Volume 139, number 1, January 2017: e2 0161729
Hamul M.....45

PEDIATRIA PRÁCTICA

Consenso sobre Hemangiomas Infantiles 2016. Sociedad Argentina de Dermatología

Grees S., Abad ME., Angles V., Barabini LN., Cervini AB., Dominguez M., Farrero C., García Zubilaga P., Giachetti AM., Greco F., Jaime S., Lanoel A., Larralde M., Luna P., Manzur G., Nijamin T., Scacchi F., Sojo M., Yarza M.....47

Corticoterapia prolongada

Oscar Brunetto.....57

Hipertiroidismo

Alfredo Chamoux.....61

Hipotiroidismo

Alfredo Chamoux • Claudia Hernández.....66

Homenaje y recuerdo al Dr. Eduardo Kreutzer

Dr. Rubén Cuttica

Queridos colegas

El 9 de marzo moría el Dr. Eduardo Kreutzer. Luego del shock inicial por la noticia y la tremenda sensación de pérdida he decidido sentarme a escribir estas líneas.

Eduardo fue sin duda el leader de la Cardiología Pediátrica argentina, siguiendo a su padre quien creó dicha especialidad en nuestro medio. Dirigió la Unidad de Cardiología del Hospital Pedro de Elizalde durante muchos años, tuvo enormes logros científicos y académicos pero no me voy a referir aquí a todo esto.

Eduardo fue un tipo excepcional; desde que lo conocí en la rotación de cardiología de mi residencia me impactó su personalidad. Permanentemente activo e incansable, era una usina de ideas que sistemáticamente llevaba a la práctica.

Médico dedicado a sus pacientes como pocos, llegaba al hospital de madrugada y cuando llegaba el staff ya muchos pacientes habían sido controlados y tenían su orientación y su ayuda no solo para fijar sus tratamientos sino también para conseguir como siempre lo que en nuestro medio falta. Docente colosal, estar a su lado al examinar al paciente era impresionante. Su imagen de él con un estetoscopio y sus manos auscultando y palpando pulsos, frémitos y todo lo que llevara al diagnóstico jamás la olvidaré. Para él no existían 4 focos de auscultación, el estetoscopio se movía sobre el tórax y el detectaba por dónde circulaba el flujo y llegaba al diagnóstico para el que hoy solicitamos ecografías e imágenes de todo tipo.

Inteligente y actualizado en la Pediatría, no solo en la Cardiología Pediátrica y es así que supo ver que estaba iniciando una especialidad pediátrica en el mundo que era la Reumatología Pediátrica. Intuitivo, sabía descubrir las principales habilidades de cada uno y fue así que luego de iniciar el seguimiento de pacientes con Fiebre Reumática me dijo: vos tenés que hacer Reumatología y para eso me contactó con Osvaldo García Morteo y con Patricio Cossio. Me apoyó junto con Osvaldo para realizar mi entrenamiento en Londres con Bárbara Ansell. Considero que fue el verdadero iniciador de la Reumatología Pediátrica en Argentina.

Eduardo no se limitaba a darte el envío para iniciar el camino sino que lo recorría a tu lado y trataba de impulsar en cada momento.

Humilde, podía desempeñar todas las tareas en el Servicio codo a codo con todos los que nos desempeñábamos en él y podíamos desde trabajar con gran rigor científico hasta divertirnos juntos. Eduardo, estoy eternamente agradecido por lo que me diste; pilas de cosas que hoy en la práctica hago con los pacientes y formas de hacer docencia, surgen hoy inconscientemente y en forma automática porque vos me las supiste inculcar.

Escribo estas líneas a una semana de su partida en que las imágenes y los recuerdos aparecen en cada momento y quiero transmitirlos en el Grupo de RP y con todo el grupo humano del Hospital Elizalde dado que muchos de los jóvenes que hoy están en la especialidad no pudieron tener esta vivencia.

Quiero que él siga vivo después de la muerte y la forma de lograrlo es con el recuerdo permanente y transmitiendo sus enseñanzas a los más jóvenes; me siento más comprometido que nunca con ese cometido.

Eduardo y Osvaldo han sido mis mentores, gigantes irremplazables de la Medicina y de la Vida; siguen presentes en mí y seguramente lo estarán en todos los que estén cerca mío por la transmisión consciente o inconsciente de lo que ellos me dieron.

Gracias por tomarse el tiempo de leer esta nota y seguramente sumarse al homenaje y el recuerdo.

Rubén Cuttica

Marzo 2017

Evaluación del estado inmunológico de pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico

Roffé G¹, Nazr M¹, Etcheverry M², Balbaryski J¹, Gaddi E¹

Resumen

Introducción. El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una patología autoinmune sistémica, cuya prevalencia en niños ha sido estimada en 20/100000 (0,02%). El curso de la enfermedad incluye periodos de inactividad, y brotes de reactivación. Estos períodos pueden ser caracterizados por los niveles de diferentes parámetros humorales y celulares, incluyendo las subpoblaciones linfocitarias. Tanto el número como el compromiso funcional de los linfocitos T y B naïve y memoria, estarían directamente implicados en la patogénesis del LES.

Objetivo. Describir el cuadro inmunológico en 20 niños con LES con distinto nivel de actividad de la enfermedad, y compararlo con un grupo de niños sanos.

Resultados. La mayor incidencia de manifestaciones articulares y cutáneas se asoció con un período de actividad de la enfermedad. Este grupo de niños presentó mayores niveles de inmunoglobulinas y menores de los fragmentos C3 y C4 del complemento. Los pacientes lúpicos presentaron niveles significativamente incrementados de LTCD8+, con disminución de los LTCD4+ y células "natural killer". Dentro de la población de LTCD4 se observó disminución significativa de las células naïve CD45RA+CD62L+, con aumento en las de memoria central CD45RA-CD62L+ y células regulatorias CD25++CD127-. La población con LES activo presentó niveles de LTCD8 naïve CD45RA+CD62L+ mayores que el grupo inactivo y el control. Se observó aumento en los LBCD19+ de memoria IgD-CD27+ y en la población IgD-CD27-.

Conclusión. La evaluación clínica inmunológica en pacientes lúpicos permitiría precisar pautas predictivas sobre el desarrollo del proceso autoinmune.

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico, Lupus pediátrico, poblaciones linfocitarias

Summary

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune pathology with 20/100000 (0.02%), paediatric prevalence. The disease can present phases of wellness that alternate with periods of clinical and immunological activation. Different humoral and cellular parameters, including lymphocytes subsets, are used to characterize the phases of the disease. The number and function of naïve and memory T and B lymphocytes subsets are involved in SLE pathogenesis.

Aim. To describe immunological features in 20 children with SLE in different periods of the disease and to compare with a healthy control group.

Results. Joints and cutaneous manifestations were associated with an active phase of illness. Increased immunoglobulin and decrease of C3 and C4 levels were also recorded in this group of patients. LTCD8+ significantly increased, and LTCD4+ and natural killer diminished percentage levels, were observed in children with SLE. Higher frequency in central memory CD45RA-CD62L+ and regulatory CD25++CD127-LTCD4 subsets, and low percentage of naïve CD45RA+CD62L+ cells, were found in SLE group's patients. Conversely, LTCD8+ naïve CD45RA+CD62L+ cells were found significantly increased in the group with active disease in comparison with inactive and control groups. A similar increase in memory IgD-CD27+ and IgD-CD27- , LBCD19+ cells, was also observed.

Conclusion. Clinical and immunological evaluation of SLE paediatric patients could contribute to development predictive norms about autoimmune process.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, paediatric Lupus, lymphocytes subsets

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, que se presenta tanto en la edad pediátrica como en la adulta^{1, 2}. La prevalencia en niños ha sido estimada en 20/100000 (0,02%)². Afecta todos los órganos del individuo, desde la piel hasta

1 División Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

2 Sección Reumatología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: Georgina Roffé. División Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Montes de oca 40 (1270) CABA. E-mail: georro87@gmail.com

las articulaciones^{2,3} pero la principal causa de morbi-mortalidad en niños es la afección renal, siendo en muchos de ellos la primera manifestación clínica al debut³. Otra complicación grave si bien es más frecuente en adultos, es la encefalitis lúpica.

El curso de la enfermedad incluye periodos de inactividad, sin manifestaciones clínicas aparentes, y brotes de reactivación². Estos periodos de actividad se caracterizan desde el laboratorio por aumento en el título de auto-anticuerpos como los factores antinucleares (FAN) o los anti ADN (a-ADN), y el aumento en la concentración de las inmunoglobulinas séricas (hipergammaglobulinemia), con disminución en los componentes del sistema complemento C3 y C4. El monitoreo de la actividad de la enfermedad se lleva a cabo mediante el uso de un score llamado SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Activity Index)^{2,5} el cual incluye criterios tanto clínicos como de laboratorio, asignándole a cada uno un valor numérico⁵. El valor obtenido de la suma total indica el nivel de actividad de la enfermedad y se lo utiliza en el seguimiento y control de la terapéutica implementada^{4,6}.

En los últimos años, diferentes autores han realizado estudios comparativos los niveles de diferentes subpoblaciones linfocitarias, tanto T (LT) como B (LB), entre pacientes lúpicos y controles sanos^{4,6}. Se ha encontrado una correlación aceptable entre los niveles de subpoblaciones funcionales de LB y el estado de actividad de la enfermedad^{4,7}. Se supone además, que tanto el número como el compromiso funcional de las subpoblaciones naïve (N) y memoria (M) de los LB estarían directamente implicados en la patogénesis del LES^{7,8}, observándose también modificaciones, en las poblaciones de LT regulatorios (Tregs)^{9,10}. Dichos estudios fueron realizados en pacientes adultos, y no se cuenta con suficiente información de lo que sucede en pacientes pediátricos¹¹.

Los objetivos del presente trabajo fueron describir los niveles de diferentes parámetros humorales y celulares en pacientes pediátricos con LES con distintos grados de actividad de la enfermedad, y compararlos con los de una población de niños sanos.

Material y Método

Diseño. Se realizó un trabajo prospectivo observacional, transversal y analítico.

Población. Se estudiaron 20 niños con diagnóstico de LES, según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), seguidos

en el servicio de Reumatología del HGNPE, en tratamiento con diferentes esquemas terapéuticos. Fueron excluidos pacientes lúpicos que presentaran patologías que pudieran alterar la funcionalidad del sistema inmune, como ser Inmunodeficiencias Primarias, infección por HIV, otra enfermedad autoinmune asociada y pacientes lúpicos en tratamiento con el anticuerpo monoclonal Rituximab, dado el efecto selectivo sobre la población de LB. Veinte niños sanos que asistieron al Laboratorio Central del HGNPE para estudios pre-quirúrgicos de cirugías traumatológicas programadas, fueron incluidos como grupo control. A estos niños se les realizaron las mismas determinaciones inmunológicas que a los pacientes con LES.

Los pacientes seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión, fueron incorporados de modo secuencial al estudio durante el periodo Noviembre 2014 - Diciembre 2015.

Métodos. Se obtuvieron muestras de sangre entera anticoagulada con EDTA para las determinaciones celulares. Alícuotas de suero se utilizaron para el dosaje de inmunoglobulinas (Igs), C3, C4 y auto-anticuerpos. Los niveles de Igs G, A y M, los factores C3 y C4, y el factor reumatoideo (FR) fueron determinados por nefelometría (Immagine Beckman Coulter). Las determinaciones de FAN y a-ADN fueron realizadas mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y los antígenos nucleares extraíbles (ENA) mediante ensayo de inmunoenzimático (ELISA). Los valores de corte utilizados para estas pruebas fueron los establecidos por consenso en pediatría: FAN > 1/40, a-ADN > 1/10, ENA > 1/10.

Las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias se estudiaron mediante citometría de flujo (FACScalibur-Becton Dickinson) y anticuerpos monoclonales específicos. Se determinaron los niveles porcentuales de LT totales CD3+, LT "helper" CD4+, LT citotóxicos CD8+, células NK CD3-CD16/56+, LBCD19+, y LT activados CD3+HLA-DR+. En la determinación de subpoblaciones funcionales de LTCD4 y LTCD8 se utilizaron los anticuerpos CD45RA y CD62L. Según la expresión de los mismos se definieron las subpoblaciones N (CD45RA+ CD62L-), memoria central (MC) (CD45RA-CD62L+), memoria efectora (ME) (CD45RA-CD62L-) y terminalmente diferenciados (TD) (CD45RA+CD62L-). Se definieron los Tregs mediante la marcación CD4+CD25++CD127-. Por último, las subpoblaciones de LBCD19+ fueron tipificadas mediante la expresión de IgD y CD27 en N (IgD+CD27-), memoria no "switch" (MNS) (IgD+CD27+), memoria "switch" (MS) (IgD-CD27+), y dobles ne-

gativos (DN) (IgD-CD27-). Todas las muestras fueron procesadas dentro de las 24 horas siguientes a su obtención.

Se consideró un valor de SLEDAI mayor o igual a 5 como indicador de enfermedad activa. Este valor, de consenso en la bibliografía^{4,8}, es además el utilizado en el servicio de Reumatología del HGNPE.

Consideraciones éticas. Tanto pacientes como controles que accedieron a participar del estudio fueron debidamente informados de los alcances del mismo, y se solicitó y obtuvo el consentimiento y/o asentimiento correspondiente. El trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del HGNPE (N° de Registro 493/14).

Método estadístico. Los resultados fueron recolectados en una base de datos y analizados mediante pruebas estadísticas adecuadas. Para las variables continuas se utilizó el test de ANOVA para comparar la varianza entre grupos, y luego un test de comparaciones múltiples (Student-Newman-Keuls), con un nivel de significancia $p < 0.05$.

Resultados

Características clínicas de la población estudiada

Durante el período de 12 meses que abarcó el estudio, se evaluaron 20 pacientes con diagnóstico de LES, 15 mujeres y 5 varones, con edades comprendidas entre 11 y 18 años. Todos los pacientes estaban tratados con esquemas

terapéuticos adaptados a las manifestaciones clínicas y a la evolución del proceso autoinmune. En función de los diferentes compromisos clínicos y la positividad de los datos de laboratorio que conforman el SLEDAI, y con el valor de corte utilizado, la población se dividió en dos grupos. El grupo con enfermedad activa (SLEDAI ≥ 5) comprendió 7 niños, mientras que los restantes 13 presentaban enfermedad inactiva (SLEDAI < 5).

El control estuvo compuesto por veinte niños sanos (12 mujeres y 8 varones) con edades comprendidas entre 10 y 18 años. Las características de sexo y edad previamente mencionadas permitieron que ambos grupos, controles y pacientes lúpicos, fueran comparables entre sí. Si bien la manifestación renal fue el hallazgo de presentación más frecuente de la enfermedad lúpica, en la población estudiada no se observaron diferencias en su incidencia según el grado de actividad del proceso autoinmune. La presencia de un mayor compromiso cutáneo y articular se asoció con períodos de actividad de la enfermedad, mientras que manifestaciones hematológicas como anemia y leucopenia, si bien con una baja incidencia, se repartieron de modo similar en ambos grupos de pacientes lúpicos.

Los 7 pacientes con LES activo recibían tratamientos con corticoides, mientras que la totalidad de pacientes en estado inactivo tenían hidroxi-cloroquina como principal agente terapéutico. (Tabla 1).

TABLA N°1

Características clínicas de los pacientes lúpicos evaluados, según estado de la enfermedad.

Grupo	N	Edad (media ± SD)	SLEDAI (mediana)	Compromiso					Medicación		
				Renal	Cutáneo	Articular	Hematológico		Corticoides	OH-Cloroquina	Otros Inmunosupresores
							Anemia	Leucopenia			
LES activo	7	13,9 ±2,0	6	3 (43%)	3 (43%)	2 (28%)	1 (14%)	2 (28%)	7	4	5
LES inactivo	13	14 ±1,1	0	5 (38%)	2 (15%)	1 (8%)	2 (15%)	3 (23%)	9	13	11

Inmunidad humoral y poblaciones linfocitarias

Los pacientes con LES presentaron niveles significativamente elevados de IgM e IgA con respecto al grupo control (119 mg/dL vs. 50 mg/dL y 223 mg/dL vs. 148 mg/dL, respectivamente), y menores niveles de C3 y C4 (82 mg/dL vs. 100 mg/dL y 13 mg/dL vs. 25 mg/dL, respectivamente). Al comparar los parámetros humorales según el grado de actividad de la enfermedad se comprobó que el grupo con enfermedad activa presentó niveles mayores de Igs y menores de C3 y C4 que los grupos inactivo y control. (Tabla 2). El 90% de los pacientes con LES presentaron resultados positivos para FAN. La mediana del título de positividad en los pacientes inactivos fue de 160, mientras que en los activos de 640, sin diferencia significativa entre ambos. El grupo de pacientes con enfermedad activa, presentó además niveles porcentuales de positividad de anti - ADN y de ENA, superiores al de los pacientes con enfermedad inactiva (Tabla 2).

La totalidad de pacientes lúpicos, independientemente de su grado de actividad de la enfermedad, presentaron porcentajes significativamente menores de LTCD4+ (35,6% vs. 45,5%), mayores de LTCD8+ (34,7% vs. 25,3%), y disminución de células NK (5,9% vs. 10,1%), con respecto al grupo de niños sanos. No se obtuvieron diferencias significativas en los porcentajes de LB y LT activados HLADR+.

El grupo de pacientes con enfermedad inactiva presentó niveles porcentuales incrementados significativamente de LT totales CD3+ y LT citotóxicos CD8+, y una disminución significativa de LT "helper" CD4+, que los niños del grupo control. Los pacientes con enfermedad activa presentaron un incremento significativo de los LT

activados CD3+HLA-DR+, con respecto al grupo control. Valores porcentuales de LB CD19+ incrementados significativamente respecto al grupo control y al de pacientes con enfermedad inactiva, fueron observados en los niños con enfermedad activa. (Figura 1)

Subpoblaciones de LTCD4+

Los pacientes lúpicos en su totalidad, presentaron un porcentaje significativamente menor de LTCD4+ N (CD45RA+CD62L+) (42,6% vs. 54,2%), con un aumento significativo en los de MC (CD45RA-CD62L+) (47,6% vs. 29,3%) y Tregs (CD4+CD25++CD127-) (12,5% vs. 5,2%), con respecto al grupo de niños sanos. Los pacientes del grupo inactivo presentaron niveles menores de LTCD4+ N, que los niños con enfermedad activa y el control. Ambos grupos de pacientes con LES presentaron mayor porcentaje de células de MC y Tregs que el grupo control (Figura 2).

Subpoblaciones de LTCD8+

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con LES y el grupo control en los niveles porcentuales de las subpoblaciones de LTCD8+. Sin embargo los pacientes con LES en actividad presentaron un porcentaje significativamente mayor de CD8 N (CD45RA+CD62L+) que los grupos inactivo y control (66,5% vs. 53,23% vs. 56,8%, respectivamente).

Subpoblaciones de LB CD19+

El estudio de las subpoblaciones de LB permite relacionar la proporción de LB N con los LB M, responsables de la producción de los anticuerpos asociados al LES. El grupo de 20 pacientes lúpicos presentó un aumento significativo en

TABLA N°2

Niveles de los parámetros humorales C3, C4, IgG, IgA, IgM, FAN, a-ADN y ENA, en pacientes lúpicos según el grado de activación de la enfermedad y en el grupo control.

Grupo	N	IgG (mg/dL)	IgA(mg/dL)	IgM(mg/dL)	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)	FAN+ (mediana título)	a-DNA+	ENA+
LES activo	7	1548,6*°	302,2*°	159,1*°	60,9*°	8,4*°	86% (640)	28%	57%
LES inactivo	13	1107,6*°	186,5*°	97,5*°	95,4*°	15,1*°	92% (160)	7%	46%
Co	20	1124	148*	50*	100*	25,5*	NC	NC	NC

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) entre grupo activo y Co, ° entre activo e inactivo, § entre inactivo y Co. NC: no corresponde.

FIGURA N°1

Distribución porcentual de las poblaciones linfocitarias T totales CD3, LT "helper" CD3+CD4, LT citotóxicos CD3+CD8, células "Natural Killer" CD3-CD16/56+, LB CD19+, y células T activadas CD3+HLADR+, en los grupos Activo, Inactivo y Control (* $p<0,05$).

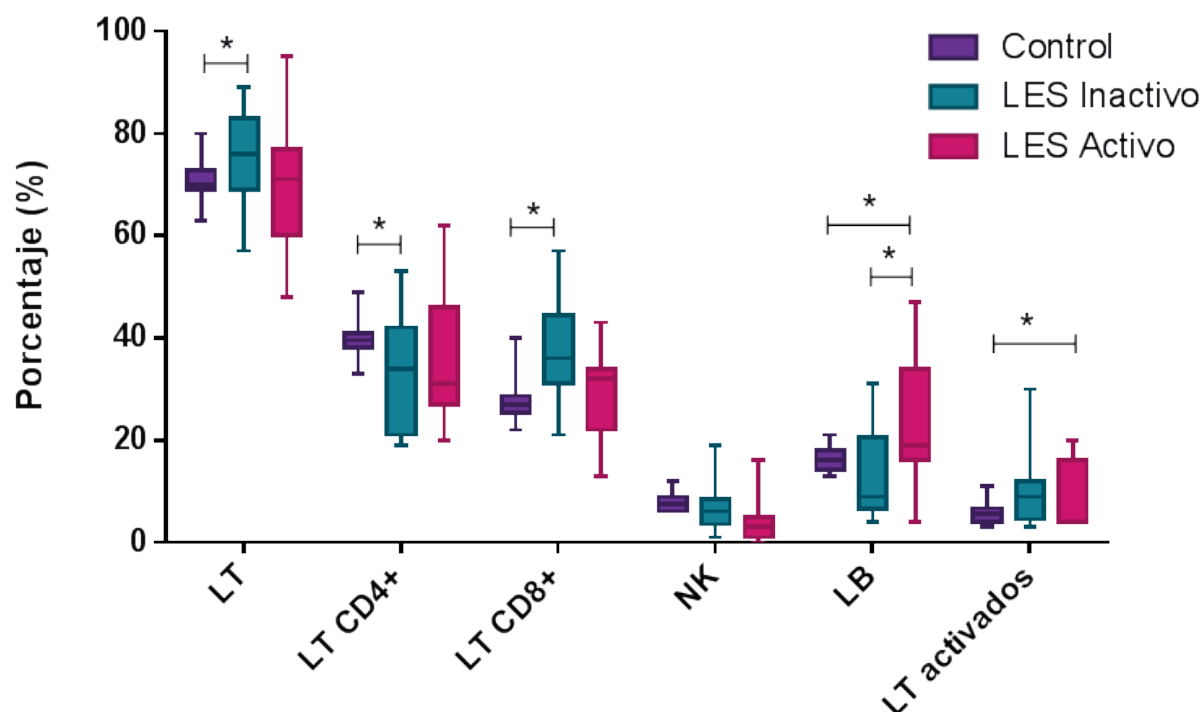


FIGURA N°2

La frecuencia de las diferentes subpoblaciones de LTCD4+ fue determinada mediante los anticuerpos monoclonales CD45RA y CD62L. En función de la expresión de los mismos se clasificaron en cuatro poblaciones. LTCD4+ naive CD45RA+CD62L+, LTCD4+ de memoria central (MC) CD45RA-CD62L+, LTCD4+ de memoria efectora (ME) CD45RA-CD62L-, y células terminalmente diferenciadas (TD) CD45RA+CD62L-. Las células TCD4+ regulatorias (Tregs) fueron tipificadas mediante los anticuerpos monoclonales CD25 y CD127. Los diagramas de cajas representan los percentilos 25 y 75 y la mediana de la distribución porcentual de subpoblaciones de LTCD4+ en los grupos Activo, Inactivo y Control (* $p<0,05$).

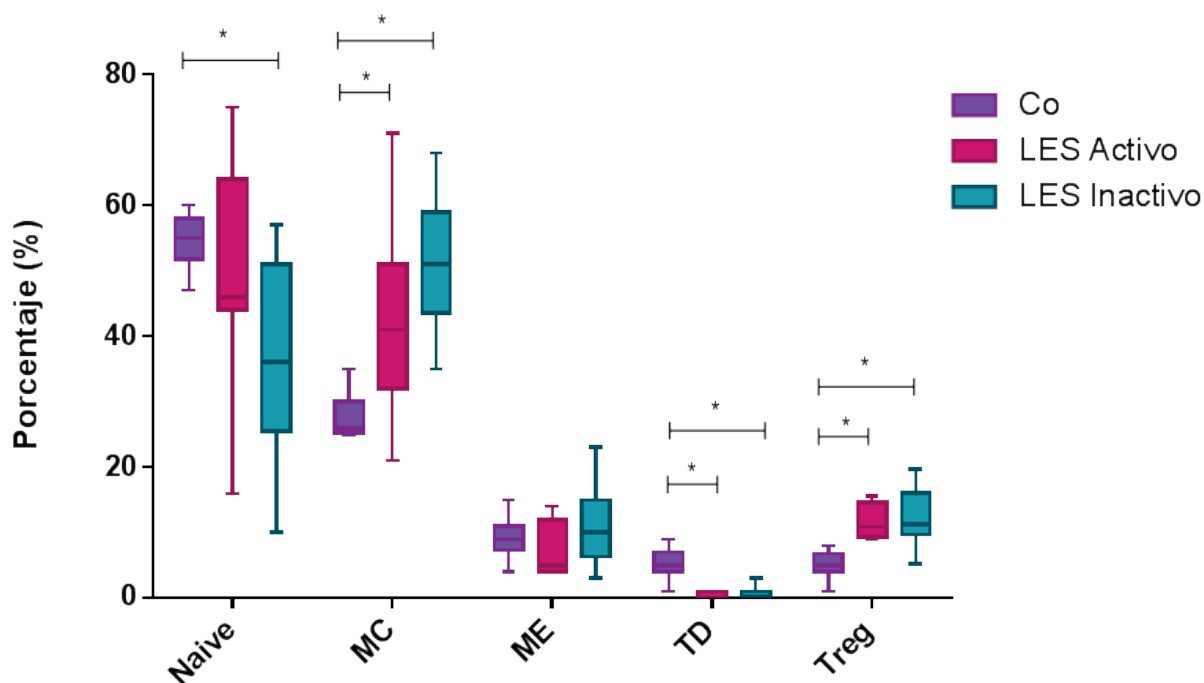
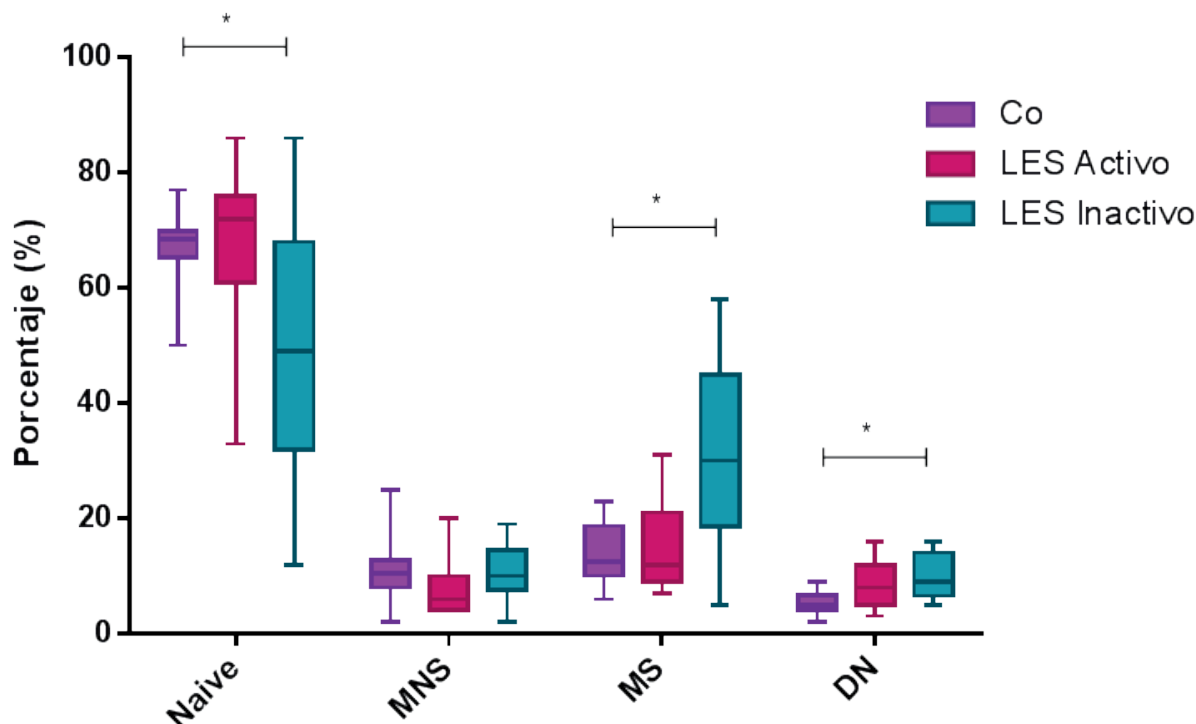


FIGURA N°3

La frecuencia de diferentes subpoblaciones de LBCD19+ fue determinada mediante anticuerpos monoclonales IgD y CD27. En función de la expresión de los mismos se identifican cuatro subpoblaciones. LBCD19+ naive IgD+CD27-, LBCD19+ memoria "no-swicht" (MNS) IgD+CD27+, LBCD19+ memoria "swicht" (MS) IgD-CD27+ y población CD19+ doble negativa (DN) IgD-CD27-. Los diagramas de cajas representan los percentilos 25 y 75 y la mediana de la distribución porcentual de subpoblaciones de LBCD19+ en los grupos Activo, Inactivo y Control (*p<0,05).



los LB de MS (IgD-CD27+) y una disminución en los LB N (IgD+CD27-) con respecto al grupo control (25,4% vs. 14,3% y 55,4% vs. 68,1%, respectivamente). Por otro lado, este mismo patrón de distribución se observó en pacientes con enfermedad inactiva con respecto al grupo control y con enfermedad activa, presentando además una amplia dispersión de valores alrededor del valor de la mediana. Los LB DN, IgD-CD27-, se encontraron aumentados significativamente en ambos grupos de pacientes con LES, respecto al grupo control (Figura 3). No se obtuvo una adecuada correlación al comparar el índice SLEDAI con los niveles porcentuales de LB MS y DN.

Discusión

En este estudio se analizó el comportamiento de los niveles porcentuales de las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias en pacientes pediátricos con LES, junto con parámetros inmunológicos humorales. A su vez se compararon

estos mismos datos con los obtenidos en niños sanos. Los pacientes con LES fueron divididos al momento de realizar los estudios inmunológicos en dos grupos, según presentaran enfermedad activa o no, en base al índice SLEDAI, tratando de establecer diferencias entre ambos y frente al grupo control.

En los pacientes lúpicos y de un modo independiente del estado de actividad de la enfermedad, se encontró una nivelación entre los valores porcentuales de LTCD4+ y LTCD8+. La disminución relativa de los "helper" en función del aumento de los citotóxicos es una presencia constante en esta patología. Dicho hallazgo, observado también en pacientes adultos¹², forma parte del complejo cuadro de activación inmune intrínseca acompañante del proceso autoinmune. Sin embargo este hallazgo se contrapone con la normalidad porcentual de los LB, células principalmente dedicadas a la producción de los auto-anticuerpos, y de la expresión de marcadores de activación como el antígeno HLA-DR sobre los LT. Probablemente las variaciones

en la respuesta del sistema inmune de cada paciente, el diferente tiempo de evolución de la enfermedad, y los diversos esquemas inmunosupresores aplicados, podrían estar condicionando la falta de uniformidad en la respuesta celular.

Con respecto a la distribución de las subpoblaciones linfocitarias de LTCD4+ en los pacientes lúpicos, y en modo similar a lo propuesto por otros autores^{10,12}, los mismos presentaron un aumento relativo en las células de MC CD45RA-CD62L+, en detrimento del número de células N CD45RA+CD62L+. Esta alteración en la distribución se relacionaría con la menor necesidad del sistema inmune de la provisión de nuevas células y el reacomodamiento hacia una respuesta humoral más potente y dirigida por el incremento de células de memoria. Estas células desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento antigénico propio y en la activación tanto de LB como de células citotóxicas.

Las células T regulatorias son fundamentales en el mecanismo de regulación de la respuesta inmune⁹. Sin embargo, diversos trabajos muestran resultados opuestos en cuanto a su capacidad regulatoria en distintas patologías^{9,10}. En la población de pacientes lúpicos estudiada se obtuvo un aumento significativo en los niveles porcentuales de Tregs, independiente del grado de actividad de la enfermedad. El mayor número de niños con enfermedad lúpica en estado inactivo observado en nuestro estudio, por un lado se relacionaría con el incremento porcentual de Tregs y por otro, al tratamiento inmunosupresor implementado. De todos modos, y según distintos autores⁹, sería necesario conocer también el valor absoluto de las células regulatorias como así mismo su capacidad funcional. Estas premisas no pudieron ser establecidas en nuestro estudio.

Los niveles porcentuales de LTCD8+ citotóxicos no presentaron en líneas generales diferencias significativas con respecto a los controles sanos. Sin embargo, el aumento de las células N CD45RA+CD62L+ en el grupo de pacientes con enfermedad activa, probablemente se relacione con la necesidad por parte del sistema inmune de contar con linfocitos nuevos, inmaduros, capaces de interactuar con la mayor carga antigénica y con la presencia de neo-antígenos, características propias de esa etapa del proceso autoinmune.

La distribución de las subpoblaciones de LB CD19+ mostró una disminución significativa en pacientes lúpicos de las células N IgD+CD27-, con aumento en los LB de MS IgD-CD27+, cé-

lulas encargadas de la actividad secretoria de auto-anticuerpos patogénicos. Esta distribución concuerda con lo reportado en bibliografía tanto en adultos^{4,8} como en población pediátrica¹³. También se comprobó un aumento en los LB DN IgD-CD27-, hallazgo también descrito en otras patologías autoinmunes e incluso durante la infección por HIV⁸. Si bien no se conoce adecuadamente la función de esta subpoblación, se sabe que es fuente de producción de auto-anticuerpos de baja especificidad, sobre todo en casos en donde la vía normal de maduración celular está alterada o bloqueada por diferentes razones.

Con respecto a los parámetros humorales se observó que los pacientes lúpicos presentaron valores aumentados en las inmunoglobulinas, con un aumento significativo en IgM e IgA en relación al grupo control. Estos resultados, asociados a la positividad de los FAN y a-ADN, fueron más evidentes en el grupo con enfermedad activa. Contrariamente a lo esperado este grupo no presentó un aumento simultáneo en los LB de MS responsables de la producción de autoanticuerpos, aumento sí observado en el grupo inactivo. Este comportamiento discordante probablemente esté condicionado por el efecto selectivo sobre las subpoblaciones funcionales de linfocitos B, del tipo de tratamiento inmunosupresor implementado y la duración del mismo. Así mismo, la falta de homogeneidad observada en la distribución de los niveles de dichas poblaciones linfocitarias, también podría estar relacionadas con las premisas terapéuticas previamente mencionadas^{8,11}. Con respecto a los niveles observados de los fragmentos C3 y C4, ambos presentaron una disminución significativa en los pacientes con LES en relación a la población normal. Este comportamiento refleja el consumo de tales fragmentos como consecuencia de la activación del sistema complemento por la formación y depósito de inmunocomplejos². La mayor incidencia de manifestaciones clínicas en los períodos de actividad de la enfermedad, está relacionada con la activación policlonal del sistema inmune, evidenciada por la hipergammaglobulinemia, y a la acción patogénica del complemento^{2,3}.

Para finalizar, consideramos que si bien el comportamiento de varios de los parámetros ensayados muestra diferencia con datos aportados por la bibliografía, los resultados de este estudio son importantes puesto que no se cuenta con información suficiente de lo que ocurre en el curso de la enfermedad lúpica en pediatría. Consideramos que sería de interés incrementar

el número de pacientes y realizar el seguimiento de los mismos, a fin de obtener de los datos humorales y celulares pautas predictivas sobre la evolución del cuadro autoinmune. Por otro lado, el análisis simultáneo clínico-inmunológico al debut de la enfermedad, permitiría evaluar la distribución de las diferentes poblaciones linfocitarias sin la interferencia de medicación inmunomoduladora, y conocer como tales poblaciones sufren cambios cuantitativos y funcionales como consecuencia del tratamiento aplicado.

Conclusión

Las complejas causas genéticas, inmunitarias, ambientales, conducentes a la aparición y progresión de la enfermedad lúpica, representan un desafío para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Los pacientes lúpicos en su totalidad, presentaron un porcentaje significativamente menor de LTCD4+ naïve, con un aumento

en los de memoria central y regulatorios, con respecto al grupo de niños sanos. Pacientes con LES en actividad mostraron un porcentaje significativamente mayor de LTCD8+ naïve que los grupos inactivo y control. Se observó un aumento significativo en los LB de memoria "switch" con disminución en los LB naïve en la totalidad de pacientes lúpicos, con respecto a los controles. Los pacientes con enfermedad activa presentaron niveles más elevados de Igs y menores de C3 y C4 que los grupos inactivo y control. Además, presentaron niveles porcentuales de positividad de anti-ADN y de ENA superiores al de los pacientes con enfermedad inactiva.

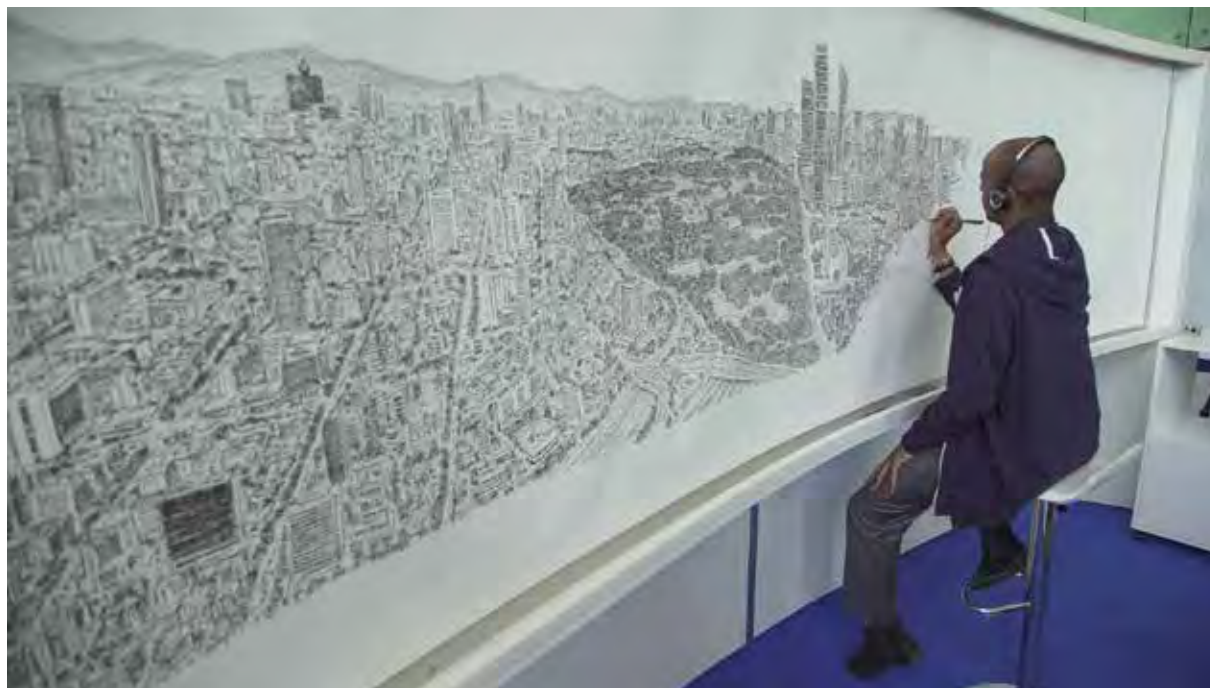
El ensayo de marcadores clínicos e inmunológicos reproducibles y confiables, asociados en especial a los mecanismos inmunológicos de base, permitiría contribuir tanto al diagnóstico de la patología como al eficaz monitoreo de los períodos de actividad y remisión de la enfermedad.

Bibliografía

- 1- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 2- Silverman E, Eddy A. Cassidy and Petty's Textbook of Pediatric Rheumatology. Chapter 21: Systemic Lupus Erythematosus. 6th Edition, 2011.
- 3- Rina M, Brunner H. Pediatric Lupus – Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, Damage Accrual Compared to Adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010 February; 36(1): 53–80
- 4- Jacobi M, Odendahl M., Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27^{high} plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2003; 48: 1332- 42
- 5- Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52:20-28.
- 6- Dolff S, Wilde B, Patschan S, Durig J, et al. Peripheral Circulating Activated B-cell Populations are Associated with Nephritis and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scan J Immunol* 2007; 66: 584-90.
- 7- Jacobi A, Reiter K, Mackay M, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58: 1762-73.
- 8- Rodríguez-Bayona B, Ramos-Amaya A, Pérez-Vene J, et al. Decreased frequency and activated phenotype of blood CD27 IgD IgM B lymphocytes is a permanent abnormality in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12:108.
- 9- Pan X, Yuan X, Zheng Y, Wang W, Shan J, et al. Increased CD45RA⁺FoxP3^{low} Regulatory T Cells with Impaired Suppressive Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* 2012; 7: e34662.
- 10- Konstantia M, Ehrenstein M. Regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *FEBS Letters* 2011; 585: 3603–10.
- 11- Dörner T, Lipsky P. Correlation of circulating CD27^{high} plasma cells and disease activity in systemic lupus erythematosus. www.lupus-journal.com, *Lupus* 2004; 13: 283-89.
- 12- Maldonado A, Mueller Y, Thomas P, Bojczuk P, O'Connors C, Katsikis P. Decreased effector memory CD45RA⁺CD62L⁻ CD8⁺ T cells and increased central memory CD45RA⁻CD62L⁺ CD8⁺ T cells in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:91-96.
- 13- Odendahl M, Keitzer R, Wahn U, et al. Perturbations of peripheral B lymphocyte homeostasis in children with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:851-58.
- 14- Dörner T, Jacobi A, Lee J, et al. Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2011; 363:187-97.
- 15- Szymanska Mroczek E, Ippolito G, Rogosch T, et al. Differences in the composition of the human antibody repertoire by B cell subsets in the blood. www.frontiersin.org. 2014; 5, 96.

Autismo y fundamentalismo cognitivo: el Síndrome Savant.

Martino G



A propósito de la reciente difusión periodística del prodigioso caso de la ‘cámara humana’, la notable habilidad de Stephen Wiltshire, quien viajó por el mundo por su increíble talento.

En sus magistrales murales plasma los detalles más insignificantes de los paisajes urbanos después de haberlos visto en un breve recorrido en helicóptero. La vida del artista que rompió con todos los moldes de lo posible.

“Después de recorrer ciudades con su mirada, desde un edificio alto o un helicóptero, se sienta en una butaca alta. Se pone sus auriculares y escucha soul y funk, un poco de pop, algo de disco de los ‘70.

Toma su marcador negro Staedler de punta fina y empieza dibujar sobre el extenso lienzo de cinco metros de ancho por uno y medio de alto.

El proceso creativo es siempre el mismo. Y comienza a recordar. “

Introducción

El síndrome de Asperger es uno de los cuadros que componen el gran abanico de los trastornos generalizados del desarrollo o también conocido como espectro autista.

A este cuadro dentro del espectro autista se lo reconoce como de alto rendimiento o de alto funcionamiento; esta descripción se debe a la evolución que tiene, y se relaciona con el acceso al habla y el lenguaje. Este acceso al lenguaje

mejora las expectativas en relación a la interacción social y desarrollo futuro de los pacientes^{1,2}

El síndrome se caracteriza por afectar la interacción social recíproca, la comunicación verbal y no verbal, la dificultad para aceptar los cambios, la inflexibilidad del pensamiento y poseer campos de interés reducidos. En general, las personas que tienen este síndrome son extremadamente buenas en habilidades de memoria (hechos, formas, fechas, épocas, etc.) y muchos sobresalen en matemática, ciencia y arte. Hay un espectro en la gravedad de los síntomas dentro del síndrome; el niño muy afectado levemente, a menudo no es diagnosticado y puede apenas parecer raro o excéntrico³.

Dirección Postal: Dr. Gabriel Martino. Unidad de Neurología Hospital Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: gabh.martino@gmail.com

El trastorno de Asperger fue introducido por primera vez en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* en la cuarta edición en 1994 (DSM-IV), englobándolo dentro del trastorno del espectro autista⁴.

A pesar de que el síndrome de Asperger es muy común dentro del espectro, sigue siendo una condición rara y pocas personas, incluidos los profesionales, la conocen y mucho menos tienen experiencia al respecto. Parece afectar más a los varones que a las mujeres. En términos generales, los afectados encuentran dificultades para hacer amigos, ya que no entienden las claves sutiles necesarias para ello. A menudo utilizan un lenguaje ligeramente extraño e interpretan literalmente lo que leen u oyen. Son más felices en ambientes conocidos y con rutinas; cuando encuentran una dificultad en decidir qué hacer, retoman sus actividades preferidas. Les resulta difícil de sobrellevar el fracaso, la imperfección y la crítica. El mal comportamiento proviene a menudo de la inhabilidad para comunicar sus frustraciones y ansiedades. Necesitan amor, dulzura, cuidado, paciencia y comprensión. Dentro de este marco realizan grandes progresos⁵.

Características dominantes del Síndrome de Asperger

Interacción social

Los niños con síndrome de Asperger tienen habilidades sociales pobres (síntoma nuclear del trastorno). No pueden 'leer' las señales sociales y, por lo tanto, no dan respuestas sociales y emocionales adecuadas. Puede faltarles el deseo de compartir información y las experiencias con los otros. Estos problemas son menos notables con los padres y los adultos, pero conducen a una ausencia de habilidad para hacer amigos de su edad. Ello puede conducir a la frustración y, consiguientemente, a los problemas de comportamiento³.

Comunicación

Las comunicaciones verbales y no verbales plantean problemas. A menudo, el lenguaje hablado no se entiende completamente, así que debe mantenerse sencillo, a un nivel que estos niños pueden entender. Se debe prestar atención a la expresión, la cual se realizará con precisión; las metáforas, expresiones no literales y analogías tienen que ser explicadas, ya que los niños con el síndrome de Asperger tienden a hacer interpretaciones literales y concretas. En algunos casos, la adquisición del lenguaje

(aprender a hablar) puede estar retrasada. Los niños afectados emplean con mucha frecuencia frases que han memorizado, aunque no suelen utilizarlas en el contexto adecuado.

A veces, el lenguaje hablado puede ser extraño en cuanto al acento y el volumen, ser excesivamente formal o hablar en un tono monótono. Si el niño con síndrome de Asperger muestra un buen nivel del lenguaje hablado, no debe asumirse que su comprensión se encuentre al mismo nivel.

El lenguaje del cuerpo y las expresiones faciales de un niño con este síndrome pueden parecer extraños —mirada fija y rígida más que contacto visual—. Algunos niños tienen capacidades notables en lectura, aunque es común no comprender lo leído^{3,6}.

Preocupaciones e intereses limitados

Una de las marcas distintivas del síndrome de Asperger es la preocupación u obsesión del niño con ciertos asuntos, a menudo en los temas del transporte, ordenadores, dinosaurios, mapas, artes, etc. Estas preocupaciones, normalmente en áreas intelectuales, se modifican en forma con el tiempo, pero no en intensidad y conducen, quizá, a la exclusión de otras actividades³.

Rutinas, inflexibilidad

Los niños imponen a menudo rutinas rígidas a sí mismos y a quienes les rodean, desde cómo desean que se hagan las cosas hasta lo qué comerán, etc. Ello puede frustrar a todos los implicados. Irán cambiando estas rutinas con el tiempo, ya que a medida que maduren, se hará más sencillo razonar con ellos. Esta inflexibilidad se pone de manifiesto también de otras maneras, que dan lugar a dificultades con el pensamiento imaginativo y creativo. Les suelen gustar las mismas cosas, hechas de la misma manera, repetidamente, una y otra vez^{3,7}.

El Síndrome Savant

Hans Asperger, pediatra y psiquiatra, publicó la primera definición del síndrome de Asperger en 1944. Identificó un patrón de comportamiento y habilidades percibido predominantemente en niños varones como 'psicopatía autística', un trastorno de la personalidad. El patrón incluía una 'ausencia de empatía, reducida habilidad para las relaciones sociales, conversaciones solitarias, un profundo arraigo a un interés especial y movimientos torpes'.

La primera persona en utilizar el término síndrome de Asperger en un periódico fue la investigadora británica Lorna Wing. Su artículo, titulado *El síndrome de Asperger: un relato clínico*, se publicó en 1981 y desafió el modelo de autismo previamente aceptado presentado por Leo Kanner en 1943.

Asperger llamó a alguno de sus pacientes ‘pequeños profesores’, debido a sus extensos conocimientos en su tema de interés particular. En honor a este centenario hoy trataremos el lado positivo del trastorno. Hablaremos de ‘los pequeños profesores’. También se los conoce como ‘*Síndrome Savant*’ o idiotas sabios.

La primera descripción fue realizada por Benjamín Rush, psiquiatra americano, en 1798, al narrar las habilidades de uno de sus pacientes⁸, Thomas Fuller, que era capaz de calcular la edad de una persona en segundos. Casi cien años después, J. Langdon Down, el descubridor del síndrome fenotipo de la trisomía 21, acuñó el término *idiot savant*⁹; pero formalmente se aceptó poco por las diferencias obtenidas por estos pacientes en el cociente de inteligencia (CI), ya que los idiotas se considera que tienen un CI inferior a 25, mientras que se han descrito pacientes con síndrome de savant y CI entre 50, 70 y 120. Desde que Down describió el síndrome en 10 pacientes hasta la actualidad, se han descrito más de cien casos en la bibliografía¹⁰.

En la última década se recogen más de 30 artículos que describen las habilidades de estos pacientes, como gran capacidad para el cálculo, habilidades artísticas en el dibujo, la escultura, la música y la poesía, memorias selectivas prodigiosas o hipermnésicas y extraordinarias habilidades en el dibujo tridimensional, entre otras^{11,12}. En estos trabajos se constata que los pacientes presentan un déficit importante en las habilidades propias del hemisferio izquierdo (HI), de aspecto lógico y simbólicas, así como de especialidades lingüísticas, y muestran aumentadas las habilidades propias del hemisferio derecho (IID), como las artísticas no simbólicas, habilidades visuales y motoras, habilidades para las artes plásticas y la música; asimismo, llama la atención la capacidad para el cálculo y las matemáticas en general y otras habilidades de aspecto mecánico y de destreza espacial^{13,14}.

Clínica

Los pacientes con síndrome de *savant* presentan un trastorno del espectro autista caracterizado por un retraso mental de diversa consideración o daño cerebral en el HI. La peculiaridad de este síndrome es que los pacientes poseen

un repertorio limitado de habilidades, que generalmente corresponden al HD; éstas son diferentes de las que son propias del HI. las cuales se encuentran alteradas. Por esta razón, el paciente con síndrome de Savant también recibe la denominación de ‘idiotia sabio’, debido a que se encuentra francamente discapacitado para el HI y es sabio para el IID; esta situación muestra características parecidas a las de la demencia frontotemporal en los pacientes preseniles, aunque no es así respecto a la memoria¹⁴.

Habilidades

Las habilidades *savant* más reconocidas son las musicales, las artes plásticas, el cálculo y las matemáticas^{15,16}.

Los *savant* con habilidades musicales son músicos de oído, son capaces de entonar canciones perfectamente e interpretar piezas con asombrosa facilidad. Pueden dominar varios instrumentos y crear composiciones propias sin haber estudiado nunca música. Los *savant* artistas se expresan muy bien con el dibujo, la pintura y la escultura. Son capaces de plasmar obras con gran detallismo. Las habilidades más espectaculares y frecuentes de los *savant* son sus estrategias matemáticas en el cálculo de los calendarios, así como su gran memoria para recordar números de teléfono, distritos postales y matrículas de automóviles.

Algunos autores describen tres tipos de síndrome de savant:

- Savant *prodigiosos*. Son autistas muy fuera de lo común por su habilidad. Sobresalen en todos los niveles de CI.
- Savant *con talento*. Son autistas con habilidades espectaculares, pero con gran discapacidad.
- Savant de *minucias*. Poseen limitadas habilidades *savant*. Tiene buena memoria visual y auditiva. Presentan bastantes restricciones sociales, que empatizan con sus minucias a través de conversaciones de fútbol, resultados deportivos, etc., en los que son especialistas.

Hipermnnesia

Es una característica muy frecuente dentro de todo el espectro autista y se define como ‘grado exagerado de retención y recuerdo de la memoria’.

Normalmente son niños con autismo o deficiencia mental *idiots savants* que presentan una habilidad extraordinaria en memorizar listas de datos (p. ej., listados de teléfonos o calendarios de años completos, etc.)¹⁷⁻²⁰.

Calendario a perpetuidad

El manejo del calendario a perpetuidad es una habilidad descrita con frecuencia dentro del síndrome de *savant*, que se caracteriza por el recuerdo o el cálculo con gran velocidad, de días, fechas y años, como si lo estuviera viendo en un almanaque (ji ej., cuando el examinador pregunta qué día fue el 15 de febrero de 1979, el paciente responderá con facilidad 'jueves'; si, p. ej., se le pregunta qué fecha será el tercer viernes de noviembre en el 2033, el paciente contestará '18'). Esta habilidad sigue siendo un misterio; algunos teorizaron sobre la posibilidad de que debido a su gran memoria recordasen calendarios previamente observados, pero esto no concuerda con la habilidad de dar fechas de un tiempo futuro, ya que es raro que existan calendarios, por ejemplo, del año 203321-23. Aunque se conocen algoritmos matemáticos para hacer este tipo de cálculos, los niños *savant* no pueden explicar cómo lo hacen²⁴⁻²⁶.

Hipercalculia

Las habilidades matemáticas es otro fuerte dentro de los *savant*; se reconocen múltiples publicaciones haciendo referencia a esta característica. Estas habilidades van desde la resolución de problemas matemáticos complejos, análisis de secuencias numéricas o códigos, comprensión de algoritmos matemáticos, recuento de objetos a gran velocidad y facilidad, hasta simplemente recordar números. Se han informado también casos de niños de muy corta edad con esta habilidad^{27,28}.

Artes

Las habilidades artísticas son quizás unas de las más destacadas y sorprendentes, por la alta calidad y la belleza de sus producciones. Los campos más destacados son el dibujo, la pintura, la escultura y la música, aunque también hay descripciones sobre algún caso de un *savant poeta*²⁹. Esto es raro de ver, dada la dificultad para el manejo de la metáfora y lo complejo que les resulta expresar sentimientos. Grandes artistas son y han sido autistas; por ejemplo: Alonzo Clemons (EE. UU.), escultor; Tony de Blois (EE. UU.), músico ciego y autista; Gottfried Mmd, suizo, artista del siglo xviii; Hikari Oe, japonés, compositor de piano; Derek Paravicini, británico, músico; Matt Savage (EE. UU.) es un niño músico profesional de jazz con una reputación consolidada; Gilles Trehin, es *savant* autista francés y creador de la ciudad ficticia de Urville; Richard Wawro, escocés, con una merecida fama como dibujante; George Widener (EE.

UU.), autista *savant*, artista con habilidades de calcular y manejar el calendario a perpetuidad; Blind Tom Wiggins (EE. UU.), pianista ciego; Stephen Wiltshire, artista inglés.

Todavía constituye un misterio si sus producciones provienen de su unagiiación —bastante cuestionada en este grupo de pacientes— o son un cúmulo de recuerdos bien mezclados³⁰⁻³⁷.

Hiperlexia

La hiperlexia es la habilidad espontánea y la fascinación de leer palabras a edad precoz, antes de los 5 años, sin enseñanza formal previa. Esta definición resulta concreta, pero algo incompleta. En 1967, Silberberg y Silberberg acuñan el término 'hiperlexia' para referirse a las habilidades excepcionales de decodificación lectora observadas en algunos niños con trastornos cognitivos y alteraciones conductuales. Esas habilidades excedían lo esperado con respecto a las habilidades cognitivas y de comprensión de dichos niños³⁸.

Needieman, en 1982, sugiere un conjunto de criterios para definir la hiperlexia³⁹:

- *Presencia de perturbaciones en el desarrollo (retrasos cognitivos o del lenguaje).*
- *Habilidades tempranas de lectura y decodificación de palabras simples (la forma más temprana a los 2 años, pero habitualmente a la edad de 5 años).*
- *Habilidades de decodificación y lectura de palabras simples autogeneradas, en ausencia de enseñanza explícita o regulada.*
- *Conducta de lectura indiscriminada y compulsiva.*
- *Habilidades de lectura y decodificación de palabras simples no esperables por el nivel de inteligencia del niño.*

Otras características importantes que se pueden encontrar son^{40,41}:

- *Aprenden el lenguaje oral de formas peculiares, mostrando ecolalia, memorizando las oraciones sin comprender su significado, o con reversión pronominal, piensan de forma concreta y literal, muestran dificultad con conceptos abstractos.*
- *Raramente inician conversaciones.*
- *Muestran una intensa necesidad de mantener rutinas, tienen dificultad con las transiciones y muestran conductas rituales.*
- *Hipersensibilidad auditiva, olfatoria o táctil, memoria auditiva y visual desarrolladas.*
- *Conductas autoestimulativas, miedos inusuales específicos.*
- *Evolución normal hasta los 18 meses; luego*

hacen una regresión en su desarrollo.

— *Mayor frecuencia en varones.*

— *No presentan signos neurológicos, y cuando eso ocurre tienden a no desarrollar el habla.*

La mayoría de los casos de hiperlexia se han descrito en niños autistas que aprenden a leer mecánicamente de manera precoz y espontánea y sin que medie un proceso de instrucción. La hiperlexia en estos niños contrasta con pobres habilidades sociales y lingüísticas en la comunicación oral y puede observarse no solamente en los niños autistas con habilidades excepcionales en su memoria visual, sino también en aquellos casos asociados con diferentes grados de retardo mental⁴². La mayoría de los niños con hiperlexia tienen una lectura mecánica con pobres capacidades de comprensión del material leído.

Un dato interesante aportado por Sierra y Rosero⁴³ en referencia a un caso descrito lo constituye el hecho de que la lectura no es estrictamente mecánica, sino que conserva un buen grado de comprensión lectora, lo cual es una característica poco común en hiperléxicos; ello sugiere que la hiperlexia no siempre se acompaña de una deficiencia del procesamiento semántico de la lectura. Sin embargo, lo esperado es una lectura mecánica sin comprensión, dado que la hiperlexia, por definición, constituye una habilidad especial que aparece antes de que las estructuras cerebrales necesarias para la comprensión lectora se hayan desarrollado y madurado completamente⁴⁴. Por lo tanto, aún niños con explícito autismo e hiperlexia, a la edad de 8 años pueden haber desarrollado un cierto grado de lectura comprensiva de palabras escritas, incluyendo palabras abstractas⁴⁵.

La hiperlexia generalmente no es un fenómeno de superlector; es más bien el resultado de varios factores, entre los que destacan una conducta obsesiva y un buen desarrollo de habilidades visuoperceptuales en el contexto de un retraso lingüístico. Muchos niños con hiperlexia sienten una gran atracción por la lectura y exhiben un comportamiento compulsivo hacia ésta, lo que sugiere que en el perfil de la hiperlexia podría ser muy importante la existencia de una preocupación compulsiva por la lectura o por las letras^{46,47}.

Richman propone dos subtipos en la hiperlexia⁴⁸:

— *Primer tipo:* hiperlexia con trastorno del lenguaje, mostrando déficit en el lenguaje expresivo, buena memoria; lenguaje con retraso, ecolalia y perseveraciones; problemas

en comprender el lenguaje y síntomas tipo 'autistas'.

- *Segundo tipo:* hiperlexia con trastorno visuoespacial, mostrando trastorno o retraso motor y/o espacial, déficit en el aspecto pragmático del lenguaje al expresar o interpretar aspectos de la experiencia del lenguaje y el ambiente, y síntomas tipo 'Asperger'.

Mecanismos cognitivos del Síndrome Savant

Todavía no existe un consenso que permita elaborar una teoría general de lo que ocurre en el cerebro de estos pacientes; pero, poco a poco, se estrechan y unifican los conocimientos al respecto, a través de paradigmas clínicos del advenimiento de la moderna neuroimagen estructural y funcional y, recientemente, con técnicas magnéticas de neuroimagen (resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, magnetoencefalografía).

La teoría del daño en el HI parece ser responsable de la fisiopatología del proceso, es decir, se detenera el III y el ¡ID compensaría su función.

El primer paradigma accidental neuropatológico lo describió el psicólogo Brink en 1980, que confirmaba la teoría de disfunción del HI. Brink informó del caso de un niño de 9 años de edad, con una herida por un arma que le afectó el lenguaje y le dejó como secuela una hemiparesia derecha. Tras el accidente aparecieron habilidades *savant*¹⁴.

El segundo paradigma se ha comparado con la demencia frontotemporal de pacientes preseniles, al desarrollar o compensar en el transcurso de su demencia, habilidades muy parecidas a las del síndrome de *savant*.

Una hipótesis atractiva ha sido la de Geschwind y Galaburda, quienes propusieron como causa un daño prenatal de HI originado por la testosterona, que actuaría en el feto masculino, retrasaría el crecimiento y alteraría la maduración funcional del cerebro. El HI sería más vulnerable, mientras que el HD compensaría el crecimiento y se haría dominante en los varones. La mayor incidencia en varones ocurre en todas las disfunciones cerebrales del proceso madurativo, como sucede en todo el espectro autista, los trastornos específicos del lenguaje, la dislexia y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)¹⁴.

Mediante un estudio funcional del lenguaje con técnicas funcionales de neuroimagen (resonancia magnética, magnetoencefalografía) se ha demostrado la transmisión del lenguaje a áreas en el FIJ) en un niño que presenta habilidades *savant*^{49,50}.

Conclusión

Por lo expuesto, tendemos a pensar que estos niños o adultos parecen ser premiados por la vida con estos dones; sin embargo, el día a día de estos pacientes y su familia es muy difícil. Los pacientes sufren y no pueden expresarse, se frustran con facilidad, se deprimen, no son entendidos muchas veces, les cuesta generar relaciones sociales; en pocas palabras, viven aislados en un mundo aparte. Nuestra intervención tiene que dirigirse a tratar de integrar a los pacientes y sus familias, de algún modo

también excluidas, a la sociedad. Lo bueno de estas habilidades especiales es quizás que son esa puerta de entrada a nuestro mundo, que les permite expresar y comunicar lo que les pasa o, mejor aún, otorgarle una salida laboral que dé una esperanza de futuro de generar una forma de vida lo más similar posible a la de un sujeto 'normal'. Tenemos que apoyar a los pacientes y sus familias para potenciar y encaminar estas habilidades que tal vez constituyan una de las alternativas terapéuticas de integración social.

Bibliografía

1. Díez-Cuervo A, Muñoz-Yunta JA, Fuentes-Biggi J, Canal-Bedia R, Idotzábal-Aletxa MA, Ferrari-Arroyo MJ, et al. Guía de buena práctica para el diagnóstico de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2005; 41:299-310.
2. Belinchón-Carmona M, Posada-De la Paz M, Artigas-Pallarés J, Canal-Bedia R, Díez-Cuervo A, Ferrari-Arroyo MJ, et al. Guía de buena práctica para la investigación de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2005; 41: 371-7.
3. Etchepareborda MC. Perfiles neurocognitivos del espectro autista. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 175-92.
4. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1995.
5. Muías F, Etchepareborda MC, Hernández S, Abad L, Téllez de Mene- set M, Mattos L. Bases neurobiológicas de los trastornos específicos de la comunicación (espectro autista). *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S149-53.
6. Etchepareborda MC. Funciones ejecutivas y autismo. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S155-62.
7. Mulas F, Hernández-Muela S, Etchepareborda MC, Abad-Mas L. Bases clínicas neuropediátricas y patogénicas del trastorno del espectro autista. En: Muías F, cd. *Autismo infantil*. Barcelona: Viguera; 2005.p. 57.
8. Rush B. Medical inquires and observations, upon the diseases of the mind. Philadelphia: Kimber & Richardson; 1812.
9. Down JL. On some of mental affections of childhood and youth. London: Churchill; 1887.
10. Scheuffgen K, Happe E, Anderson M, Frith U. High 'intelligence' low IQ? Speed of processing and measured IQ in children with autism. *Dev Psychopathol* 2000; 12: 83-90.
11. Mortar J, Ring HA, Robertson MM. An idiot savant calendar calculation with Gules de la Tourette syndrome: implications for our understanding of the savant syndrome. *Psychol Med* 1993; 23: 1019-21.
12. O'Connor N, Hermelin B. Talents and preoccupations in idiot savants. *Psychol Med* 1991; 21: 956-64.
13. Beate H. A memoir of an idiot savant syndrome. Bright splinters of the mind & a personal story of research with autistic savant. London: Jessica Kingsley Publishers; 2001.p. 160.
14. Muñoz-Yunta J, Valdizot-n-Usón J, Valls-Santasusana A, Salvadó-Salvadó B, Palau-Baduell M. Definición y clasificación de los trastornos generalizados del desarrollo, la: Guía médica y neuropsicológica del autismo. Barcelona: Fundació Autisme Mas Caaadevali PP.: 2005. p. 45-73.
15. Pring L. Savant talent. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 500-3.
16. Treifer DA. Extraordinary people. Understanding savant syndrome. Lbscola: iUniverse.com; 2000.
17. Vázquez C. Psicopatología de la memoria, Ja Fuentenebro F, Vázquez C, cdi. *Psicología médica, psicopatología, y psiquiatría*. Madrid: Interamericana; 1990. p. 507-35.
18. Mottron L, Belleville S, Stip E, Morast K. Atypical memory performance in an autistic savant. *Memory* 1998; 6: 593-607.
19. Mottron L, Belleville S, Stip E. Proper name hypermnnesia in an autistic subject. *Brain Lang* 1996; 53: 326-50.
20. O'Connor N, Hermelin B. The memory structure of autistic idiot-savant mnemonists. *Br J Psychol* 1989; 80: 97-111.
21. Mottron L, Lemmens K, Gagnon L, Seron X. Non-algorithmic access to calendar information in a calendar calculator with autism. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 239-47.
22. O'Connor N, Hermelin B. Idiot savant calendar calculators: maths or memory? *Psychol Med* 1984; 14: 801-6. S46 REV NEUROL 2007; 44 (Supl 2): S43-S47 AUTISMO

23. Heavey L, Pring L, Hermelin B. A date to remember: the nature of meso- and macro-savant calendrical calculators. *Psychol Med* 1999; 29: 145-60.
24. Thioux M, Stark DE, Klaiman C, Schultz RT. The day of the week when you were born in 700 BC: calendar computation in an autistic savant. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2006; 32: 1155-68.
25. Iavarone A, Patruno M, Galeone F, Chieffi S, Carlomagno S. Brief report: the pattern of an autistic savant calendar calculator. *J Autism Dev Disord* 2006; [Epub ahead of print]
26. Ho EI, Tsang AK, Ho OS. An investigation of the calendar calculation ability of a Chinese calendar savant. *J Autism Dev Disord* 1991; 21: 315-27.
27. González-Garrido AA, Ruiz-Sandoval JL, Gómez-Velázquez FR, De Ayo JL, Viñeja-Cabrera T. Hypercalculia in savant syndrome: central executive failure? *Arch Med Res* 2002; 33: 586-9.
28. Pring L, Hermelin B. Numbers and letters: exploring an autistic Savant's unpracticed ability. *Neurocase* 2002; 8: 330-7.
29. Dowker A, Hermelin E, Pring L. A savant poet. *Psychol Med* 1996; 26: 913-24.
30. Hsu C, Miller BL, Cummings JL, Guldberg M, Mychack P, Bottuio V, et al. Autistic savants [correction of artistic]. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13: 29-38.
31. Hermelin E, Pring L. The pictorial context dependency of savant artists: a research note. *Percept Mot Skills* 1998; 87: 995-1001.
32. Young RL, Nettelbeck T. The abilities of a musical savant and his family. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 231-48.
33. Hermelin B, Pring L, Heavey L. Visual and motor functions in graphically gifted savants. *Psychol Med* 1994; 24: 673-80.
34. Mottron L, Belleville S. A study of perceptual analysis in a high-level autistic subject with exceptional graphic abilities. *Brain Cogn* 1993; 23: 279-309.
35. Hermelin B, O'Connor N, Lee S, Treffert D. Intelligence and musical improvisation. *Psychol Med* 1989; 19: 447-57.
36. O'Connor N, Hermelin B. Visual memory and motor programmes: their use by idiot-savant artists and controls. *Br J Psychol* 1987; 78: 307-23.
37. O'Connor N, Hermelin B. Visual and graphic abilities of the idiot Savant artist. *Psychol Med* 1987; 17: 79-90.
38. Silberberg N, Silberberg M. Hyperlexia: specific word recognition skill in young children. *Except Child* 1967; 34: 41-2.
39. Needleman RM. A linguistic analysis of hyperlexia. In Johnson C, ed. *Proceedings of the Second International Study of Child Language*. Washington, DC: University Press of America; 1982.
40. Richman L. Peaceful coexistence: autism, Asperger's, hyperlexia. *American Hyperlexis Association*. URL: <http://www.hyperlexia.org>. [15.12.2006].
41. Kupperman P, Bligis S, Barouski K. Hyperlexia. *American Hyperlexis Association*. URL: <http://www.hyperlexia.org>. [15.12.2006].
42. Martes P, Ayuda PR. Autismo e hiperlexia. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S57-60.
43. Sierra O, Rosero M. Lectura con significado en un caso de hiperlexia: factores y mecanismos neurocognitivos implicados en el aprendizaje espontáneo y precoz de la lectura. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2003; 5: 160-88.
44. Lopera-Francisco R. La hipertextia: un fenómeno de lectura mecánica o de comunicación escrita comprensiva. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2006; 1: 122-4.
45. Lopera F, Uribe C. Presentación de caso: hiperlexia y autismo. *IATREIA* 1998; 11: 77-84.
46. Lachal C. Psychopathology of early and compulsive reading. *La Psychiatrie de l'Enfant* 1989; 32: 55-122.
47. Tirosh E, Canby S. Autism with hyperlexia: a distinct syndrome? *Am J Ment Retard* 1993; 98: 24-92.
48. Richman LC, Wood KM. Learning disability subtypes: classification of high functioning hyperlexia. *Brain Lang* 2002; 82: 10-21.
49. Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Amo C, Fernández-Lucas A, Maestó F, Palau-Badell U M. El síndrome de 'Savant' o 'idiot savant'. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S157-61.
50. Muñoz-Yunta JA, Palau-Badell U M, Salvadó-Salvado B, Amo C, Fernández-Lucas A, Maestó F, et al. Estudio mediante magnetoencefalografía de los trastornos generalizados del desarrollo. Nueva propuesta de clasificación. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): 528-32.

Atrofia Muscular Espinal ligada al Gen SMN1: Perspectiva del tratamiento

Laurino E

Resumen

Introducción: La Atrofia Muscular Espinal (AME) es la enfermedad neuromuscular hereditaria con mayor índice de mortalidad en la infancia. Produce un cuadro de debilidad muscular progresiva.

Objetivos: describir los subtipos clínicos de AME y caracterizar la evolución de la historia natural; describir las perspectivas actuales de tratamiento.

Desarrollo: se clasifican en Tipo I (0-6 meses); Tipo II (6 -18 meses), Tipo III (mayores a 18 meses). Se confirma con el estudio genético. El 95 % presenta delección en homocigosis de los exones 7 y 8 del gen SMN1 (el determinante de la enfermedad). El gen SMN2 modifica el fenotipo. Se produjo un cambio de paradigma en la terapéutica, ante la transición de una terapia de carácter paliativo a una con fines curativos.

Conclusión: el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas modificó el pronóstico. Persisten puntos críticos en el área ética y, surgen nuevos desafíos para la Salud Pública.

Palabras claves: spinal muscular atrophy, treatment, antisense oligonucleotide

Summary

Introduction: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is the hereditary neuromuscular disease with the highest mortality rate during childhood. It produces progressive muscle wasting.

Objective: to describe SMA's clinical subtypes and characterize the evolution of its natural history; to describe the current treatment perspectives.

Development: The subtypes are classified in Type I (0-6 months); Type II (6 -18 months), Type III (greater than 18 months). The genetic study confirms the presence of the disease. 95% of the cases exhibit homozygous deletions of exons 7 and 8 of the SMN1 gene (the determinant of disease). The SMN2 gene modifies the phenotype. There was a change of paradigm in the therapy, due to the transition from palliative therapy to one of curative purposes.

Dirección Postal: Eliana F. Laurino. Residente de Cuarto Año de Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA

Conclusion: the development of new therapeutic options modified the prognosis. There are still critical points in the ethical area, and new challenges for Public Health arise.

Key words: spinal muscular atrophy, treatment, antisense oligonucleotide

Introducción

La Atrofia Muscular Espinal (AME) engloba a un conjunto heterogéneo de enfermedades neuromusculares hereditarias que se caracterizan por la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. Se produce un cuadro de debilidad muscular progresiva.^(1; 2; 3) El 95 % de los casos de AME se encuentran ligados al gen "Survival Motor Neuron 1" (SMN1), que es el determinante de la enfermedad y codifica la proteína SMN. Es la enfermedad neuromuscular hereditaria con mayor índice de mortalidad en la infancia. La incidencia varía entre 1 por cada 6.000 a 11.000 nacidos vivos.⁽⁴⁾

La clasificación clínica del AME se fundamenta en la edad de inicio de los síntomas en tres grupos: Tipo I, II y III. El diagnóstico de la AME se basa en las características clínicas y en los hallazgos de los estudios electrofisiológicos, que orientan la causa etiológica. El estudio genético permite su confirmación.

Desde su descripción, el tratamiento fue paliativo. En los últimos años ha habido un gran avance en las alternativas terapéuticas y, en la actualidad, se ha desarrollado un tratamiento farmacológico específico a partir de ensayos clínicos en pacientes con AME con oligonucleótidos y terapia génica.

Se realizará una revisión bibliográfica de la historia natural de la AME ligada al gen SMN1 y de su tratamiento puesto que se trata de la enfermedad neuromuscular hereditaria con mayor índice de mortalidad en la infancia y, porque el pronóstico de la evolución a largo plazo se ha modificado a partir de los cambios recientes en la terapéutica farmacológica.

Objetivos

1. Describir los subtipos clínicos de AME y caracterizar la evolución de la historia natural
2. Describir las perspectivas actuales de tratamiento

Método de búsqueda de la información

Se realizó la búsqueda de material bibliográfico tanto analógico como digital entre los meses de junio y agosto de 2017. En cuanto al primero, se consultaron libros de Neurología pediátrica, específicamente la sección de Neuromuscular. Con respecto al material electrónico, se accedió a los registros de MEDLINE (PUBMED) y SCIELO ("Scientific Electronic Library Online") de artículos de revistas médicas a texto completo, utilizando las siguientes palabras claves: "spinal muscular atrophy" ("atrofia muscular espinal"), "natural history" ("historia natural") y "treatment" ("tratamiento"). Se hallaron 2188 trabajos en total. Con el empleo del filtro "últimos 5 años" se redujo la búsqueda a 738 resultados, los cuales disminuyeron a 28 mediante la aplicación del filtro "ensayos clínicos" o a 198 con la de "revisión".

Método de selección de la información

Criterios de inclusión: se incluyeron todas las referencias bibliográficas pertenecientes a los libros de referencia de la especialidad y, artículos de revistas médicas a texto completo, tanto de acceso libre como limitado, de una antigüedad no mayor a ocho años.

Criterios de exclusión: todos aquellos artículos de revistas médicas con una antigüedad mayor a 8 años.

Desarrollo

A. Historia Natural de la Enfermedad

La Atrofia Muscular Espinal fue descrita por primera vez por Werdnig (1891) y luego por Hoffmann (1893). Hace referencia a un conjunto heterogéneo de enfermedades neuromusculares hereditarias caracterizadas por la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal y, en algunos casos, de los núcleos motores de los pares craneales.^(1; 2; 3)

Se clasifican en dos grupos. El primero representa el 95 % de los casos, tiene un patrón de herencia autosómica recesiva ligada al gen SMN1, se caracteriza por presentar debilidad muscular progresiva de predominio proximal. El segundo incluye el 5 % restante, constituido por formas poco frecuentes y se manifiesta a través de debilidad muscular de predominio distal.⁽²⁾

La incidencia de AME ligada al gen SMN1 es de 1 por cada 6.000 a 11.000 nacidos vivos. En relación a la prevalencia, la AME Tipo I representa el 50 % de los casos y el otro 50 % engloba las formas crónicas (Tipo II y III). La frecuencia de portadores heterocigotos de la mutación en SMN1 varía entre 1 por cada 40 a 70 en la pobla-

ción general.^(4; 1) Por un lado, es la enfermedad neuromuscular hereditaria con el mayor índice de mortalidad en la infancia y, por el otro, es el segundo trastorno neuromuscular más frecuente de la edad pediátrica.⁽⁴⁾

Existen criterios clínicos y electrofisiológicos para realizar el diagnóstico, que se confirman genéticamente. Su clasificación se basa en tres características clínicas que establecen valor pronóstico: edad de inicio de los síntomas, máximo nivel funcional alcanzado y tiempo de supervivencia. Clínicamente, en forma general, consiste en un cuadro de debilidad muscular progresiva simétrica del tronco y las extremidades, con predominio proximal sobre distal y, a su vez, en extremidades inferiores sobre las superiores. Generalmente en ausencia de alteraciones a otros niveles del sistema nervioso.⁽³⁾

Tipo I o Enfermedad de Werdnig-Hoffmann.

Gran variabilidad clínica, puede presentarse desde el nacimiento o, evolucionar de forma subaguda y tener expresión clínica antes de los 6 meses de vida. Consiste en un lactante con mirada atenta y adecuada expresión facial, donde predomina la hipotonía. Presenta una severa parálisis generalizada de distribución proximal, de predominio en extremidades inferiores. Su máximo hito motor es el control cefálico, el cual es deficiente. Ninguno logrará la sedestación autónoma. Además, presenta arreflexia y fasciculaciones en la lengua. Hay casos con afectación de la musculatura bulbar (trastornos deglutorios, llanto débil, dificultad para toser y mal manejo de secreciones orales), clínica que representa un mal factor pronóstico. El severo compromiso respiratorio, secundario a la afectación de la musculatura intercostal, es el principal factor que condiciona la mortalidad en los primeros 2 años de vida.

Tipo II, "Crónica" o "Intermedia". La debilidad muscular se expresa clínicamente entre los 6 y los 18 meses de vida. Los síntomas son la pérdida de la movilidad de las extremidades inferiores y la incapacidad para mantenerse de pie o levantarse del suelo. Posteriormente, manifiestan una fase de estabilidad con una regresión lenta, pero muy progresiva. El máximo hito motor es la sedestación. Algunos logran la bipedestación asistida. Ninguno logra la deambulación autónoma. El pronóstico y grado de sobrevida están en íntima relación con el grado de afectación de la musculatura respiratoria, el manejo de secreciones, la implementación de técnicas de tos asistida y la ventilación no invasiva. Es fundamental detectar precozmente los signos guía de hipoventilación nocturna: cefalea matutina, somnolencia diurna, pérdida de peso. Otro factor que

determina la calidad de vida es la escoliosis, que empeora la capacidad pulmonar.

Tipo III o Enfermedad de Kugelberg-Welander. Presenta un inicio de expresión clínica tardía (después de los 18 meses de vida), pero progresiva. Logran la deambulación autónoma. Los síntomas aparecen en forma de caídas frecuentes, debilidad para levantarse del suelo o subir escaleras. Se subclasifican en aquellos cuyos síntomas se iniciaron antes de los 3 años (Tipo III a) (la mayoría pierden la deambulación antes de los 15 años) y aquellos que debutan más tarde (Tipo III b) (mantienen la deambulación hasta la adultez). Escasos pacientes presentan complicaciones respiratorias mientras mantengan la capacidad de marcha. Generalmente la escoliosis es leve.

En los últimos años se incluyó la Forma Tipo 0, que es la más grave y se inicia en el período prenatal. Generalmente fallecen en los primeros meses de vida. Y la Forma tipo IV o del adulto, que se presenta en la segunda o tercera década de la vida y la expectativa de vida es normal. ^(1; 2; 3; 5) (Tabla 1).

El diagnóstico de la AME se basa en las características clínicas y en los hallazgos de los estudios electrofisiológicos (signos de denervación con actividad espontánea en reposo en forma de fibrilación, junto con una pérdida de unidades motoras durante la actividad voluntaria ⁽²⁾), los cuales orientan la causa etiológica y dirigen el estudio genético, que permite su confirmación.

Desde el aspecto genético, es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Dos genes están involucrados. El "Survival Motor Neuron 1" (SMN1) y el gen homólogo "Survival Motor Neuron 2" (SMN2). El determinante de la enfermedad es el gen SMN1, que siempre está alterado (alteración homocigota: el 95 al 98 % de los pacientes afectados portan una delección del exón 7 en ambos alelos de dicho gen; un 2-5% de los casos presentan una heterocigosidad compuesta de una delección SMN1 más otra mutación intragénica de éste), y es incapaz de codificar la proteína funcional. Esta disminución de la cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras las hace más proclives a su degeneración y muerte. Por su parte, el gen SMN2 es un modificador fenotípico. Este gen es estructuralmente similar al SMN1 salvo por la diferencia de cinco nucleótidos a nivel del exón 7, cambio que lleva a una alteración en el splicing y, consecuentemente, a la transcripción de una proteína SMN no funcional (carece del exón 7) (sólo codifica un 15 a un 20 % de proteína funcional). Por lo tanto, los pacientes sólo logran sintetizar la proteína SMN a través del gen SMN2. A mayor número de copias de SMN2, más benigno es el fenotipo. La mayor parte de las AME Tipo I tiene dos copias, las AME Tipo II, de dos a cuatro, y las AME Tipo III, habitualmente cuatro o más copias. No obstante, se presupone que hay otros genes o polimorfismos del gen SMN2 o factores epigenéticos no

TABLA N°1

Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal ligada al gen SMN1.

Tipo de AME	Edad de inicio	Máxima función motora	Expectativa de vida
Tipo 0 / Prenatal o congénita	Prenatal	Nula / no control cefálico	< De 6 meses
Tipo I / Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	0-6 meses	Control cefálico +/- No sedestación	< de 2 años. Sin soporte respiratorio
Tipo II / Intermedia	7-18 meses	Sedestación. No deambulación	70% viven hasta los 25 años
Tipo III / Enfermedad de Kugelberg-Welander	> a 18 meses	Bipedestación y marcha	Adulto
Tipo IV / del Adulto	> a 21 meses	Caminata durante la edad adulta	Normal

identificados aún que modifican la expresión de la enfermedad, puesto que la correlación del fenotipo clínico con el número de copias de SMN2 no es perfecta, como tampoco lo es su relación con la proporción de proteína SMN. ^(4; 1; 5)

B. Perspectiva del tratamiento

El tratamiento ha sido clásicamente paliativo, priorizando mejorar la calidad de vida, principalmente a nivel del aparato respiratorio, osteoarticular y digestivo.

Los pacientes deben ser evaluados aproximadamente cada de 6 meses. Se individualizará en cada caso particular la necesidad de aumentar la frecuencia.

Nutricionalmente, es necesario definir la curva ponderal, el tiempo que requiere el paciente para completar una comida y si se fatiga durante la misma. Además, se debe determinar el compromiso bulbar, que determina el requerimiento de un botón gástrico para la alimentación (ocurre predominantemente en pacientes con AME Tipo I).

En cuanto al aspecto respiratorio, los pacientes que padecen AME Tipo I y II y, en menor medida, Tipo III presentan un deterioro progresivo de la función pulmonar. Se debe objetivar la Capacidad Vital Forzada (CVF) ya que determina el pronóstico. Aquellos que presenten una CVF mayor al 40% será menos probable que se descompensen ante una intercurencia respiratoria. Además, es necesario evaluar si presentan apnea obstructiva del sueño ya que pueden requerir ventilación no invasiva e, inclusive, traqueostomía y ventilación mecánica.

En la esfera osteoarticular se debe considerar la presencia de contracturas, escoliosis y subluxación de caderas, principales comorbilidades. La ortesis y el equipamiento contribuye a la autonomía. En pacientes con AME Tipo II es altamente frecuente la escoliosis. La cirugía de la misma se considera en función de la curvatura, la función pulmonar y la edad ósea. Suele priorizarse la ortesis frente a la conducta quirúrgica. Además, la subluxación de caderas no debe ser intervenida quirúrgicamente si permanece asintomática. ^(1; 5; 6)

En los últimos años ha habido un gran avance en las alternativas terapéuticas. Se están investigando cuatro estrategias: el reemplazo del gen SMN1, la modulación del nivel de proteína funcional codificada por el gen SMN2 (ambos consisten en terapia génica), la neuroprotección y, el aumento de la función y la fuerza muscular. ⁽⁷⁾

Dado que la AME surge de la afectación de un único gen, la terapia de reemplazo genético a través de un vector sería posible y permitiría que los pacientes posean un gen SMN1 normal. Se han

realizado estudios preclínicos con buenos resultados. Se debe utilizar un vector con capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico en fase 1/2a con 15 pacientes afectados de AME Tipo I, en el cual se evalúa la seguridad de la administración intravenosa de AVXS-101 (vector viral que contiene al gen SMN1), el cual ha demostrado resultados preliminares prometedores tanto a nivel de la seguridad del fármaco como en el pronóstico de la enfermedad (sobrevida, función motora y estabilización pulmonar).

Actualmente, en lo referido a la terapia génica lo más avanzado es el Nusinersen, un oligonucleótido antisentido que se administra intratecalmente y modifica el splicing del gen SMN2, que lleva al aumento en el número de la proteína SMN funcional codificada al promover la inclusión del exón 7. No atraviesa la barrera hemato-encefálica cuando se aplica de forma sistémica. Se realizó un primer ensayo clínico abierto, a corto plazo, en dosis periódicas que incluyó 28 pacientes diagnosticados de AME Tipo II y III entre 2 y 14 años, en el cual se demostró la adecuada tolerancia a la administración intratecal ⁽⁸⁾. Por su parte, Finkel y colaboradores en 2016 realizaron un ensayo clínico abierto, en fase 2, con dosis escalonada en pacientes con AME Tipo I. Incluyó 20 pacientes, de entre 3 semanas y 7 meses de vida, y con debut de los síntomas entre las 3 semanas y los 6 meses de vida. Todos portaban una delección o mutación homocigota del gen SMN1. Dos grupos de pacientes conformaban el ensayo clínico, diferían entre sí por la dosis de Nusinersen administrada. Los resultados beneficiosos fueron demostrados por la mayor supervivencia sin requerimientos de asistencia ventilatoria y, estabilización e incluso mejoría de la función motora puesta de manifiesto a través de las escalas motoras. Se evidenció la seguridad de la administración de dicho fármaco. ⁽⁹⁾. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el 23 de diciembre de 2016 la administración de Nusinersen como tratamiento de los pacientes afectados de AME, sin discriminar el Tipo, en Estados Unidos. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés) aún no lo ha hecho ⁽¹⁰⁾. Actualmente, continúan realizándose ensayos clínicos en fase 3 tanto en pacientes con AME Tipo I (ENDEAR) como Tipo II (CHERISH).

Conclusiones

En los últimos años ha habido un gran avance en el entendimiento de la historia natural de la AME

que permitió el desarrollo de nuevas terapéuticas. Anteriormente sólo se ofrecía cuidados paliativos para alcanzar una calidad de vida óptima. Actualmente, la perspectiva de tratamiento ha sufrido grandes cambios positivos al abrir el abanico de posibilidades terapéuticas. Así, se han desarrollado y continúan investigándose nuevas terapias farmacológicas curativas. Consecuentemente, tanto los avances en el cuidado multidisciplinario como los avances tecnológicos con el desarrollo de nuevas terapéuticas han condicionado cambios en la historia natural de la enfermedad.

De todas formas, aún persisten puntos críticos sin dilucidar que deberán ser analizados cuidadosamente desde el punto de vista ético. ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento? ¿Cuándo la evolución de la patología ha hecho que la misma sea irreversible, por lo que instaurar el tratamiento no evidenciaría ningún beneficio para el paciente? ¿En aquellos pacientes que actualmente estén con requerimientos de asisten-

cia ventilatoria mecánica, el tratamiento además de prolongar la sobrevida, podrá traducirse en una mejoría clínica significativa?

Ante el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas surgen nuevos desafíos en el área de la Salud Pública que deberán ser sorteados. Entre ellos, el acceso a dichos tratamientos por parte de los pacientes afectados como así también los costos económicos que implican sostener a lo largo del tiempo la terapéutica.

Agradecimientos

A los doctores Carlos I. Ortez González, Andrés E. Nascimento Osorio y Daniel Natera, Neuropediatras de la Unidad de Patología Neuromuscular del Servicio de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, España) por su gran ayuda y colaboración en cada momento de consulta y soporte en este trabajo de investigación. Sin su acompañamiento este trabajo no hubiese sido posible.

Bibliografía

1. Pascual-Pascual SI, García-Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia muscular espinal infantil. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 3): S19-24.
2. Nascimento Osorio A., Tizzano Ferrari E., Colomer Oferil J. Capítulo 2. Diagnóstico, conceptos genéticos y clasificación de la atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias y miastenias. En: Febrer Rotger A. *Rehabilitación de las Enfermedades Neuromusculares en la Infancia*. Panamericana, 2015. p. 17-19.
3. Colomer Oferil J., Nascimento Osorio A. Capítulo 26. Patología neuromuscular. 2015. p. 355-356.
4. Tizzano Ferrari E. Atrofia muscular espinal infantil. *Protocolos diagnósticos terapéuticos en pediatría de la Asociación Española de Pediatría*. Asociación Española de Pediatría. 2010; 1: 125-30.
5. Prior TW, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2000 Feb 24 [updated 2016 Dec 22].
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* 2007 Aug; 22 (8):1027-49.
7. Farrar M A, Park Susanna B, Vucic S, et al. Emerging Therapies and Challenges in Spinal Muscular Atrophy. *Ann Neurol* 2017; 81: 355-368.
8. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86: 890-897.
9. Finkel RS, Chiriboga CA, Vaisar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016 Dec 17; 388(10063):3017-3026.
10. Aartsma-Rus A. FDA Approval of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Makes 2016 the Year of Splice Modulating Oligonucleotides. *Nucleic Acid Therapeutics* 2017 Apr; 27(2):67-69.

Visión del equipo de salud sobre el empleo de cánula nasal de alto flujo en niños con bronquiolitis: un estudio cualitativo.

Abrutzky R¹, Torres F², Ossorio MF², Cairoli H³, De Lillo L³, Ferrero F³

Resumen

Introducción: Recientemente se ha incorporado oxigenoterapia de alto flujo por cánula nasal (CNAF) para tratamiento de la bronquiolitis. Si bien toda nueva tecnología es positiva, es importante estudiar la forma en que es interpretada por los usuarios. Presentamos una visión de la percepción de los proveedores de salud sobre el bienestar de sus pacientes con CNAF.

Métodos: Estudio cualitativo sobre proveedores de salud (médicos, residentes y enfermeros) que trabajaron en unidades del HGNPE que contaron con CNAF durante 2017.

Se realizaron entrevistas semi-estructuradas, por único investigador externo, para conocer su percepción sobre esta tecnología versus oxigenoterapia convencional. Se analizaron las respuestas con grilla de categorías temáticas cualitativas relevantes para identificar expresiones relacionadas con los diversos puntos de interés del estudio.

Resultados: No se registró diferencia significativa en las respuestas según posición (residentes, enfermeros, jefes, staff) ni sexo. La evaluación global del sistema fue positiva. Hubo observaciones en cuanto a distintos aspectos de la implementación. Las palabras confort, comodidad, y tranquilidad aparecieron con mucha frecuencia.

Conclusiones: Todos los entrevistados percibieron la utilización de CNAF en forma positiva. Algunos ubicaron el factor positivo en la evolución de los pacientes, y otros se refirieron a aspectos de comodidad y confort de los mismos.

Palabras claves: Enfermedad respiratoria; niños; cánula nasa de alto flujo; percepción de proveedores de salud

Abstract

Background: Recently, high-flow nasal cannula

oxygen therapy (CNAF) has been proposed for the treatment of bronchiolitis. While all new technology is positive, it is important to study how it is interpreted by users. We present a vision of the health providers' perception of the well-being of their patients using CNAF.

Methods: Qualitative study regarding health providers (doctors, residents and nurses) who worked at HGNPE units that had CNAF during 2017. Semi-structured interviews were conducted, by an only external investigator, to assess their perception about this technology versus conventional oxygen therapy. To identify expressions related to the points of interest of the study, responses were analyzed using a grid of relevant qualitative thematic categories.

Results: There was no significant difference in the responses by position (residents, nurses, heads, staff) or sex. The overall evaluation of the system was positive. There were comments on different aspects of the procedure. The words at ease, comfortable, and calm appeared very frequently.

Conclusions: All interviewees perceived the use of CNAF positively. Some placed the positive factor in the evolution of patients, and others referred to aspects of comfort.

Key words: Respiratory Tract Diseases; child; highflow nasal cannula; health providers perception.

Introducción

La bronquiolitis es una de las enfermedades respiratorias más común en niños, causando gran cantidad de hospitalizaciones, un considerable gasto en salud y pudiendo llegar a provocar la muerte. Ocurre predominantemente en niños sin enfermedades coexistentes¹. La farmacología no ofrece terapia efectiva comprobada para el tratamiento de esta condición clínica, por lo cual se aplica terapia de apoyo consistente en provisión de oxígeno, hidratación y, eventualmente, asistencia respiratoria².

Dentro de las terapias de provisión de oxígeno no invasiva se ha incorporado en los últimos años la utilización de cánulas nasales de alto flujo (CNAF), que permiten la provisión de oxígeno ca-

¹ Instituto Gino Germani, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires

² Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³ Departamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Dirección postal: Rosana Abrutzky. Av. Montes de Oca 40, C1270AAN CABA E-mail: rabrutzky@gmail.com

lentado, humidificado y mezclado con aire, con un flujo mayor a 2 litros por kilo por minuto, a través de una cánula nasal.

Varios estudios se han propuesto evaluar la efectividad de la terapia con CNAF versus la provisión de oxígeno estándar^{3,4}. Aunque existen diversos mecanismos clínicos por los cuales la terapia CNAF sería superior a la terapia convencional, pocos estudios han demostrado mejores resultados a partir de su utilización, ya sea en cuanto a la necesidad de trasladar al paciente a un nivel superior de asistencia respiratoria, como al tiempo de internación. Además, existe coincidencia en que esta terapia no presenta efectos adversos significativos.

El Hospital General de Niños Pedro de Elizalde pudo contar con este recurso en el invierno de 2017. Junto con su aplicación en más de ochenta pacientes con bronquiolitis, se procedió a evaluar su eficacia en reducir el número de pacientes que requerían cuidados especiales, resultados que fueron reportados oportunamente⁵.

Para complementar esa información, también contemplamos evaluar otros aspectos de la implementación de esta terapia. Si bien la incorporación de tecnología de cuidados es a priori un factor positivo, algunos estudios plantean posibles inconvenientes y enfatizan la necesidad de estudiar y comprender la forma en que los dispositivos son interpretados por los usuarios en su práctica médica⁶. Muchas investigaciones consideran el impacto de la incorporación de tratamientos o tecnología desde el punto de vista de sus resultados duros; el presente trabajo provee una visión rica acerca de algunos aspectos de la experiencia médica y de la percepción de los proveedores de salud sobre el bienestar de sus pacientes.

Métodos

Este estudio cualitativo se realizó sobre proveedores de salud (médicos, médicos residentes y enfermeros) que trabajaron en dos salas del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGN-PE) en las que se incorporó equipamiento para la utilización de CNAF desde junio de 2017. Se entrevistó a la totalidad de jefes de sala (2), jefes de enfermería (2), jefes de residentes (2), médicos de staff (6) y a una muestra al azar de médicos residentes, controlando por categoría -R1, R2, R3, JR- (6) y enfermeros, controlando por turno de trabajo -mañana, tarde, noche- (5). La muestra incluyó 23 sujetos (Tabla 1). Luego de brindar información sobre el estudio, todos accedieron a participar.

Se realizaron entrevistas semi estructuradas para

TABLA N°1

Distribución de los entrevistados según categoría

Categoría		Cantidad
Jefe de sala		2
Jefe de enfermería		2
Médico de staff		6
Médico residente	1 ^{er} año	2
	2 ^{do} año	2
	3 ^{er} año	2
	Jefe de residentes	2
Enfermero	Turno mañana	2
	Turno tarde	1
	Turno noche	1

conocer su percepción sobre la implementación de esta tecnología versus la administración estándar de oxígeno, entre el 7 y el 26 de septiembre de 2017. Las entrevistas se grabaron y posteriormente se desgrabaron verbatim. Se analizaron las respuestas con una grilla de categorías temáticas cualitativas relevantes para identificar las expresiones relacionadas con los diversos puntos de interés del estudio, con el apoyo del programa ATLAS.ti para la codificación⁷.

Se informan las respuestas en forma general, excepto en los casos en que resulte relevante la pertenencia a alguna de las categorías (Jefe de sala o de enfermería, médico de staff, médico residente, enfermero). Del mismo modo, al no haberse encontrado diferencias significativas en las respuestas y con el objeto de preservar el anonimato en las mismas, se menciona a todos los entrevistados en forma masculina, aunque se haya tratado de entrevistadas mujeres.

Resultados

Como temas principales mencionados en forma espontánea se destacan los resultados en cuanto a días de internación y cantidad de derivaciones a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), el

confort de los pacientes, la precisión, exactitud y objetividad en la provisión de oxígeno y registro de datos, y la facilidad de manejo del sistema.

A fin de conocer la posible influencia de los pre-conceptos acerca del sistema se inquirió por el conocimiento previo de los participantes acerca del aparato y sus expectativas, previas a la implementación del sistema.

La gran mayoría de los entrevistados tomó contacto con la CNAF a partir de su implementación en el HGNPE. Solamente un jefe de sala conocía el sistema a partir de su trabajo en otra institución, cuatro entrevistados habían leído u oído hablar de la CNAF, un residente había realizado un trabajo de investigación bibliográfica y estaba familiarizado con el sistema a través de esto, y un jefe de residentes mencionó que trabajó con aparatos de algún modo similares en terapia intensiva (dispositivos de ventilación no invasiva). Los demás entrevistados no conocían el aparato ni habían oído hablar de él.

A partir de esto, las expectativas acerca de la incorporación de CNAF en las salas se generaron principalmente a partir de las reuniones de capacitación. La mitad de los entrevistados mencionó una buena predisposición frente a la incorporación de esta tecnología. Algunos hicieron hincapié en lo novedoso del sistema, otros en comentarios positivos escuchados acerca del equipo. Las expectativas positivas se refirieron a la posibilidad de brindar un mejor servicio en la sala, mejorar los tratamientos, y en algunos casos a la posibilidad de disminuir los días de oxigenoterapia y el pase de pacientes a terapia intensiva. Los dos entrevistados que, conociendo los resultados no concluyentes de estudios referidos a CNAF manifestaron no tener una expectativa positiva fuerte, igualmente dijeron haber estado expectantes y con buena actitud frente a la incorporación del equipamiento. Seis entrevistados expresaron haber tenido alguna duda o expectativa negativa antes de la implementación: uno de los jefes de sala explicó que no veía plausible disminuir la cantidad de pacientes derivados a terapia, ya que normalmente es una cantidad muy pequeña, difícil de reducir. Un médico y un enfermero observaron que a primera vista parecía complejo el manejo del aparato. Y uno de los médicos indicó que no esperaba ver una mejor evolución de los pacientes sino simplemente la posibilidad de darles en la sala un tratamiento que de otro modo recibirían en UTI.

En cuanto a los resultados en la cantidad de pacientes con necesidad de pasar a un nivel superior de atención (UTI) y a días de internación de los pacientes, las respuestas fueron diversas.

Catorce profesionales expresaron no haber notado una reducción en días de internación o pase a terapia de los pacientes en general. Sin embargo, cuatro de ellos hicieron mención a casos particulares en que atribuyeron la mejoría del paciente a la CNAF: un paciente que no había podido ingresar a UTI por falta de disponibilidad de cama y finalmente recibió todo el tratamiento en la sala con CNAF, o pacientes que entraban con gran compromiso respiratorio y consiguieron evitar el ingreso a UTI. Por su parte, doce profesionales manifestaron que los resultados de la CNAF fueron objetivamente positivos, y mencionaron la rápida mejora respiratoria de los pacientes y la menor cantidad de niños derivados a UTI. Un jefe de sala y un médico de staff señalaron resultados aparentemente negativos, relativizando que esto puede deberse a la forma de trabajar con CNAF, con mayor control del flujo de oxígeno y mayor cantidad de controles que terminaron prolongando el tiempo de uso del aparato en lugar de reducirlo. Ambos indicaron que posiblemente este efecto desaparezca a medida que los profesionales se familiaricen con el sistema. A su vez, algunos profesionales destacaron el hecho de que los pacientes que recibían atención con CNAF eran de por sí más críticos que aquellos que no, e inclusive las salas que cuentan con esta tecnología recibieron derivados de la guardia a pacientes muy comprometidos, por el hecho de poder brindarles este tratamiento. Esto implicaría que la comparación entre pacientes intra o inter sala puede estar sesgada en cuanto a que los pacientes que recibieron CNAF tenían de origen peor pronóstico que aquellos que no.

Trece de los entrevistados mencionaron espontáneamente el confort del paciente como uno de los beneficios de la CNAF. Nueve de ellos habían previamente respondido que no veían diferencia respecto a la oxigenoterapia convencional en los resultados. Sin embargo, las palabras confort, comodidad, y tranquilidad aparecieron ante la pregunta por una evaluación global del sistema con mucha frecuencia. Los entrevistados mencionaron que al poner a los niños en la provisión de oxígeno por CNAF “se calman”, “dejan de llorar”, disminuye su ansiedad, su excitación, se estabilizan. En algunos casos esto se vincula con otros efectos positivos (mejora la posibilidad de alimentarse por vía oral, descansan mejor) y en otros es visto como un beneficio en sí mismo para el niño que está atravesando una situación desagradable. En cuanto a la valoración del confort de los pacientes, si bien para todos los profesionales es alta, algunos consideraron que sería bueno poder contar con esta tecnología para todos los

pacientes que requieran administración de oxígeno, mientras que otros incorporaron la consideración acerca de los recursos escasos, y pusieron en duda si el mayor confort proporcionado a los pacientes justifica la utilización sistemática de la CNAF. En palabras de uno de los médicos, si no se considerara este factor, en un mundo ideal y pensando en el paciente desde su individualidad, la administración de oxígeno por CNAF es superior a la oxigenoterapia convencional.

Las causas del aumento en el confort de los pacientes tratados con CNAF se identifican principalmente en el hecho de que el oxígeno que los niños reciben está calentado y humidificado. Sin embargo, los entrevistados mencionaron otros factores como la calidad de sujeción de la cánula, aún en pacientes de muy corta edad, las dimensiones que tiene que respetar con respecto al paciente, el hecho de que las secreciones nasales se secan menos, disminuyendo la posibilidad de lesiones, y la posibilidad de las madres de tener más cerca a los bebés (ya que con la oxigenoterapia convencional la manguera de provisión tiene un largo reducido).

Se inquirió a los profesionales por diferencias entre los pacientes, tanto en la tolerancia al método como en los resultados percibidos. Por lo general, los profesionales no identificaron características de los pacientes que produjeran una diferencia en los resultados, aunque, como se ha dicho, algunos de ellos consideraron que en casos en los que el paciente tiene un gran compromiso respiratorio la CNAF brinda una terapéutica mejor mientras que en aquellos pacientes más leves la única diferencia es el confort que obtienen con este método.

Se preguntó a los profesionales intervinientes por aspectos referidos a la implementación de los equipos. Prácticamente la totalidad de los entrevistados recibió la capacitación brindada por el Gobierno de la ciudad de Buenos Aires y la empresa que proveía el equipo, la cual les resultó suficiente.

Hubo por parte de todos los entrevistados coincidencia en que el manejo del equipo resulta fácil, sencillo, cómodo y posible de aprender rápidamente. Sí hicieron referencia a lo estricto de los controles que requiere, aunque en varios casos pusieron en duda de que se trate de un requerimiento del sistema o de la etapa de prueba. Esta cantidad y exigencia de los controles no fue vista como un obstáculo importante, sino como algo a lo que habituarse eventualmente. Asimismo, algunos de los entrevistados señalaron que en las familias de los pacientes estos controles más frecuentes causan una buena impresión, de mayor

dedicación y atención hacia el niño. Se mencionó la ventaja de la exactitud y precisión en cuanto al flujo y concentración de oxígeno suministrado, y la medición de los mismos.

Se interrogó a los profesionales acerca de posibles aspectos negativos del sistema, y casi la totalidad de las respuestas indicó que no veían factores negativos de la tecnología en sí. El sistema está visto como seguro y confiable. La excepción fue uno de los médicos que indicó que no existen todavía estudios relativos a potenciales secuelas a largo plazo, "producto de la hiperoxia durante un período prolongado". Otros elementos negativos mencionados se refirieron en cambio al costo del equipamiento (señalados por ambos jefes de sala y un médico de staff, que por su lugar en la estructura institucional son más proclives a tomar este factor en consideración), un residente indicó que el equipo no dispone de batería para casos de corte de suministro eléctrico, otro se refirió a la cantidad de controles que requiere la CNAF, uno de los jefes de enfermería registró que el aire caliente y húmedo en ocasiones dificultaba la fijación de la cánula a la piel y dos profesionales se refirieron a la necesidad de contar con un flujo constante de los insumos descartables necesarios.

Finalmente, un jefe de enfermería y uno de los enfermeros consideraron deseable la posibilidad de una mayor involucración del área de enfermería en el manejo de las CNAF, no sólo práctico sino a partir de una capacitación específica respecto a la forma de graduarlo, parámetros a utilizar, etc.

Discusión

El estudio registra respuestas espontáneas y no espontáneas de médicos, médicos residentes y personal de enfermería involucrado en la administración de oxígeno a través de cánula nasal de alto flujo (CNAF). Los participantes fueron entrevistados por un único investigador externo al entorno hospitalario y pudieron manifestar sus opiniones tanto positivas como negativas respecto a los temas relevados. No se registró una diferencia significativa en las respuestas según se tratase de médicos, residentes o enfermeros, jefes o integrantes de equipo, así como entre entrevistados varones y mujeres. En general, la evaluación global del sistema fue positiva entre todos los niveles de profesionales. Hubo observaciones en cuanto a distintos aspectos de la implementación.

La transferencia de un paciente a un nivel superior de cuidado (UTI con asistencia respiratoria mecánica) no sólo comporta un gasto mayor para el sistema de salud sino que puede produ-

cir un perjuicio al paciente y su familia en cuanto a su experiencia hospitalaria^{8,9,10}. En este sentido cobran importancia los testimonios de aquellos profesionales que describieron casos específicos de niños cuyo pronóstico indicaba la necesidad de derivación y que pudieron ser atendidos con CNAF en la sala y salir de su estado crítico.

En la literatura sobre el tema, la implementación de CNAF fue evaluada siempre desde el punto de vista de su eficacia clínica^{11,12}, el único estudio que menciona el tema del confort lo hace en el sentido de la tolerancia al tratamiento¹³, señalando que no hubo necesidad de interrumpir el tratamiento a causa del disconfort. En el presente estudio, al tratarse de pacientes pediátricos, menores de 18 meses, son los profesionales de la salud los que ponen en palabras el beneficio que perciben es-

tar brindando a través de este dispositivo. Por lo general la implementación de nuevas tecnologías de cuidado y atención se evalúan en su efectividad clínica y/o del gasto en salud, sin embargo el bienestar de los pacientes debería estar incorporado dentro de los elementos a tener en cuenta ante la decisión de adoptar o no ciertos tratamientos.

Conclusiones

La totalidad de los profesionales entrevistados percibió la utilización de CNAF en forma positiva. Algunos de ellos ubicaron el factor positivo en la evolución clínica de los pacientes, ya sea en forma generalizada o para casos particulares de pacientes críticos, mientras que otros se refirieron a aspectos de comodidad y confort de los niños internados.

Agradecimiento

Los autores dejan constancia de su agradecimiento a los médicos y enfermeros que generosamente participaron de esta iniciativa.

Referencias

1. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards, KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009 ;360(6):588–98.
2. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JAE. 2014. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD009609.
3. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, Goddard B, Hilton J, Lee M, Mattes J. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10072):930–939.
4. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3):CD009850.
5. Ferrero F, Potasnik J, Raiden S et al. Comparación en los resultados de pacientes con bronquiolitis manejados con dos diferentes métodos de administrar oxígeno. Informe preliminar sobre la experiencia del HGNPE. (Presentado en Jornadas de actualización 2017 de la Asoc. de Profesionales del Hosp. Gral. de Niños P de Elizalde)
6. Regitze A. S. Pals, Ulla M. Hansen, Clea B. Johansen, Christian S. Hansen, Marit E. Jørgensen, Jesper Fleischer, and Ingrid Willaing. Making sense of a new technology in clinical practice: a qualitative study of patient and physician perspectives. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 402.
7. Maxwell JA. Qualitative research design: An interactive approach. Thousand Oaks: Sage Publications; 1996.
8. Karlsson, V., Bergbom, I., Forsberg, A. The lived experiences of adult intensive care patients who were conscious during mechanical ventilation: A phenomenological-hermeneutic study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2012. 28, 6–15.
9. Zetterlunda, P., Plos, K., Bergbom, I., Ringdal, M. Memories from intensive care unit persist for several years—A longitudinal prospective multi-centre study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2012. 28, 159–167.
10. Kristin Dahle Olsen, K.D., Nester, M., Hansen, B.S. Evaluating the past to improve the future – A qualitative study of ICU patients' experiences. *Intensive Crit Care Nurs*. 2017. In press.
11. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 7; (3):CD009850
12. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. Use of HighFlow Nasal Cannula Support in the Emergency Department Reduces The Need For Intubation in Pediatric Acute Respiratory Insufficiency. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Nov; 28(11):1117–23
13. Gotera, C., Díaz Lobato, S., Pinto, T., Winck, J.C. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol*. 2013; 19(5):217–227

Errores de prescripción médica en pacientes internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Medina MC, Clivio N, Etchechoury MA, Italia Cenere MB, Davenport C

Resumen

Introducción: Se define error médico como “Acto de equivocación u omisión en la práctica de los profesionales sanitarios que puede contribuir a que ocurra un suceso adverso”.

Objetivos: Describir la prevalencia de errores en prescripción de antibióticos y antitérmicos en niños hospitalizados.

Método: Se realizó un trabajo retrospectivo, observacional, y transversal. Se incluyeron todas las indicaciones médicas, de dos épocas del año, de junio a agosto del 2012 y marzo a mayo del 2013, por sus diferencias epidemiológicas.

Resultados: Se analizaron 335 indicaciones, se excluyeron un total de 197 historias clínicas por corresponder a otros sectores del hospital o por no contar con indicación de antitérmicos ni antibióticos en la primera hoja de indicaciones. Se incluyeron 138 historias médicas donde se encontró un error en 56 (40,58%, IC95% 32,3-40,2). El error más frecuente fue el cálculo de la dosis de los antibióticos (8,2%; IC95% 4-14,6), y en el caso de los antitérmicos la omisión de la concentración (45,6%; IC95% 30,9-60,9).

Conclusión: El error más frecuente fue el cálculo de dosis de antibiótico y omisión de concentración de antitérmico.

Abstract

Introduction: Medical error is defined as “an act of mistake or omission in the practice of health professionals who could contribute to an adverse event”.

Objectives: To describe the prevalence of errors in prescription of antibiotics and antipyretics in hospitalized children.

Method: Retrospective, observational and transversal work was performed. We included all medical indications, from two periods of the year, from June to August 2012 and March to May 2013, due to their epidemiological differences.

Results: A total of 335 indications were analyzed, a total of 197 clinical histories were excluded because they correspond to other sectors of the hospital

or because there was no indication of antipyretics or antibiotics in the first indication sheet. We included 138 medical histories where an error was found in 56 (40.58%, 95% CI 32.3-40.2). The most frequent error was the calculation of the dose of antibiotics (8.2%, 95% CI 4-14.6), and in the case of antipyretics, the omission of the concentration (45.6%, 95% CI, 9-60.9).

Conclusion: The most frequent error was the calculation of antibiotic doses and omission of antipyretic concentration.

Introducción

Se define error médico como “Acto de equivocación u omisión en la práctica de los profesionales sanitarios que puede contribuir a que ocurra un suceso adverso”¹. No debe confundirse error con iatrogenia, ya que esta última es considerada toda alteración del estado del paciente producido por el médico, a diferencia del error que puede o no conllevar un daño. Sin embargo, un alto porcentaje de los actos iatrogénicos derivan de un error². En 1999, el informe “Errar es Humano” del Instituto de Medicina de EE.UU., reportó que entre 44.000 y 98.000 personas mueren cada año como resultado del error en Medicina³. Desde entonces, se han hecho numerosas investigaciones acerca del error médico, su epidemiología y formas de prevenirlo, logrando en los últimos 20 años importantes avances en la seguridad del paciente⁴.

El error de medicación es el error médico más frecuente, al cual se define como “cualquier incidente que puede prevenirse y que puede causar daño al paciente u originar un uso inadecuado de los medicamentos, cuando estos están bajo el control del personal sanitario, del paciente o cuidador”⁵, y que puede producirse en las diferentes etapas del proceso terapéutico: prescripción, preparación, conservación, distribución, administración (omisión, intervalo entre las dosis, dosificación, forma farmacéutica, técnica de administración, medicamento deteriorado, fármaco no prescrito) y monitorización de los fármacos, entre otros⁶.

En los últimos años se han incrementado los reportes acerca de los errores en internación, su epidemiología y estrategias de prevención⁴. El objetivo de este estudio es describir la prevalencia y distribución de los errores de prescripción de medi-

Dirección Postal: María Cecilia Medina. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Av. Montes de Oca 40 C1270AAN Email: ceciliamedinadiodato@gmail.com

caciones de uso frecuente (antibióticos y antitérmicos) en salas de internación de clínica pediátrica.

Objetivos

Primario: estimar la prevalencia de errores de prescripción de antibióticos y antitérmicos en pacientes hospitalizados en pediatría y describir el tipo de error.

Material y método

Estudio Retrospectivo, observacional.

Se incluyeron hojas de indicación médica (IM), de pacientes internados en pediatría entre el 1° de Junio y 31 de agosto del 2012, y el 1° de Marzo y 31 de Mayo del 2013, que recibieron antibióticos y/o antitérmicos en la primera prescripción al momento de la internación.

Se excluyeron IM de pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos, cirugía cardiovascular, guardia externa y neonatología. IM que no correspondiesen al período en estudio.

Procedimiento:

Se seleccionaron IM correspondientes a salas de internación polivalente donde las drogas son calculadas en mililitros según la presentación farmacológica disponible. Se revisaron de forma manual todas las historias clínicas con indicación de antibióticos y antitérmicos. En caso de observarse error en la prescripción de antibióticos y antitérmicos en una misma hoja de indicación, se consignó cada uno por separado. En caso de observarse errores en la prescripción de dos o más antibióticos y/o antitérmicos en una misma hoja de indicación, sólo se consignó el error del primer fármaco prescripto de cada uno. Se tomaron 2 épocas del año, de junio a agosto del 2012 y marzo a mayo del 2013, por sus diferencias epidemiológicas (mayor número de admisiones hospitalarias durante los meses fríos del año) y el grado de capacitación de los médicos que realizan las indicaciones (relacionado con el ingreso de los médicos en formación al sistema de residencia en el mes de junio).

Variables del estudio:

Errores de prescripción de antibióticos o antitérmicos (dosis, intervalo, dilución, vía de administración, uso de abreviaturas, nombre comercial). Se definió error en la dosis cuando la diferencia superaba el 10% con respecto a lo establecido en vademécum pediátrico⁷.

Consideraciones estadísticas:

Se realizó una descripción de las variables estudiadas utilizando porcentajes (con IC95%) para variables categóricas, y media con desvío estándar

o mediana con rango intercuartílico (según ajuste a la normalidad o no -prueba de Kolmogorov-Smirnov-) para variables continuas. Se asumió como significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se efectuó con IBM SPSS 22.0 para Windows.

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del HGN-PE y se encuentra inscripto en el Registro Público de Investigación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (237/13).

Resultados

En el primer período en estudio, hubo 360 admisiones y en el segundo período 348, en las dos salas seleccionadas. Se revisaron un total de 335 historias clínicas, debiendo ser excluidas 65 (19,4%) por no contar con la primera hoja de indicación médica; fueron excluidas por corresponder a otros sectores del hospital 10 (2,98%), y por no contar con indicación de antitérmicos ni antibióticos en la primera hoja de indicaciones 122 (36%). Se incluyeron 138 historias médicas donde se encontró error en 56 (40,58%, IC95% 32,3-40,2). El error más frecuente fue el cálculo de la dosis de los antibióticos (8,2%; IC95% 4-14,6), y en el caso de los antitérmicos la omisión de la concentración (45,6%; IC95% 30,9-60,9).

Discusión

En nuestro estudio se identificó 40% de error en las prescripciones analizadas. El tipo de error más frecuente fue en la prescripción de antibióticos en el cálculo de la dosis. La real prevalencia en nuestro medio de errores IM, oscila entre un 11,4% hasta 42,5%⁹.

Estudios similares como Serra et al, encontraron un error de 42,5%, siendo el error más frecuente la prescripción de antibióticos. El tipo de error fue en el intervalo de dosis en primer lugar, seguido de cálculo de dosis. No se encontró efectos adversos asociados a dicho error.

En nuestro estudio, se decidió analizar solo las indicaciones de antibióticos y antitérmicos, considerando estos dos como medicaciones de uso más frecuente en las salas de internación de pediatría. Por otra parte, el método de recolección de datos fue manual, con el inherente error humano que se pudo haber cometido.

En los últimos tiempos se ha observado una tendencia a estudiar los errores en medicina y su epidemiología; esto conduce a tener una mayor actitud crítica y sentido de responsabilidad por el

paciente, ambos resultan favorables en el proceso de disminuir la cantidad de errores que se cometen en la práctica médica.

El presente trabajo presenta la potencial debilidad de los trabajos retrospectivos, en relación con la posibilidad de sesgos en el registro de las variables. Sin embargo, todas las indicaciones médicas fueron analizadas por los mismos revisores, respetando el vademécum pediátrico,

favoreciendo la validez interna de nuestras observaciones.

Conclusión

Se constató 40% de errores en las prescripciones médicas analizadas. El error más frecuente fue el cálculo de dosis de antibióticos y en el caso de antitérmicos, la omisión de concentración farmacológica.

Bibliografía

1. Hofer TP, Kerr EM, Hayward RA. What is an error?. *Eff Clin Pract* 2000; 3:1-10.
2. Ceriani Cernadas JM. El error en medicina: reflexiones acerca de sus causas y sobre la necesidad de una actitud más crítica en nuestra profesión. *Arch Argent pediatr* 2001; 99(6)
3. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To err is human: building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
4. Ceriani Cernadas, JM. Errores de diagnóstico en la práctica médica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):194-195 / 194
5. National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention. About medication errors. Disponible en: <http://www.ncc-merp.org/aboutMedErrors.html>.
6. Barroso Pérez C, Juárez Giménez JC, Moraga Llop FA. Errores de medicación. *An Pediatr (Barcelona)*. 2001; 55(6):501-502.
7. Taketomo, Jane H, Donna M. Kraus. *Manual de prescripción pediátrica y neonatal*, año 2014
8. Otero P, Leyton A, Mariani G, Ceriani Cernadas JM, The Patient Safety Committee. Medication Errors in Pediatric Inpatients: Prevalence and Results of a Prevention Program. *Pediatrics* 2008;122:e737
9. Serra V, Pena F, Ossorio F, et al. Errores de prescripción de drogas endovenosas en una unidad de cuidados neonatales de la ciudad de Buenos Aires. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2012; 69 (1): 15-19

Autismo Sindrómico o Secundario

Giordano F

Resumen

El diagnóstico de autismo se basa en la identificación de determinados criterios conductuales. No existe ninguna prueba biológica que permita diagnosticar el autismo. Sin embargo, un número considerable de casos de autismo, estimado entre el 11 y 37 %, está asociado a Síndromes específicos, que pueden ser identificado en base a las características clínicas, o mediante algún marcador biológico. Estos casos se conocen como autismo sindrómico o secundario o Síndromes dobles. Existe una relación entre el autismo y ciertas enfermedades genéticas, metabólicas, epilepsia, infecciones del sistema nervioso y exposición intrauterina a determinadas sustancias.

Palabras clave: Autismo Sindrómico. Autismo Secundario. Autismo Idiopático Trastornos del espectro autista.

Abstract

The diagnosis of autism is based on the identification of certain behavioural criteria, but there is no biological test that allows us to diagnose the disorder. Yet, a considerable number of cases of autism, estimated to be somewhere between 11 and 37%, are linked to specific syndromes that can be identified according to their clinical characteristics, or by means of some biological marker. These cases are known as syndromic autism or secondary or double syndromes. There is a relation between autism and certain genetic and metabolic diseases, epilepsy, infections of the nervous system and intrauterine exposure to certain substances.

Key words: Syndromic Autism. Secondary Autism. Idiopathic Autism. Autism Spectrum Disorders.

Introducción

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) se expresan con compromiso en la socialización, trastorno en el desarrollo del lenguaje (verbal y no verbal) e intereses restringidos con conductas re-

petitivas. La frecuencia estimada en la población general es de 1 de cada 68 personas. El reconocimiento temprano por parte del pediatra y el diagnóstico de una entidad específica asociada permiten un precoz y adecuado abordaje terapéutico, un correcto asesoramiento genético y un control evolutivo específico previendo posibles complicaciones relacionadas a la entidad de base.¹

En la mayoría de los casos de autismo no es posible detectar una etiología específica. Esto también es propio de otros trastornos del neurodesarrollo. Con el fin de poder clasificar de forma comprensible todos los casos, se definen dos grupos: el idiopático y el secundario. En general cuando se habla de autismo sin otra especificación, se sobreentiende que se hace referencia al autismo idiopático o primario, que es aquel sin síndrome asociado.³

El autismo secundario ha sido denominado autismo sindrómico¹. También ha sido utilizada con la misma intención la calificación de Síndromes dobles². Para que un paciente sea considerado como portador de un Síndrome doble se requiere que el segundo Síndrome sea una enfermedad que en su origen haya sido descrita en pacientes no autistas, y que la mayoría de los pacientes con el segundo Síndrome no sean autistas.

Material y Metodos

Es un trabajo monográfico. Se busco y analizo bibliografía usando artículos y libros desde el año 2010 al año 2016 inclusive, donde se explica que es el Autismo Sindrómico o Secundario y sus diferencias con el Autismo idiopático.

Desarrollo

Cuando una enfermedad o síndrome se presenta asociado al autismo, no significa necesariamente que exista una relación etiológica entre ambos problemas. Por lo tanto, solo se puede considerar un caso como autismo secundario si se puede determinar un nexo causal entre ambos trastornos; y además la prevalencia estimada de autismo en el grupo de pacientes con el Síndrome, exceda ampliamente la prevalencia de autismo para la población general.⁴

La mayor parte de los estudios sitúan la prevalencia de autismo sindrómico entre el 11 y el 37% de los casos de autismo.⁵

Esta gran diferencia se puede explicar por diversos motivos:

Dirección Postal: Fernando Giordano. Salud Escolar Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 CP : C1270AAN - CABA. Email: fernandogio@gmail.com

- El año en el que se llevó a cabo el estudio. Los enormes avances genéticos de los últimos diez años han incrementado extraordinariamente la identificación de enfermedades genéticas bien definidas.
- La identificación de autismo en individuos con retardo mental profundo, puede ser difícil. Si tenemos en cuenta que los casos secundarios tienden a asociarse a casos con retardo mental profundo, la precisión en el diagnóstico de autismo, en estos casos, tendrá una fuerte influencia en la determinación del porcentaje de autismo sindrómico. Se estima que entre el 70 y 80% de los autistas padece retardo mental.⁹
- Muchos pacientes con un Síndrome específico, no son contabilizados como autistas, pues se entiende que con dicho Síndrome ya se identifica el paciente. Por ejemplo en un paciente con Síndrome X frágil y autismo, es posible que sea obviada su segunda condición.
- El concepto de trastornos de espectro autista (TEA), amplía enormemente el número de niños que pueden estar incluidos dentro un concepto amplio de autismo, y en consecuencia contribuye a disminuir la proporción de casos secundarios, al incorporar formas leves de autismo.

Bases genéticas del autismo

Múltiples evidencias científicas y epidemiológicas indican una clara contribución de los factores genéticos en la etiopatogenia de los TEA, sin embargo, aún no se ha podido identificar un único factor genético. Esta prevalencia muestra un incremento en los últimos años; debido a la inclusión en esta categoría de niños con fenotipo mas amplio, sumado a la utilización de técnicas de reconocimiento mas certeras y, en buena parte, al mayor conocimiento que hoy existe sobre estas patologías. Básicamente, pueden discriminarse dos formas diferentes: una idiopática, en la que todas las causas reconocibles, capaces de ser determinantes, han sido descartadas; y las formas secundarias, en las que el autismo constituye un elemento más de un cuadro muy complejo, ya sea de causa ambiental o genética (esclerosis tuberosa, síndrome de X frágil, síndrome de Down, prematuridad, etc.).

Causas de Autismo Sindrómico

Las enormes aportes de la genética molecular en los últimos 15 años han permitido situar en el primer lugar como causas de autismo los Síndromes y enfermedades genéticas. Sin embargo, todavía se está lejos de poder ofrecer una prueba genética que permita descartar todas las opciones de este grupo. Otro grupo, mucho menos frecuente,

es el de las enfermedades metabólicas del sistema nervioso. También en este caso los estudios son de un gran costo y complejidad, por lo cual deben ser orientados de acuerdo con la presencia de algunos síntomas claves. La distinción entre enfermedades genéticas y errores congénitos del metabolismo es totalmente artificial, si se tiene en cuenta que la metabolopatías congénitas también son enfermedades hereditarias³.

Las causas perinatales, a veces erróneamente sobrealvaloradas, tienen poco interés como factores causales aislados. Por el contrario, tienen gran relevancia los factores tóxicos prenatales, que deben ser investigados minuciosamente a partir del relato de la familia. A continuación se exponen las distintas causas de autismo sindrómico.

1.- Trastornos Genéticos

Es el grupo más interesante de autismo sindrómico, porque además de ofrecer un repertorio de diagnósticos específicos, contribuye al conocimiento de las bases genéticas del autismo idiopático. Por tanto se justifica ampliamente la realización sistemática de un cariotipo en todos los niños diagnosticados de autismo, añadiendo el estudio molecular de Síndrome X frágil para los casos con retardo mental y fenotipo compatible. En algunos centros se lleva a cabo, de forma sistemática, la investigación de deleciones y duplicaciones en la región 15q11-13 mediante técnicas moleculares a causa de su elevada frecuencia en el autismo¹. De todas formas, en los pacientes autistas se han encontrado alteraciones en prácticamente todos los cromosomas¹⁰. Oros síndromes genéticos que se asocian con TEA son Prader Willy, Angelman y Rett. Ciertas regiones tienen un peso importante: La región 7q31-q33, a la que se supone una importante implicación el lenguaje, parece fuertemente asociada al autismo¹¹. Las alteraciones en el locus 15q11-q13 se encuentran con relativa frecuencia, sobre todo las duplicaciones, presentes en el 1% de personas autistas. También han sido halladas ciertas variantes alélicas en el gen transportador de serotonina en 17q11-q22, más frecuentes en personas autistas que en personas no autistas¹².

2.- Metabolopatías que pueden asociarse a autismo

El cuadro típico será el de una encefalopatía crónica evolutiva o un retraso mental grave donde no predomina el autismo.

Hasta el presente la investigación neurometabólica en el autismo no ha resultado productiva al mismo nivel que lo está siendo la genética molecular. No por ello dejan de resultar muy prometedores los hallazgos generados en el gen transportador

de serotonina y los receptores de serotonina. Es interesante mostrar la función del eje hipotálamo-hipofisario en los trastornos del sueño frecuentes en autistas, en el posible papel de la oxitocina en la conducta social, y por último, los efectos del estrés en la función cerebral. También son esperanzadoras las investigaciones en las alteraciones de los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) en el hipocampo⁶.

Desde una aproximación clínica se constata que las enfermedades metabólicas del sistema nervioso central, son una causa rara de autismo, por lo cual no parecería razonable llevar a cabo rutinariamente complejos estudios metabólicos.

Se debe pensar en una metabopatía del sistema nervioso ante determinados síntomas que pueden ser sugestivos de las mismas. Habida cuenta del curso progresivo que se suele observar en las metabopatías del sistema nervioso, los síntomas autistas suelen venir precedidos de otras manifestaciones neurológicas, que habrán motivado el proceso diagnóstico antes de instaurarse los síntomas. También resulta posible que el componente autista, quede oculto en el contexto de un deterioro global del funcionamiento del sistema nervioso. El nivel de screening más básico ante alguna característica sugestiva de trastorno metabólico consiste en la determinación en sangre de los parámetros bioquímicos básicos y de un equilibrio ácido-base; y en sangre y orina de aminoácidos, ácidos orgánicos y mucopolisacáridos⁷. Ejemplos de las mismas son Mucopolisacaridosis, Fenilcetonuria, Leucodistrofia Metacromática, entre otros.

3.- Epilepsia

Entre el 25 y 35% de los autistas padecen epilepsia, con dos claros picos de incidencia según edad, el primero entre los 0 y 3 años y el segundo en la adolescencia.⁹

Los autistas presentan síntomas fácilmente confundidos con crisis como reacciones conductuales aparentemente paroxísticas conductas que simulan ausencias, estereotipias y ver alteraciones EEG inespecíficas muy comunes en pacientes con trastornos del neurodesarrollo principalmente en trazados de sueño.

Todos los estudios coinciden en que la prevalencia de epilepsia dentro del autismo es mucho más elevada en los casos con retardo mental profundo. También se constata la misma discrepancia si se compara la frecuencia de aparición de epilepsia entre los autismos secundarios con los autismos idiopáticos. Ciertos trastornos tienen una relación muy clara con el autismo como el Síndrome de West y la Afasia epiléptica adquirida o Síndrome de Landau Kleffner.¹⁰

4- Enfermedades Infecciosas.⁹

Aunque las infecciones son una causa rara de autismo, merece tomarlas en consideración, puesto que aportan algunos datos relacionados con las características lesionales. Las infecciones que han sido implicadas en el autismo son :

4.1.- Infecciones prenatales:

- Rubéola Congénita
- Toxoplasmosis Congénita
- Citomegalovirus Congénito

En relación a la rubéola congénita, cuando la agresión se produce en el segundo trimestre la afectación es más leve. Este dato sugiere que el periodo vulnerable del cerebro para que se exprese el autismo, cabe situarlo durante el primer trimestre.

4.2.- Infecciones postnatales :

- Encefalitis herpética: Encefalopatía aguda infecciosa viral que puede debutar con cuadro autista o dejarlo como secuela.
- Se asocia con mayor frecuencia a retraso mental o a encefalopatía crónica no evolutiva.

Discusión

Si bien el diagnóstico etiológico en el autismo, puede resultar frustrante debido a la baja frecuencia con la que se encuentra una causa específica, nunca debe obviarse el abordaje del mismo. Las razones que justifican esta afirmación son:

- El conocimiento de una causa específica, permite cuantificar con cierta precisión el riesgo genético como en el Síndrome X frágil.
- Permite avanzar en el conocimiento de las bases genéticas del autismo idiopático como en la delección y duplicación 15q11-q13.

El gran número de enfermedades genéticas relacionadas con el autismo, y el costo elevado de algunos exámenes genéticos, impiden en el momento actual un screening global de forma sistemática. De todo ello deriva la importancia de la valoración pediátrica que debe consistir precisamente en sistematizar la solicitud de interconsultas oportunas, para cada caso concreto, a partir de un amplio conocimiento de los síndromes relacionados con el autismo, ya que las causas genéticas, que son las más frecuentes, no son investigadas en casi un 40% de los casos.¹⁰

El diagnóstico precoz es un desafío en el contexto del control pediátrico porque no hay signos patognómicos o señales inequívocas, ni un examen de laboratorio que compruebe la existencia de un TEA.

Observamos en la Tabla N° 1 donde se describen los síntomas precoces que pueden aparecer a partir de los 6 meses de vida y que los pe-

diatras debemos reconocer para poder realizar el diagnostico lo mas rapido posible.⁸

Conclusión

El pediatra debe estar atento a las manifestaciones tempranas de los TEA, derivar en forma temprana y oportuna a neurología infantil, ge-

nética, fonoaudiología, psicología, psiquiatría infantil y terapeuta ocupacional.

Estos especialistas deberán encargarse de confirmar el diagnostico y solicitar estudios complementarios en caso que sean necesarios para determinar en lo posible el diagnostico etiológico de un autismo secundario o idiopático.

TABLA N°1

Señales de alarma para iniciar el estudio de un posible trastorno del espectro autista.

No observar sonrisas u otras expresiones placenteras a partir de los 6 meses.

No responder a sonidos compartidos, sonrisas u otras expresiones a partir de los 9 meses.

No balbucear a los 12 meses.

No hacer o responder a gestos sociales (señalar, mostrar, decir adiós con la mano, etc.) a partir de los 12 meses.

No decir palabras sencillas a partir de los 16 meses.

No hacer frases espontáneas de dos palabras con sentido (no ecolalia) a partir de los 24 meses.

Cualquier pérdida de lenguaje o habilidad social a cualquier edad.

Bibliografía

- 1- Valdez D, Ruggieri V. (comps.), Autismo. Del Diagnóstico al Tratamiento. Editorial Paidós. Buenos Aires. Año 2011.
- 2- Gilberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. London: McKeith Press; 2010.
- 3- Campistol J, Arroyo H, Ruggieri V. Neurología para pediatras. Enfoque y manejo práctico. Editorial Panamericana. Barcelona. Año 2011.
- 4- Swillen A, Hellemans H, Steyaert J, Fryns JP. Autism and genetics: high incidence of specific genetic syndromes in 21 autistic adolescents and adults living in two residential homes in Belgium. Am J Med Gen 2010; 67: 315-6.
- 5- Fejerman N. (comp.). Trastornos del desarrollo en niños y adolescentes : conducta, motricidad, aprendizaje, lenguaje y comunicación. Editorial Paidós. Buenos Aires. Año 2010.
- 6- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics 2014; 113: 472-86.
- 7- Ruiz Lázaro P, Posada de la Paz M, Hijano Bandera F. Trastornos del espectro autista. Detección precoz. Rev Pediatr Atenc Primaria v.11 supl.17. Madrid 2011.
- 8- Giordano F. Función del Pediatra de Cabecera en el Diagnóstico temprano y las derivaciones adecuadas del niño con Trastorno del Espectro Autista. Revista Pediátrica Elizalde. Diciembre 2015; Pag 9-15, Vol. 6 (1-2) 1-54
- 9- Mulas F, Ros Cervera G, Millá M et al. Modelos de intervención en niños con Autismo. Rev Neurol 2015; 50 (Supl 3): S77-S84
- 10- Artigas Pallarés J., Gabau Vila E. Guitart Feliubadaló M. El autismo sindrómico: I. Aspectos generales. REV NEUROL 2015; 40 (Supl 1): S143-S149
- 11- Artigas-Pallarés; J. Narbona. Trastornos del neurodesarrollo. Viguera Editores. Barcelona (España). Año de publicación 2011.
- 12- Balbuena F. Etiología del autismo: v el continuo idiopático-sindrómico como tentativa explicativa. Rev. chil. neuro-psiquiatr. Vol. 53 N°. 4 p. 269-276. Año 2015.

Enfermedad por arañazo de gato como causa de microabscesos hepatoesplénicos, a propósito de un caso

Grisolía, Nicolás Ariel ; De Lillo, Leonardo

Resumen

La enfermedad por arañazo de gato causada por *Bartonella Henselae* suele manifestarse como un cuadro de adenopatías regionales de evolución subaguda, aunque un escaso porcentaje presenta manifestaciones atípicas.

Compartimos el caso de un niño de 3 años de edad, con síndrome febril prolongado, abscesos hepatoesplénicos, anemia y compromiso de su estado general de un mes de evolución.

La afectación hepatoesplénica consiste en la formación de granulomas necrosantes en hígado y/o bazo. Ante la observación de estas lesiones debe considerarse la enfermedad y confirmar el diagnóstico mediante serología.

El tratamiento de la bartonelosis de presentación hepatoesplénica, salvo algunas excepciones, debe ser sintomático.

Palabras Clave: enfermedad por arañazo de gato, microabscesos hepatoesplénicos, *Bartonella Henselae*.

Abstract

The cat-scratch disease caused by Bartonella Henselae is usually manifested as a regional lymphadenopathy of subacute evolution, although a small percentage of these cases that present atypical manifestations.

We share a 3-year-old child case suffering from prolonged febrile syndrome, hepatosplenic abscesses, anemia, and a one month evolution compromised overall condition.

Hepatosplenic involvement consists of the formation of necrotizing granulomas in the liver and / or the spleen.

In presence of these injuries, we must suspect this disease as a possible diagnostic and it's required to be confirmed by serology.

Besides a few exceptions, the treatment of bartonellosis with hepatosplenic, should be symptomatic.

Autores: Grisolía, Nicolás Ariel. Residente de clínica pediátrica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. De Lillo, Leonardo. Jefe de Internación CEM 5, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Dirección: Montes de Oca 40 (1270).

E-mail: nicolasarielgrisolia@hotmail.com

Introducción

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) causada por *Bartonella Henselae* suele manifestarse como un cuadro de adenopatías regionales de evolución subaguda, que puede acompañarse de otros síntomas como fiebre y compromiso del estado general, habitualmente leves. En un porcentaje variable de los casos (5-25%), se presenta con manifestaciones atípicas, las que incluyen síndrome febril sin foco, granulomas hepatoesplénicos, neuroretinitis, convulsiones y osteomielitis entre otras. En sujetos inmunocomprometidos puede presentarse como endocarditis, bacteriemia, angiomas bacilar y peliosis hepática.¹⁻²

Los organismos pertenecientes al grupo *Bartonella* (*Bartonella Spp.*) son hallados en múltiples reservorios, siendo los gatos el más frecuente en el caso de *Bartonella Henselae*.³

En las infecciones por *Bartonella spp.* no existe un tratamiento universalizado, por lo que debe adaptarse a la situación clínica de cada paciente.³

Se presenta el caso de un niño de 3 años de edad, con síndrome febril prolongado, abscesos hepatoesplénicos, anemia y compromiso de su estado general de aproximadamente 1 mes de evolución.

Caso clínico

Paciente de 3 años de edad, previamente sano, con registros febriles diarios de 1 mes de evolución. Concorre en regular estado general, con astenia marcada y palidez generalizada, sin otros hallazgos al examen físico.

Se realiza radiografía de tórax que no informa hallazgos de interés y ecografía abdominal que evidencia imágenes hipoecoicas compatibles con microabscesos hepatoesplénicos (figura 1). Debido a estos hallazgos se decide su internación.

Como datos de laboratorio se destacan leucocitos 12700/mm³ con fórmula repartida, hemoglobina 8.7 mg/dl, hematocrito 26.9%, plaquetas 511000/mm³, velocidad de eritrosedimentación globular 100/mm³. glucemia 83 mg/dl, urea 20.9 mg/dl, creatinina 0.37 mg/dl, calcio sérico 8.92 mg/dl, fósforo 4.21 mg/dl, magnesio 2.21 mg/dl, ácido úrico 2.8 mg/dl,



colesterol 135 mg/dl, bilirrubina total 0.5 mg/dl y directa 0.2 mg/dl, fosfatasa alcalina leucocítica 151 UI/l, aspartato aminotransferasa 19 UI/l, alanina aminotransferasa 7UI/l, lactato deshidrogenasa 360 UI/l, proteínas totales 6.37 g/dl, albúmina 3.5 g/dl, proteína C reactiva 54.92 mg/dl. Se realizaron hemocultivos y urocultivo, ambos negativos.

El paciente inició antibioticoterapia con Ceftriaxone 50 mg/kg/día y Clindamicina 30 mg/kg/día, sin respuesta adecuada, continuando con registros febriles y reactivantes de fase aguda elevados.

Se realizó fondo de ojo, ecocardiografía y centellograma óseo corporal total en búsqueda de focos profundos sin hallazgos patológicos. Dosaje inmunoglobulinas IgA 227 mg/dl, IgM 255 mg/dl, IgG 1080 mg/dl, IgE 181 UI/ml. Proteinograma electroforético: albúmina 2.87 g/dl, $\alpha 1$ 0.21g/dl, $\alpha 2$ 1.36 g/dl, $\beta 1$ 0.43 g/dl, $\beta 2$ 0.42 g/dl, gamma 1.01 g/dl, proteínas totales 6.3 g/dl. Procalcitonina 0.34 ng/ml. Serologías para

Toxocara, Toxoplasmosis, Hepatitis, Citomegalovirus, Epstein Barr y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), al igual que PPD, negativas. Debido al antecedente referido de contacto reiterado y prolongado con un gato pequeño de la familia, se solicitó inmunofluorescencia indirecta (IFI) para *Bartonella Henselae*, constatando IgM e IgG positiva con títulos mayores a 1/256.

Se interpretó, debido a la epidemiología y al hallazgo serológico, infección por *Bartonella Henselae*. Se decide continuar con mismo esquema antibiótico.

El paciente evolucionó favorablemente a partir del día 15 de tratamiento, con mejoría progresiva de la curva térmica y su cuadro anémico. Presentó adecuada recuperación ponderal y remisión progresiva de sus imágenes hepáticas. Se otorgó alta clínica luego de 20 días de tratamiento endovenoso, con indicación de trimetoprima sulfametoxazol 10 mg/kg/día y control ambulatorio con servicio de infectología. El

paciente discontinuó el seguimiento por motivos desconocidos.

Discusión

Las bartonellas son bacterias gram negativas, aerobias, no móviles, pleomórficas, flageladas; se comportan como intracelulares facultativas y son de difícil cultivo.³

Bartonella spp. causan una serie de enfermedades de origen zoonótico que afectan a los humanos, consideradas emergentes y re-emergentes.⁴

Si bien la fisiopatología de la infección por *Bartonella* es compleja, un rasgo común de este grupo es su tropismo por los hematíes y por las células endoteliales. Estos eritrocitos infectados pueden tener una supervivencia normal o reducida. Además generan diversas interleucinas que atenúan los efectos de la respuesta inflamatoria.³

Una de las características de *Bartonella spp.* es que cada especie tiene distintos reservorios a través de los cuales ingresan al organismo y pueden afectar todos los órganos, generando distintas manifestaciones clínicas.⁴ Estas son: enfermedad por arañazo de gato, fiebre de las trincheras, bacteriemia persistente, endocarditis, enfermedad de Carrión. Así mismo, se han descrito manifestaciones respiratorias y otorrinolaringológicas (nódulos pulmonares, masa en cuello), gastrointestinales (hepatoesplenomegalia, hepatitis granulomatosa, absceso hepatoesplénico), cardíacas (derrame pericárdico, miocarditis), hematológicas (anemia hemolítica), neurológicas (cefalea crónica, absceso cerebral, encefalitis, convulsiones, meningitis aséptica, osteomielitis vertebral) y oftalmológicas (síndrome de Parinaud, neuropatía óptica, retinitis aguda, uveítis, endoftalmítis).⁵⁻⁷ Por último, *Bartonella spp.* son reconocidas como causa de fiebre prolongada y de origen desconocido.³ Estas variedades no parecen relacionarse con el estado inmunológico del paciente.⁵ En inmunodeprimidos se ha observado angiomatosis bacilar y peliosis hepática.³

La afectación hepatoesplénica descrita por primera vez en 1985 por Rocco et al, consiste en la formación de granulomas necrosantes en hígado y/o bazo. El dolor abdominal constituye el signo guía de la forma hepatoesplénica, aunque aparece en el 64 % de los casos.^{5, 8}

La tomografía axial computada (TAC) o ecografía abdominal son los métodos imagenológicos más utilizados. Es de elección el ultrasonido debido a su accesibilidad. Las lesiones hipo-

densas/ecogénicas en hígado y/o bazo son características, pero no patognomónicas. Ante estas lesiones debe considerarse la enfermedad y confirmar el diagnóstico mediante serología. Por ello, ante una historia indicativa de enfermedad se ha propuesto la práctica de una ecografía abdominal, incluso en pacientes sin síntomas abdominales.⁵

El diagnóstico clínico de las formas atípicas de esta enfermedad es difícil, en especial cuando no existen adenopatías periféricas o no se refiere el antecedente de contacto con gatos u otros animales domésticos que transmitan la enfermedad.⁵

El diagnóstico de la enfermedad por arañazo de gato se basa en los siguientes criterios:

- Contacto frecuente con gatos, aun cuando el sitio de inoculación no sea visible.
- Linfadenopatías supurativas en que se haya descartado otras etiologías: tuberculosis y otras micobacterias, hongos, enfermedad linfoproliferativa maligna, etc.
- Aspirado ganglionar con tinción argéntica de Warthin-Starry positiva, con presencia de bacilos pleomórficos e histología compatible con *B. Henselae*.
- Serología positiva para *B. Henselae* ($\geq 1/64$).^{6, 9}

Es importante tener en cuenta que los exámenes de laboratorio generales no constituyen un aporte significativo para el diagnóstico de la EAG.

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de la bacteria. Debido al bajo rédito de los cultivos y a la característica invasiva de la toma de muestra, el método más utilizado es la detección de anticuerpos específicos. El estándar de oro es la detección de IgG mediante Inmunofluorescencia, siendo el título de corte recomendado de 1/64.³ Un reciente estudio en Chile recomienda un título de 1/256. Es importante tener en cuenta que la serología de IgM no puede reemplazar al dosaje de IgG.¹

El tratamiento en los pacientes infectados por *Bartonella spp.* no es fácil ya que se debe adaptar a cada especie y a cada situación clínica.³

La concentración mínima inhibitoria de los fármacos no se correlaciona adecuadamente con su eficacia in vivo, debido a la escasa penetración en los hematíes, donde las *Bartonellas* se encuentran protegidas, de ahí la necesidad de asociar en ocasiones varios antimicrobianos.³

En el huésped inmunocompetente la afectación hepatoesplénica habitualmente cursa de forma benigna desapareciendo los granulomas en 1-5 meses aunque se ha descrito en algún

caso su evolución a calcificaciones hepáticas y viscerales. Debido a esto, se postula que el tratamiento debe ser sintomático, entendiéndose este como analgésico y antipirético.⁵

La antibioticoterapia sería beneficiosa particularmente en los casos con manifestaciones agudas graves o con síntomas sistémicos, y en los niños con alteraciones inmunológicas.^{2,9} Se recomienda utilizar macrólidos como azitromicina o claritromicina, o alternativas que incluyen rifampicina, ciprofloxacina, gentamicina y cotrimoxazol.³ Nuestro paciente recibió ceftriaxona y clindamicina hasta realizar el diagnóstico etiológico, momento en el cual se rotó antibioticoterapia a trimetoprima sulfametoxazol (cotrimoxazol).

Conclusiones

El diagnóstico clínico de las formas atípicas es difícil, en especial cuando no existen adenopatías periféricas o no se refiere el antecedente de

contacto con gatos u otros animales domésticos que pueden transmitir la enfermedad.

La afectación hepatoesplénica consiste en la formación de granulomas necrosantes en hígado y/o bazo. El dolor abdominal es un síntoma jerarquizable, aunque no siempre está presente. La ecografía abdominal es el método más utilizado para detectar las lesiones en hígado y bazo. Ante este compromiso, debe sospecharse la enfermedad y solicitar serología para confirmar el diagnóstico. El Gold Estándar es la detección de IgG mediante Inmunofluorescencia, siendo el título de corte recomendado de 1/64. El tratamiento en los pacientes infectados por *Bartonella* spp. se debe adaptar a cada especie y a cada situación clínica. En el caso de la bartonelosis de presentación hepatoesplénica, salvo inmunocomprometidos y pacientes en mal estado general, el tratamiento podría consistir en analgesia y antipirexia, sin ser necesaria la antibioticoterapia.

Bibliografía

1. Abarca K., Winter M., Marsac D., Palma C., Contreras A., Ferrés M.: Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por *Bartonella Henselae*. Rev Chilena Infectol 2013; 30(2): 125-128.
2. Navarrete M., Täger M., Wenzel MS., Podestá L., Pincheira M., Zaror, L.: Formas atípicas de enfermedad por arañazo de gato, Valdivia. Rev Chil Infect 2003; 20(4): 257-261.
3. Blanco JR., Raoult D.: Enfermedades producidas por *Bartonella* spp. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(5): 313-20.
4. Pérez-Martínez L., Blanco JR., Oteo JA: Tratamiento de las infecciones por *Bartonella* spp. Rev Esp Quimioter 2010; 23(3): 109-114.
5. Navarrete LV., Solas VP., Martín CM., Sala IS., Maspoch RC., Oespina MS.: Abscesos esplénicos y enfermedad por arañazo de gato. An Esp Pediatr 2001; 55: 365-368.
6. Zepeda J., Morales J., Letelier H., Delpiano L.: Osteomielitis vertebral por *Bartonella Henselae*: a propósito de un caso. Rev Chil Pediatr 2015; 87(1): 53-8.
7. Tager M., Jahnsen J., Mediavilla M., Burgos R.: Bartonelosis ocular: reporte de tres casos. Rev Chil Infect 2008; 25(1): 58-63.
8. Rocco VK., Roman RJ., Eigenbrodt EH.: Cat scratch disease: report of a case with hepatic lesions and a brief review of the literature. Gastroenterology 1985; 89(6): 1400-6.
9. Santarcángelo S., Sosa R., Dondoglio P., Valle L., Navacchia D.: Enfermedad por arañazo de gato como causa de fiebre de origen desconocido. Rev Chilena Infectol 2013; 30(4): 441-445.

Granuloma Aséptico Facial Idiopático, a propósito de un caso

Medina MC, Calafatello N

Resumen:

Granuloma aséptico facial idiopático (GAFI) es una enfermedad poco diagnosticada en pediatría. Fue descrita por primera vez en el año 1999, como abscesos fríos, ya que se manifiestan de manera similar a los producidos por bacterias, pero con leves signos inflamatorios. Luego fue renombrada en el 2001 como Granuloma Aséptico Facial Idiopático.

Este es el caso clínico de un niño de 1 año y 6 meses, que consulta por forúnculos en cara de 30 días de evolución, bajo tratamiento con antibióticos desde hace 3 semanas. Se realiza seguimiento, prolongando el tratamiento antimicrobiano y realizando estudios complementarios. Ante la falta de respuesta, se realiza interconsulta con servicio de dermatología quien diagnostica por clínica granuloma aséptico facial idiopático y se solicita biopsia para confirmar diagnóstico. Se toma conducta expectante.

Abstract:

Idiopathic aseptic facial granuloma is a common low-grade pediatric disease. It was described in 1999, as cold abscesses because they resembled abscesses produced by bacteria, but with slight inflammatory signs, to be renamed in 2001 as an idiopathic aseptic facial granuloma.

The etiology is unknown cause, the diagnosis is clinical, and treatment is symptomatic. This is a clinical report of a 1 year and 6-month child, who consults for boils on the face of 30 days of evolution, under treatment with antibiotics for 3 weeks. The follow up was made prolonging the antimicrobial treatment and carrying out complementary studies. In the absence of response, the patient is diagnosed with idiopathic aseptic facial granuloma by clinic, expecting biopsy to confirm and took an expectant management.

Caso clínico:

Paciente de 1 año y 6 meses, sin antecedentes personales de interés, consulta por presentar nódulos violáceos en cara de 30 días de evolución.

Realizó tratamiento con amoxicilina por 3 semanas y por falta de respuesta concurre a nuevo control. Al momento del examen físico presentaba 3 nódulos violáceos, blandos, fríos ubicados en ambas mejillas y en región de párpado izquierdo de 2 x 1,5 cm, 1,5 x1,5 cm y 0,5 x0,5 respectivamente. El nódulo de párpado superior presentó drenaje espontáneo. Se decide rotar antibiótico por trimetoprima-sulfametoxazol 10 mg/kg/día. Luego de 72 hs de tratamiento continúa sin cambios y con resultado de cultivo negativo, el paciente fue evaluado por el servicio de dermatología quien realiza diagnóstico clínico de GAFI (a la espera de confirmación por biopsia).

Introducción:

Granuloma Aséptico Facial Idiopático es una entidad poco frecuente en pediatría. Fue descrita en 1999 como abscesos fríos ya que recordaban a los abscesos, pero con leves signos inflamatorios¹, para luego ser renombrada en el 2001, como Granuloma Aséptico Facial Idiopático (GAFI). Refiere que la entidad no es rara, pero probablemente poco reportada en la literatura o reportada con otro nombre. Sería Tendría que ser reconocida porque a pesar de ser una enfermedad crónica, el pronóstico es bueno, no requiere estudios complementarios ni terapia agresiva².

La etiología es desconocida, pero se conocen hipótesis. La primera indica que podría estar relacionado con una reacción contra un antígeno embrionario desconocido, persistente en la dermis o contra un quiste epidérmico. Sin embargo, estudios histológicos no apoyan la hipótesis. Otra hipótesis es que GAFI puede ser un subtipo diferente de rosácea en niños^{3,4}.

En un estudio de 38 pacientes con diagnóstico de GAFI, se comprobó que 42,1% tenían al menos 2 criterios para rosácea pediátrica⁵.

Generalmente se caracteriza por la aparición de uno o más nódulos no dolorosos, eritematosos o violáceos en el área facial, preferentemente localizados en mejillas y párpados. La sospecha clínica se realiza por la característica de los nódulos, sin otros signos o síntomas asociados y que presenta mejoría nula a antibioticoterapia. Su curso es benigno y su duración aproximadamente 11 meses (entre 2 y 24 meses)⁶. Normalmente des-

Dirección Postal: María Cecilia Medina. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) E-mail: sassy_medina@hotmail.com

aparece sin dejar cicatrices y es de causa idiopática.

Aspecto clínico:

Las lesiones son característica de GAFI pero pueden confundirse con forunculosis bacterianas. Presentan uno o más nódulos no dolorosos, eritematosos o violáceos en el área facial, preferentemente localizados en mejillas y párpados. No son calientes y no tienen signos de flogosis ni eritema peri lesión. La evolución del cuadro es afebril, y el resto del examen físico no presenta particularidades.

Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza por sospecha clínica. El definitivo es a través de biopsia donde en la anatomía patológica se puede observar inflamación que ocupa todo el espesor de la dermis, histiocitos aislados, células gigantes multinucleadas y entremezclados con linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos, sin llegar a formar granulomas supurativos.

Si se realiza estudio ecográfico muestra lesión sólida, hipo ecoica sin depósitos de calcio. Si se toma muestra para cultivo lesión, no se observa desarrollo bacteriano.

Son diagnósticos diferenciales son forunculosis bacteriana y los tumores benignos, especialmente el pilomatrixoma de párpado. Este es una le-

sión única, dérmica o subcutánea, con morfología de pápula o nódulo que se diferencia de GAFI por presentar consistencia firme a la palpación, debido a su frecuente calcificación secundaria. Puede aparecer en cualquier parte de la piel con folículos pilosos. La diferencia con los forúnculos bacterianos es que estos, a la palpación son calientes y algunas veces doloroso, cuando se realiza cultivo pueden tener rescate bacteriano y presentan buena respuesta a antibioticoterapia.

Tratamiento:

No hay tratamiento específico. Es una enfermedad de curso benigno de resolución espontánea.

Discusión:

Este caso presentado, es un típico caso de granuloma aséptico facial idiopático. No es una entidad rara en Pediatría, pero la falta de reporte de casos puede hacer que pase desapercibida, realizando múltiples consultas a especialistas, estudios incómodos, invasivos e innecesarios y tratamientos prolongados con antibioticoterapia sin mejoría.

Conclusión:

Presentamos este caso para enfatizar la importancia de considerar el diagnóstico de GAFI con el fin de evitar tratamientos antibióticos o intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Bibliografía:

- 1- Léauté-Labrèze C, Maleville J, Taieb A. Dermatoses bacteriennes. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, eds. Dermatologie et Maladies Sexuellement Transmissibles. 3rd ed. Paris, France: Masson; 1999:114-121
- 2- Roul S, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Bioulac-Sage P, Maleville J, Taieb A. Idiopathic aseptic facial granuloma (pyodermite froide du visage): a pediatric entity. Arch Dermatol. 2001;137: 1253-5.
- 3- Boralevi F, Léauté-Labreze C, Lepreux S, Barbarot S, Mazereeuw-Hautier J, Eschard C and Taieb A et al, Idiopathic facial aseptic granuloma: a multicentre prospective study of 30 cases. Br J Dermatol. 2007;156:705-8.
- 4- Baroni A, Russo T, Faccenda F et al. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. Pediatr Dermatol 28 Sep 2012; DOI:10.1111/j.1525-1470.2012.01805.x.
- 5- Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Eschard C, Sebastien Barbarot, Boralevi F, Taieb A Léauté-Labreze C, IFAG and Childhood Rosacea: A Possible Link? Pediatric Dermatology Vol. 30 No. 4 429-432, 2013
- 6- Neri I, Raone B, Dondi A et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. Pediatr Dermatol 2013;30:109-111

Comentario respecto del Artículo

Tratamiento antibiótico abreviado en niños pequeños con Otitis Media Aguda

Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children.

Hoberman A, Paradise J, Rockette H, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope RS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2446-56.

Resumen efectuado por Ferreira Juan Pablo, Beaudoin María Laura.
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Background: Limiting the duration of antimicrobial treatment constitutes a potential strategy to reduce the risk of antimicrobial resistance among children with acute otitis media.

Methods: We assigned 520 children, 6 to 23 months of age, with acute otitis media to receive amoxicillin-clavulanate either for a standard duration of 10 days or for a reduced duration of 5 days followed by placebo for 5 days. We measured rates of clinical response (in a systematic fashion, on the basis of signs and symptomatic response), recurrence, and nasopharyngeal colonization, and we analyzed episode outcomes using a non inferiority approach. Symptom scores ranged from 0 to 14, with higher numbers indicating more severe symptoms.

Results: Children who were treated with amoxicillin-clavulanate for 5 days were more likely than those who were treated for 10 days to have clinical failure (77 of 229 children [34%] vs. 39 of 238 [16%]; difference, 17 percentage points [based on unrounded data]; 95% confidence interval, 9 to 25). The mean symptom scores over the period from day 6 to day 14 were 1.61 in the 5-day group and 1.34 in the 10-day group ($P = 0.07$); the mean scores at the day-12-to-14 assessment were 1.89 versus 1.20 ($P = 0.001$). The percentage of children whose symptom scores decreased more than 50% (indicating less severe symptoms) from baseline to the end of treatment was lower in the 5-day group than in the 10-day group (181 of 227 children [80%] vs. 211 of 233 [91%], $P = 0.003$). We found no significant between-group differences in rates of recurrence, adverse events, or nasopharyngeal colonization with penicillin-non-susceptible pathogens. Clinical failure rates were greater among children who had been exposed to three or more children for 10 or more hours per week than among those with less exposure ($P = 0.02$) and we found no greater among children

with infection in both ears than among those with infection in one ear ($P < 0.001$).

Conclusions: Among children 6 to 23 months of age with acute otitis media, reduced-duration antimicrobial treatment resulted in less favorable outcomes than standard-duration treatment; in addition, neither the rate of adverse events nor the rate of emergence of antimicrobial resistance was lower with the shorter regimen. (Funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the National Center for Research Resources; ClinicalTrials.gov number, NCT01511107.)

Resumen

Tratamiento antibiótico abreviado en niños pequeños con Otitis Media Aguda. Hoberman A, Paradise J, Rockette H, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope RS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2446-56.

Antecedentes: Limitar la duración del tratamiento antimicrobiano constituye una potencial estrategia para reducir el riesgo de resistencia antimicrobiana en niños con otitis media aguda.

Métodos: Se asignaron 520 niños, de 6 a 23 meses de edad, con otitis media aguda para recibir amoxicilina-clavulánico ya sea por una duración estándar de 10 días o por una duración reducida de 5 días seguido de placebo durante 5 días. Se midió las tasas de respuesta clínica (de forma sistemática, sobre la base de los signos y la respuesta sintomática), recurrencia, colonización nasofaríngea, y luego se realizó un análisis de no inferioridad. Las puntuaciones de los síntomas variaron de 0 a 14, con números más altos que indicaban síntomas más severos.

Resultados: Los niños que fueron tratados con amoxicilina-clavulánico durante 5 días presentaron mayor probabilidad de fracaso clínico que los que fueron tratados durante 10 días (77 de 229 niños [34%] frente a 39 de 238 [16%]; diferencia

porcentual de 17 con un IC95%, 9 a 25 (basados en datos no redondeados). La puntuación media del score sintomático durante el período del día 6 al día 14 fueron 1,61 en el grupo de 5 días y 1,34 en el grupo de 10 días ($P = 0,07$); la puntuación media en el día 12 a 14 fueron 1,89 frente a 1,20 ($P = 0,001$). El porcentaje de niños cuya puntuación de síntomas disminuyó más del 50% (indicando síntomas menos severos) desde el inicio hasta el final del tratamiento, fue menor en el grupo de 5 días que en el grupo de 10 días (181 de 227 niños [80%] vs 211 de 233 [91%], $P = 0,003$). No se encontraron diferencias significativas en las tasas de recidiva, eventos adversos o colonización nasofaríngea con patógenos resistentes a penicilina. Las tasas de fracaso clínico fueron mayores entre los sujetos que habían estado en contacto con tres o más niños por 10 o más horas por semana que entre aquellos con menor exposición ($P = 0,02$). La tasa de fracaso también fue mayor entre los niños con infección en ambos oídos que entre aquellos con Infección en un oído ($P < 0,001$).

Conclusiones: Los niños de 6 a 23 meses de edad con otitis media aguda, el tratamiento antimicrobiano reducido, presentaron resultados menos favorables que el tratamiento de duración estándar. Además, ni la tasa de eventos adversos ni la tasa de aparición de resistencia antimicrobiana fue menor con el régimen más corto. (Financiado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y el Centro Nacional de Recursos de Investigación, número ClinicalTrials.gov, NCT01511107).

Comentario

La Guía de Otitis Media Aguda (OMA) de la Academia Americana de Pediatría del 2013, men-

ciona que la duración óptima de la terapia antibiótica en pacientes con OMA es incierta; el tratamiento habitual de 10 días fue adoptado de aquel correspondiente a la Faringoamigdalitis estreptocócica. En un ensayo clínico que incluyó 291 niños, se demostró que en los pacientes entre 6 y 23 meses con OMA confirmada, el tratamiento reduce en forma significativa la duración de los síntomas y de la enfermedad.^(1,2) Sin embargo, la duración ideal del tratamiento no ha sido establecida. Asimismo, los esquemas acotados utilizados en pacientes más grandes, podrían reducir la resistencia microbiana.

Este ensayo clínico de no inferioridad de Hoberman involucró niños de 6 a 23 meses de edad con diagnóstico de otitis media aguda (OMA). Se evaluaron dos esquemas de tratamiento; el acotado (5 días + 5 días de placebo) versus el tradicional (10 días), utilizando amoxicilina ácido clavulánico (14:1) a 90mg/kg/día. Se demostró que, en esta población, el tratamiento abreviado presentó resultados menos favorables que el tratamiento de duración estándar. Por otro lado ni la tasa de efectos adversos ni la tasa de resistencia antimicrobiana resultó ser inferior en el grupo de tratamiento acotado.

Por lo tanto se puede concluir que un esquema de 10 días de terapia antimicrobiana en comparación con un curso breve de tratamiento antibiótico, presenta mejores resultados en la evolución de niños de 6 a 23 meses con OMA. Finalmente es necesario continuar investigando si el uso indiscriminado de antibióticos, frente al posible diagnóstico de OMA, es el factor predisponente del aumento de la tasa de efectos adversos y la creciente resistencia a estos fármacos.

Bibliografía

- 1- AAP. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Clinical Practice Guideline. 2013
- 2- Hoberman A. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. N ENGL J MED 2011 364;2: 105-115.

Comentario respecto del Artículo

Adherencia segura a la guía de sueño en la comercialización nacional de cunas y productos para bebés***Safe Sleep Guideline Adherence in Nationwide Marketing of Infant Cribs and Products***

Matthew Kreth, MD, FAAP, a Tammy Shikany, MAE, RRT, a,b Claire Lenker, LCSW, CCM, a R. Bradley Troxler, MD, FAAPa PEDIATRICS Volume 139, number 1, January 2017: e2 0161729

Resumen efectuado por Hamui Magalí, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Abstract

Background: Sudden infant death syndrome and sleep-related sudden unexpected infant death remain leading causes of infant mortality in the United States despite 4 safe sleep guideline restatements over the previous 24 years. Advertising and retail crib displays often promote infant sleep environments that are counter to the most recent American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines. **Methods:** Magazine advertisements featuring sleep in parenting magazines from 1992, 2010, and 2015 were reviewed for adherence. Crib displays from nationwide retailers were surveyed for adherence to the latest AAP safe sleep guidelines. The primary outcome was adherence to the guidelines. **Results:** Of 1758 retail crib displays reviewed, only half adhered to the latest AAP guidelines. The most common reasons for nonadherence were the use of bumper pads and loose bedding. The depiction of infant cribs and sleep products in magazine advertising has become significantly more adherent over time; however, 35% of current advertisements depict nonadherent, unsafe sleep environments. Magazine advertising portraying safe sleep environments revealed racial and ethnic disparities. **Conclusions:** Although improvements have been made over time with increased adherence to AAP safe sleep guidelines, significant deficiencies remain. Advertising continues to depict unsafe sleep environments. Crib manufacturers and retail establishments continue to market and sell bedding and sleep products considered unsafe by the AAP in approximately half of retail crib displays. Pediatric and public health care providers should continue educational and advocacy efforts aimed at the public, but should also include retailers, manufacturers,

and advertising professionals to foster improved sleep environments for all children.

Resumen

El síndrome de muerte súbita infantil y la muerte relacionada con el sueño en niños sigue liderando las causas de muerte infantil en los Estados Unidos a pesar de haber desarrollado en los últimos 24 años 4 guías de sueño seguro. La publicidad y los comerciantes de cunas promueven a menudo ambientes de sueño para niños que son contrarias a las guías más recientes de la Academia Americana de Pediatría (AAP)

Métodos: Se revisaron anuncios publicitarios acerca del sueño en revistas de crianza de 1992, 2010 y 2015. Vendedores minoristas de cuna de todo el país fueron encuestados por la adhesión a las últimas guías de sueño seguro de AAP.

Resultados: De 1758 cunas vendidas al por menor revisadas, sólo la mitad cumplió con las últimas pautas de AAP. Las razones más comunes para la no adherencia fueron el uso de almohadillas de parachoques y ropa de cama suelta. La representación de cunas y productos de sueño infantil en la publicidad de revistas se ha vuelto significativamente más adherente a las guías con el tiempo. Sin embargo, el 35% de los anuncios publicitarios actuales representan ambientes de sueño inaceptables e inseguros. La publicidad en revistas que retrata ambientes de sueño seguro reveló disparidades raciales y étnicas.

Conclusiones: Aunque se han logrado mejoras a lo largo del tiempo con una mayor adherencia a las guías de sueño seguro de AAP, persisten importantes deficiencias. La publicidad sigue representando ambientes de sueño inseguros.

Los fabricantes de cunas y los establecimientos minoristas continúan comercializando y vendiendo ropa de cama y productos de sueño considerados inseguros por la AAP en aproximadamente la mitad de las exhibiciones de cunas de venta al por menor. Los pediatras y especialistas en salud pública deben continuar los esfuerzos educativos y de promoción dirigidos al público, pero también deben incluir a vendedores minoristas, fabricantes y profesionales de la publicidad para fomentar la mejoría del ambiente de sueño para todos los niños.

Comentario

Los niños pasan gran parte de su tiempo en las cunas tanto despiertos como dormidos, muchas veces sin supervisión. Es importante tener en cuenta las siguientes sugerencias para disminuir el riesgo de muerte durante el sueño: los materiales de las cunas no deben tener astillas, ni tornillos expuestos o puntas filosas, la pintura no debe contener sustancias tóxicas. El espacio entre los barrotes debe ser de entre 4,5 y 6 cm, mientras que la altura debe ser de por lo

menos 60 cm. Las barandas móviles y las cunas con ruedas no se recomiendan, prefiriéndose las cunas de patas firmes y fijas. El colchón debe adaptarse a la cuna dejando menos de 2 cm de espacio entre ellos. La cuna debe estar separada por al menos 90 cm de monitores, cables, cadenas de cortinas, y cualquier elemento que pueda ser potencialmente peligroso.¹

Los anuncios publicitarios no adhieren en la mayoría de los casos a las guías de sueño seguro de la AAP. Se siguen vendiendo cunas y accesorios de cuna que no son seguros. Este artículo propone educar no solo al público en general sino también a los fabricantes y vendedores minoristas de cunas.

Considero que es elemental que los padres conozcan cómo deben ser las cunas y los accesorios que van en ella antes de comprar o mandar a construir una cuna, con el objetivo de crear un ambiente de sueño seguro en su casa. Es tarea de los pediatras conocer cuáles son las características que debe tener un ambiente de sueño para ser seguro y de hacer extensivo este conocimiento, para de esta manera colaborar a disminuir la muerte de los niños asociada al sueño.

¹Consenso sobre mobiliario infantil seguro. Comité Nacional de Prevención de Lesiones. Sociedad Argentina de Pediatría. Arch Argent Pediatr 2016;114(2):182-188

Consenso sobre Hemangiomas Infantiles 2016

Grees S., Abad ME., Angles V., Barabini LN., Cervini AB., Dominguez M., Farrero C., García Zubilaga P., Giachetti AM., Greco F., Jaime S., Lanoel A., Larralde M., Luna P., Manzur G., Nijamin T., Scacchi F., Sojo M., Yarza M.

Prólogo

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, la consulta a dermatólogos, pediatras y médicos de familia es habitual, por lo que consideramos trascendente su conocimiento. El advenimiento de nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento también nos han estimulado a hacer una amplia revisión de la literatura y los trabajos publicados por lo que hemos recurrido a bases de datos de Lilacs, Cochrane, Medline, Pub Med.

Nuestro objetivo es realizar una actualización de esta entidad, aportando además la experiencia de los diferentes profesionales y centros de referencia, convocados para este consenso.

Introducción:

Según la clasificación de las anomalías vasculares propuesta por la Sociedad internacional para el estudio de las anomalías vasculares (ISSVA-*International Society for the Study of Vascular Anomalies*) en 2014, los hemangiomas Infantiles (HI) se ubican en el grupo de los tumores vasculares (Tabla 1).

Los HI son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, teniendo mayor incidencia en el sexo femenino. Afectan del 3% al 10% de los niños.

Suelen aparecer después del nacimiento, crecen rápidamente durante el primer año de vida e involucionan con lentitud durante los siguientes 5 a 7 años.

Si bien la mayoría son asintomáticos y de evolución benigna, un 10% a 20 % tienen riesgo de complicarse especialmente durante la fase proliferativa. Dentro de las complicaciones más frecuentes podemos destacar la ulceración, el daño irreversible de algunas funciones vitales o la deformación estética permanente.

En ocasiones los HI constituyen un desafío para el pediatra, por lo cual la interconsulta temprana con el dermatólogo infantil con experiencia en el manejo de las anomalías vasculares es recomendable en los casos posibles de complicación.

Epidemiología:

Los HI tienen una prevalencia del 1 al 3% en los primeros días de vida y alrededor del 10% en el primer año. Aparecen durante el primer mes

TABLA N°1

Clasificación simplificada de anomalías vasculares (ISSVA 2014)

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares	
	Simples	Combinadas
Benignos:		
Hemangioma infantil		
Hemangioma congénito:	Malformaciones Capilares (MC)	MCV
o Rápidamente involutivo (RICH)		
o No involutivo (NICH)	Malformaciones linfáticas (ML)	MCL
o Parcialmente involutivo (PICH)		MCA-V
Angioma en penacho (Tufted)	Malformaciones venosas (MV)	MLV
Granuloma piógeno		MCLV
Localmente agresivos o borderline:		
Hemangioendotelioma kaposiforme	Malformaciones arterio-venosas (MAV)	MCLA-V
Sarcoma de Kaposi		MCVA-V
Otros		MCLVA-V
Malignos:		
Angiosarcoma	Fistulas arterio-venosas (FAV)	
Hemangioendotelioma epiteloide		

Abreviaturas: M: malformación, C: capilar, V: venosa, L: linfática, FAV: fistula arterio-venosa A: arterial

de vida en el 90% de los casos. Las mujeres se afectan 3 veces más que los varones.

La incidencia general en recién nacidos pretérmino (RNPT) es del 13%, incrementándose de forma inversamente proporcional con el peso. En RNPT con peso menor a 1.500 g la prevalencia es de aproximadamente 16% y en aquellos con peso menor a 1.000 g, de 23%. En los RN con edades gestacionales entre 25 y 30 semanas es de 19%, entre 30 y 35 semanas del 11% y a las 35 semanas o más del 8%.

Los factores de riesgo para su aparición son: sexo femenino, raza caucásica, prematuridad, bajo peso al nacer, edad materna avanzada, familiar de primer grado con HI, productos de gestación múltiple o gemelar, antecedente de preeclampsia, placenta previa, y punción de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico.

Etiotopatogenia

Los HI resultan de un crecimiento vascular benigno secundario a la proliferación de células endoteliales y pericitos.

La mayoría de los HI se presenta en forma esporádica. Sin embargo, existen reportes de familias con herencia autosómica dominante (AD). Han sido identificadas diferentes mutaciones como la del receptor integrina-like de tumores endoteliales y del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGF2). La existencia de HI como parte de síndromes como PHACE o SACRAL también sugiere mutaciones germinales o somáticas aunque no fue identificada ninguna mutación específica.

La patogenia del HI estaría vinculada a fenómenos de vasculogénesis y angiogénesis, mecanismos relacionados con vías de señalización celular que desarrollaremos a continuación. Dichos pasos tienen una importancia terapéutica para aquellos HI que lo requieren.

Factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor (VEGFR): La vía del VEGF es un punto de partida en la regulación de la angiogénesis y vasculogénesis. El aumento de la expresión del VEGF durante la fase proliferativa del HI, podría estar relacionado con el antecedente de hipoxia tisular.

Angiopoyetina (ANG) y Proteína Tirosina Quinasa (Tie2): Las señales de ANG a través del receptor Tie2 regulan distintos pasos en la remodelación vascular, maduración venosa e inflamación vascular.

Vía Notch: Esta vía ha sido implicada en la angiogénesis regulando la especificación de células endoteliales del sistema vascular venoso y arterial.

Vía mTOR (mammalian target of rapamycin): interviene en la organización del citoesqueleto, el transporte de membrana, la regulación del crecimiento, proliferación y apoptosis celular. El mTOR puede formar dos complejos de señalización: el mTORC1 y el mTORC2 y se une a la proteína RAPTOR (Regulatory Associated-Protein of mTOR). El mTORC1 es sensible a la rapamicina.

Mastocitos: Los mastocitos están presentes en los HI y predominan en la etapa proliferativa. Si bien su rol es poco conocido y se encuentra en estudio, la hipótesis de que intervengan en la regresión de los HI estaría descartada.

El sistema renina angiotensina ha sido recientemente sugerido en la patogénesis y en la respuesta al propranolol. La angiotensina II podría regular la proliferación de las células endoteliales progenitoras a células mitóticamente activas que caracterizan al HI.

Clínica

La mitad de los HI se presentan al momento del nacimiento como una lesión precursora (telangiectasias, mácula rojiza) apareciendo el resto en las primeras semanas de vida sobre piel sana.

Son tumores vasculares dinámicos, que en su evolución presentan 3 fases: proliferativa, meseta e involución. En la fase proliferativa se manifiestan habitualmente como tumores rojos "tipo fresa" con un rápido crecimiento en las primeras semanas de vida. En muy pocos casos esta etapa puede darse a nivel intrauterino y estar parcialmente desarrollados al nacer persistiendo hasta los 10 a 18 meses.

Existe un pequeño grupo de HI que presentan una fase proliferativa más breve denominados hemangiomas reticulares, abortivos, o con crecimiento mínimo o detenido; en ellos el componente proliferativo no supera el 25% de su superficie total; son observados en niños mayores de 2 meses de vida en la consulta inicial o que superan dicha edad en el tiempo de seguimiento. En la fase involutiva se produce una detención gradual de la angiogénesis, observándose un aclaramiento, aplanamiento y disminución progresiva del tamaño de la lesión. Esta fase puede prolongarse hasta los 10 años.

Si bien se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo, son más frecuentes en cara y cuello.

Los HI se pueden clasificar:

1. *Según la distribución:* localizados o focales (en líneas de fusión embrionaria), segmenta-

rios (en áreas de prolongaciones mesodérmicas embrionarias), indeterminados y multifocales ($\geq$ de 10 lesiones).

2. *Según su localización cutánea:* superficiales, profundos o mixtos.
3. *Según el patrón de crecimiento:* clásicos, reticular/abortivo/mínimo crecimiento.

Los HI superficiales son tumores aplanados o levemente lobulados, eritematosos y brillantes de consistencia similar a la goma. Los HI localizados en dermis profunda se presentan como masas blandas, calientes, no compresibles. Los HI mixtos presentan un componente superficial y profundo.

Después de la involución la piel muestra un aspecto casi normal o en ocasiones atrófica, de coloración amarillenta y con disminución de la elasticidad. Pueden dejar secuelas fibrogasas o anetodérmicas.

Complicaciones

Si bien los HI suelen presentar un curso benigno, en un 10 al 20 % de los casos pueden presentar alguna de las siguientes complicaciones:

1. Ulceración: es la más frecuente especialmente en lesiones extensas de la región anogenital, labios y nariz. Ocurre principalmente en la fase proliferativa, en general en los hemangiomas segmentarios y en los localizados en áreas de roce y trauma.

2. Infección y/o sangrado: son complicaciones secundarias a la ulceración.

3. Compromiso de funciones vitales (más frecuentes en HI extensos y ubicados en polo cefálico) afectando el desarrollo de la visión, audición, respiración, alimentación y fonación. También pueden generar secuelas estéticas.

4. Compromiso visceral: si bien es raro, los HI pueden afectar hígado, tubo digestivo, pulmón, sistema nervioso central y ojos. Los hemangiomas hepáticos pueden ser silentes o causar hepatomegalia e ictericia. Los hemangiomahepáticos y los de gran tamaño, pueden ocasionar hipotiroidismo y falla cardíaca. Pueden corresponder a lesiones únicas o encontrarse en el contexto de hemangiomatosis (definida como la presencia de 5 o más lesiones).

5. Malformaciones estructurales: ver síndromes asociados (PHACES, PELVIS, LUMBAR)

Hemangiomas con compromiso extracutáneo:

• **Hemangiomatosis multifocal o hemangiomatosis neonatal difusa:** La presencia de 5

o más hemangiomas debe alertar la pesquisa de compromiso hepático (hemangiomatosis hepática) o menos frecuentemente cerebral. Se debe solicitar en estos pacientes ecografía doppler color hepática y transfontanelar y pesquisar los niveles de hormona tiroidea ya que la presencia de hemangiomas hepáticos está relacionada a una excesiva expresión de iodotironinadeodinasa, desencadenando un hipotiroidismo por consumo que puede requerir suplementación con hormona tiroidea.

• **Hemangiomas de la región mandibular y del cuello:** también descriptos como “hemangiomas de la barba”, pueden ser un marcador de hemangiomas de la vía área superior, principalmente de hemangiomas subglóticos. Clínicamente el paciente puede presentar tos, estridor inspiratorio o bifásico, ronquera o apneas obstructivas durante el sueño. La laringoscopia es el estudio de elección para poner en evidencia estos hemangiomas y tratarlos en forma URGENTE por la alta morbimortalidad que presentan.

• **Hemangiomas y anomalías estructurales:** Existen en la actualidad dos síndromes bien descriptos asociados a compromiso estructural extracutáneo, uno asociado a hemangiomas segmentarios faciales (síndrome PHACE) y otro asociado a hemangiomas de la infancia localizados en la línea media lumbosacra LUMBAR (SACRAL/PELVIS):

Síndrome PHACE (S): su acrónimo se refiere a **P:** anomalías de la fosa posterior (Complejo Dandy Walker y/o hipoplasia o disgenesiacerebelosa); **H:** hemangiomas segmentarios faciales; **A:** anomalías arteriales intra o extracraneales; **C:** defectos cardíacos o aórticos (la coartación de aorta es la más frecuente); **E:** anomalías oculares; **S:** rafe supraumbilical o agenesia esternal.

Los hemangiomas segmentarios a nivel facial suelen seguir 4 patrones (S1 o segmento frontonasal, S2 o segmento maxilar, S3 o segmento mandibular, S4 o segmento nasal frontal). Cuando el hemangioma segmentario se localiza en **S1** está más frecuentemente asociado a anomalías cerebrales; si la lesión está localizada en el S3 la asociación más frecuente es con alteraciones cardiovasculares del síndrome y la agenesia esternal o del rafe supraumbilical. No se debe olvidar descartar el compromiso de la vía aérea en los hemangiomas de esta localización.

Ante la presencia de un hemangioma segmentario facial es importante descartar estas asociaciones solicitando RMN cerebral sin y con contraste, angioresonancia, ecocardiograma y ecografía doppler de los vasos del cuello, evaluación oftalmológica, ecografía abdominal para

evaluar la presencia de hemangiomas hepáticos. Se ha propuesto el acrónimo LUMBAR para describir la asociación entre **L**: hemangiomas cutáneos de la parte inferior del cuerpo; **U**: malformaciones urogenitales, **U**: ulceración, **M**: mielopatía, **B**: deformidades óseas; **A**: malformaciones anorectales, **A**: anomalías arteriales y **R**: anomalías renales.

El acrónimo PELVIS, se refiere a **P**: hemangiomas perineales; **E**: malformaciones de los genitales externos; **L**: lipomielomeningocele; **V**: malformaciones vesicorenales; **I**: ano imperforado; **S**: skin tag.

El acrónimo SACRAL hace referencia a **S**: disrafismo espinal; **A**: anomalías anogenitales; **C**: anomalías cutáneas; **R**: alteraciones renales y urológicas y **Angioma** de localización **Lumbosacra**

En síntesis, todo neonato que presenta un hemangioma segmentario en el área perineal o de la línea media lumbosacra, aunque se encuentre neurológicamente asintomático debe ser evaluado con RMN de columna y médula espinal.

Diagnóstico:

El diagnóstico de los HI es básicamente clínico. Solo se requiere de estudios complementarios cuando existan dudas diagnósticas, para evaluar la extensión y profundidad y/o para descartar compromiso visceral o malformaciones asociadas.

La necesidad de confirmación anatomopatológica es infrecuente. Sus características histológicas consisten en masas bien definidas, con células endoteliales aumentadas de tamaño y pericitos. Se puede realizar inmunomarcación con Glut 1 (proteína 1 transmembrana transportadora de glucosa) cuya positividad lo diferencia de otras lesiones vasculares. También existen otras proteínas marcadoras vasculares como: Fc gama RII, merosina y antígeno Y de Lewis.

Solicitaremos estudios complementarios cuando son múltiples (más de 5), en el contexto de un síndrome, o si son extensos, segmentarios y/o si se sospecha compromiso visceral, raquímedular o de SNC.

El primer método diagnóstico, también útil para el seguimiento es la ecografía y el eco Doppler con transductor de alta frecuencia de más de 10 mhz. Es útil para evaluar localización, compromiso de tejidos profundos, delimitación, crecimiento y respuesta al tratamiento. Con el doppler se evidencia el tipo de componente ar-

terial o venoso e índice de resistencia (bajo en los periodos de proliferación y alto en remisión). Como limitación, los HI profundos generalmente presentan límites difusos.

Las características ecográficas varían de acuerdo al estadio:

- *Fase proliferativa*: imagen isoecogénica, de estructura mixta con vasos de flujo rápido, con shunts AV distribuidos en toda la superficie.
- *Fase de meseta*: comienzan a aparecer islotes ecogénicos sin vascularización pero persisten los flujos rápidos, finalmente en la
- *Fase de involución*: se reemplaza el tejido vascularizado por estructura ecogénica avascular especialmente en la región central.

La resonancia magnética se solicita en HI muy extensos, segmentarios, para descartar disrafismo espinal o cuando se sospecha pueden ser sindrómicos. En zona ocular es útil para valorar grado de compromiso orbitario. En muchos casos se deberá complementar con angiografía para realizar el diagnóstico de certeza y visualizar si existe comunicación con otros vasos.

De acuerdo al momento evolutivo se encontrarán distintas imágenes.

En fase de proliferación observamos en T1: masa en partes blandas, iso o hipointensa con respecto al músculo. Señal de baja intensidad. Con contraste intensificación profunda y uniforme. En T2 masa en partes blandas lobulada. Señal de alta y baja intensidad, vasos de flujo elevado en el interior y alrededor de la masa de partes blandas.

Tratamiento

La gran mayoría de los HI no requiere tratamiento y se aguarda su involución espontánea. Sin embargo existe aproximadamente un 12% de HI que deben ser referidos al especialista.

Indicaciones de tratamiento: HI que ocasionen disfunción de un órgano vital, ya sea por compromiso ocular o por obstrucción de la vía aérea, que presenten sangrado, ulceración o riesgo de desfiguración permanente, como los localizados en la cara (especialmente labios, nariz, orejas), escote y glándula mamaria. Requieren intervención urgente aquellos HI que comprometen la vida del paciente.

Tratamiento sistémico: Hasta el año 2008 los corticoides representaron la primera línea de tratamiento de los hemangiomas. Progresivamente los corticoides cedieron espacio al propranolol. Actualmente el mismo constituye la

primera línea de tratamiento; corticoides, atenolol, nadolol, acebutolol, captopril, vincristina y rapamicina son otras opciones.

El mecanismo molecular de la respuesta de los hemangiomas a los betabloqueantes todavía no está claramente definido. Posibles mecanismos de acción incluyen vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis e inducción de la apoptosis. El propranolol aumentaría la contractilidad de los pericitos del hemangioma provocando disminución del flujo sanguíneo dentro del tumor. Propranolol: La dosis efectiva es de 1 a 3 mg/kg/día, usualmente se utiliza a 2 mg/kg/día. Se recomienda comenzar con una dosis baja e ir progresando en forma escalonada dividida en tres dosis diarias.

La hospitalización para el inicio está sugerida en los siguientes casos:

- Lactantes menores de 8 semanas de edad corregida
- Niños de cualquier edad con soporte socioeconómico inadecuado
- Niños de cualquier edad con condiciones de comorbilidad que afectan el sistema cardiovascular, respiratorio, incluyendo HI de la vía aérea sintomáticos o con dificultad para el mantenimiento del nivel de glucemia.

El inicio ambulatorio con monitoreo debe ser considerado para niños mayores de 8 semanas de edad gestacional corregida con soporte social adecuado y sin condiciones de comorbilidad significativas.

El propranolol se debe administrar durante las horas del día coincidiendo con la alimentación del niño. Los padres deben ser instruidos para evitar ayunos prolongados. En niños saludables, el riesgo de hipoglucemia es dependiente de la edad y comienza después de las 8 horas de ayuno, en niños de 0 a 2 años. Los bebés menores de 6 semanas deben ser alimentados por lo menos cada 4 horas; entre 6 semanas y 4 meses deben ser alimentados por lo menos cada 5 horas; y los mayores de 4 meses de edad al menos cada 6 a 8 horas. El propranolol se debe discontinuar durante enfermedades intercurrentes, especialmente en el contexto de ingesta oral restringida.

Se debe tener especial cuidado en el uso de propranolol en recién nacidos prematuros, en los pacientes que reciben otros medicamentos asociados a hipoglucemia o con condiciones médicas que provoquen hipoglucemia.

La revisión de 41 estudios con 1264 pacientes en el año 2013 por Marqueling y colaboradores, nos da información en cuanto a eficacia, tasa de recidiva, duración de tratamiento, dosis utilizada y efectos adversos encontrados.

La eficacia reportada del propranolol es del 98% (82-100%). Estos estudios son mayormente, series de casos retrospectivos y prospectivos, y solo dos fueron doble ciego, controlado y randomizado de propranolol versus placebo. Se analizó eficacia de propranolol versus corticoides, siendo la de propranolol mucho más alta.

Cabe remarcar, que si bien, las tasas de eficacia relatadas son muy altas, no impide la aparición de secuelas fibrograsas o anetodérmicas. Por supuesto que el tratamiento temprano con propranolol reduce significativamente las mismas, no pudiendo establecerse las tasas de respuestas totales, parciales o las secuelas de la involución.

No hay un protocolo uniforme de la evaluación pretratamiento requerida y del esquema de monitoreo. El médico a cargo debe obtener una historia clínica completa, documentando antecedentes de patología pulmonar u otras enfermedades asociadas, realizar un examen físico y un examen cardiovascular que incluya medición frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA).

Contraindicaciones para el tratamiento con Propranolol:

- Shock cardiogénico
- Bradicardia sinusal
- Hipotensión
- Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado
- Insuficiencia cardíaca
- Asma bronquial
- Hipersensibilidad al hidrocloruro de propranolol

El pedido del ECG para todos los niños con HI, debería ser parte del pretratamiento en cualquier paciente cuando:

1. La FC es menor de la normal para la edad, según los percentilos correspondientes a ese grupo etario.
2. La FC es menor de la normal para la edad, según los percentilos correspondientes a ese grupo etario.
 - a. RN (<1 mes) 70 por min.
 - b. Lactantes (1-12 meses) 80 por min.
 - c. Niños (> 12 meses) 70 por min.
 Aconsejamos realizar evaluación clínica y cardiológica en pacientes con FC en percentilo 3 o menor para su edad.
3. Antecedente o hallazgo de arritmia
4. Historia familiar de alteraciones cardíacas congénitas o arritmias (por ej: bloqueo cardíaco, síndrome de QT prolongado, muerte súbita) o historia materna de enfermedad del tejido conectivo.

Ante un paciente con hallazgos clínicos normales, no es necesario realizar ecocardiograma antes de

iniciar el tratamiento, debido a que no se ha asociado enfermedad funcional cardíaca con HI no complicados.

El mayor efecto del propranolol oral sobre la FC y la TA se observan luego de 1 a 3 horas de su administración. Los pacientes deben ser monitoreados a la primera y segunda hora luego de recibir la dosis inicial, y luego de un incremento significativo en la dosis (0,5 mg/kg/día). Si la FC y la TA son anormales, el niño debería ser monitoreado hasta que los signos vitales se normalicen. La respuesta es usualmente más dramática luego de la primera dosis, por lo cual no hay necesidad de repetir el monitoreo cardiovascular para la misma dosis a menos que el niño sea muy pequeño o tenga condiciones de comorbilidad que afecten el sistema cardiovascular o respiratorio, incluyendo hemangiomas que comprometen la vía aérea.

No se recomienda solicitar dosaje de glucemia de rutina.

La duración del tratamiento es variable con una media de 7 meses, pudiendo extenderse hasta los 16 meses. La duración variable de la fase de crecimiento del HI, que es mayor en los segmentarios, profundos y mixtos, implica también una mayor duración de tratamiento. En el año 2014 Giachetti y colaboradores realizaron un trabajo retrospectivo que incluía 30 pacientes con HI tratados con propranolol, en el cual se concluyó que el tratamiento prolongado por más de 8 meses (en general 12 meses) tendría una baja tasa de recurrencia (5%). A diferencia de pacientes tratados por un tiempo menor a 8 meses en los cuáles las tasas de recurrencia llegaron hasta el 95%.

La tasa de recidiva referida en la bibliografía después de suspender el tratamiento promedia el 12%. Los factores de riesgo para presentar rebote al suspender el tratamiento son: la suspensión temprana del mismo y los hemangiomas parotídeos, segmentarios y mixtos. Ante un episodio de rebote, se reinicia el tratamiento del mismo modo que si fuese la primera vez que se trata al paciente. Los potenciales efectos adversos incluyen bradicardia e hipotensión. Estudios retrospectivos del uso de propranolol en amplio número de pacientes con hemangiomas no mostraron efectos adversos serios.

Love y colaboradores hicieron una revisión del uso de betabloqueantes en niños menores de 6 años y no han documentado casos de muerte o morbilidad cardiológica en 40 años. Otros efectos adversos potenciales son: hipotensión, frialdad de extremidades, síntomas gastrointestinales como diarrea, insomnio, pesadillas, somnolencia, agravamiento del broncoespasmo e hipoglucemia.

La medicación debe ser suspendida ante dificultad

respiratoria, durante interurrencias que lleven a mala actitud alimentaria o ante cualquier procedimiento en el que el niño deba permanecer en ayunas. Los padres deben estar alertados ante los primeros signos de hipoglucemia tales como palidez o sudoración.

Otros tratamientos sistémicos: Otros B bloqueantes

□ Atenolol

Es un β Bloqueante cardiosselectivo hidrófilo, que actúa principalmente sobre los receptores β_1 adrenérgicos. Presenta menor riesgo de broncoespasmo e hipoglucemia por bloqueo de receptores β_2 , y al no atravesar barrera hematoencefálica; disminuye el riesgo de efectos adversos en sistema nervioso central.

Está siendo utilizado como tratamiento de HI, a una dosis de 1 a 3 mg/kg/día; y se informan buenos resultados. Presenta como ventaja que se administra solo una vez al día, condición que mejora la adherencia.

Abarzua-Araya y colaboradores no encontraron diferencias significativas en la respuesta de los HI entre propranolol y atenolol.

De Graff y colaboradores publicaron que atenolol pareciera presentar menor cantidad de efectos adversos.

Los efectos terapéuticos de atenolol parecen ser similares a los del propranolol y se asocia menos frecuentemente con efectos secundarios graves. Son necesarios más ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con atenolol en HI.

Nadolol:

Es un Bloqueante no selectivo hidrófilo, con menor actividad depresora miocárdica y vida media más larga (12-24 hs), que el propranolol. La dosis indicada es 2mg/kg/día, dividido en dos tomas diarias.

Pope y colaboradores en su estudio concluyeron que nadolol tuvo un efecto más rápido y más favorable comparado con el propranolol.

Acebutolol:

Hay pocos reportes acerca de acebutolol y HI. Es un Bloqueante β_1 -selectivo y se usa una dosis de 8-10 mg/kg/día.

Ha sido propuesto por Bianchet y colaboradores como tratamiento de primera línea para los HI subglóticos.

Captopril

La proliferación y diferenciación de los HI serían regulados por el sistema de renina-an-

giotensina (ras) lo que motivó a proponer los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca) como terapéutica potencial.

Tan publicó en 2012 un trabajo que incluía 8 niños de 5 a 22 semanas de vida tratados con captopril (ieca) a 1,5 mg/kg/día cada 8 horas en dosis creciente comenzando con 0,1 mg/kg/día, la respuesta fue excelente en 3 pacientes, moderada en 2 y regular en 3, se observó involución durante el período de seguimiento de 8-19 meses siendo interrumpido a los 14 meses edad sin recidivas. Christou en 2012 presentó una serie de 17 casos tratados con corticoides y captopril, al suspender el corticoide oral el captopril no logró mantener la respuesta. En la actualidad se necesitan más estudios controlados aleatorizados y doble ciego para evaluar el tratamiento con este fármaco.

Corticoides: Actualmente los corticoides se usan en los casos infrecuentes en que el propranolol está contraindicado o no es efectivo. La dosis usual de inicio es 2-3mg/kg/día de prednisona oral por la mañana, con el desayuno. Asociada a ranitidina u omeprazol. Deben contraindicarse las vacunas a virus atenuados, pudiendo indicarla tres meses después de la suspensión de la droga. Si a los 7-10 días se evidencia respuesta, la dosis plena debe mantenerse por un mes y luego descenderla en forma gradual, realizando controles mensuales.

Los efectos adversos de los corticoides son escasos cuando se utilizan por poco tiempo. Al mes del tratamiento a esta dosis, que es inmunosupresora, el niño suele presentar aspecto cushingoide, disminución de la curva de crecimiento (talla), aumento de apetito y peso, alteración del desarrollo madurativo, hirsutismo, alteraciones del comportamiento como irritabilidad e insomnio, e hipertensión transitoria. El glaucoma o miocardiopatía hipertrófica no suelen presentarse si el tratamiento no se extiende más allá de 3 meses. El efecto adverso más importante es la supresión del eje hipófiso-adrenal que presentan casi todos los pacientes, por lo cual la familia tiene que estar entrenada para el reconocimiento de insuficiencia adrenal. Deberán establecerse pautas de alarma, debiendo consultar al médico ante episodios febriles, traumas o cirugías, ya que estos niños requieren administración de corticoides antistress.

Vincristina: Es actualmente considerada droga de primera línea para niños con hemangiomas severos que no responden a propranolol y/o corticoides. Es un alcaloide de la vinca e interfiere en la formación de los microtúbulos mitóticos e induce apoptosis de las células tumorales. Existe evidencia de que este agente es antiangiogénico a baja dosis. La droga debe ser administrada por vía endovenosa y supervisada por un hematólogo-oncólogo. La do-

sis usual es de 0,05 mg/kg en niños con un peso menor a 10 kg y de 1 mg/m² en niños de más de 10 kg de peso. Este régimen se continúa por 4 a 6 semanas, y el intervalo entre dosis es variable entre 2 a 3 semanas. La respuesta terapéutica suele observarse entre las 2 a 4 semanas de inicio del tratamiento. La duración promedio de tratamiento es de 6 meses. Los efectos adversos de la vincristina son neuropatía periférica (reversible), dolor abdominal, constipación, dolor mandibular e irritabilidad. Un raro efecto adverso es la hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Rapamicina: Tiene un efecto beneficioso en la mayoría de las anomalías vasculares, incluidos los HI. Su uso hasta el momento es experimental y de segunda línea. Puede tener los siguientes efectos adversos: diarrea, toxicidad hematológica (neutropenia), linfedema, migraña, mucositis, hiperlipidemia e inmunosupresión.

Síndrome PHACE: El manejo terapéutico de niños con PHACE representa un desafío, debido a que tienen hemangiomas faciales extensos asociados a morbilidades y secuela facial permanente. Estos pacientes son candidatos para el tratamiento con propranolol. El uso seguro del propranolol en niños con PHACE ha sido descrito en pequeñas series de casos. El propranolol podría aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con PHACE porque produce caída de la FC y atenúa el flujo a causa de vasos ausentes, ocluidos o estenóticos y aumenta la variabilidad de la TA. Hay dos casos publicados sobre accidente isquémico agudo en pacientes con PHACE en tratamiento con propranolol hasta la fecha. Ambos pacientes estaban tratados conjuntamente con esteroides orales y tenían arteriopatía severa. Según la relación riesgo beneficio se indicará tratamiento con un beta bloqueante. Si el potencial beneficio del propranolol supera el riesgo, se recomienda utilizar la menor dosis posible fraccionada en 3 tomas diarias para minimizar cambios abruptos en la TA. La administración de propranolol en estos pacientes debería ser manejada en forma conjunta con cardiología y neurología.

Tratamiento tópico de Hemangiomas infantiles

La mayoría de los HI involucionan en forma completa sin secuelas estéticamente considerables. Muchas veces los HI superficiales pueden ser causa de stress psicológico y ansiedad, sobre todo en el ámbito familiar, motivó por el cual varios estudios avalan el tratamiento de los HI en estadios tempranos, mejorando también los resultados finales en el aspecto estético.

Actualmente, como consecuencia de los potenciales efectos adversos de las medicaciones sistémicas y la facilidad en su aplicación, se utilizan fármacos tópicos para el tratamiento de los HI. Estas conductas están basadas en trabajos con algunas falencias de diseño por lo que se requiere mayor número de trabajos que respalden su utilización y evalúen su eficacia.

El tratamiento tópico ideal para los hemangiomas pequeños superficiales sería aquel que presente escasos o nulos efectos adversos al ser utilizado en estadios tempranos.

Un pequeño número de agentes tópicos han sido adaptados para su uso "off-label", entre ellos los corticoides de alta potencia. En los últimos años, el maleato de timolol se ha reportado como una alternativa potencialmente efectiva para el tratamiento de HI pequeños y no complicados. El propranolol ha sido incluido recientemente dentro del arsenal terapéutico de uso local, teniendo en cuenta el éxito terapéutico observado en su forma sistémica. **Maleato de timolol:** Es un betabloqueante no selectivo, utilizado como primera elección en el tratamiento del glaucoma en niños. La biodisponibilidad sistémica por su uso oftálmico es del 50%. La formulación en gel es significativamente menos absorbible a nivel ocular que la solución. Los efectos adversos secundarios a la absorción oftálmica son hipotensión, broncoespasmo, apnea, bradicardia, depresión e hipoglucemia. Se debe evitar el uso en pacientes con broncoespasmos y arritmias.

Su absorción sistémica tras la aplicación tópica no ha sido estudiada y dependerá del espesor y tamaño del HI.

La evidencia actual revela que el uso de timolol tópico en concentraciones de 0.5% para estadios tempranos de HI por un periodo entre 3 a 8 meses de uso, genera un blanqueamiento casi completo

de la lesión. Este efecto es mayor cuanto más tiempo se prolonga la terapéutica, sin efectos adversos reportados. Ningún artículo ha reportado recrecimiento en el seguimiento a largo plazo. Se considera en la actualidad al maleato de timolol 0.5% como una alternativa, segura, eficaz, accesible, de fácil aplicación y sin efectos adversos para el tratamiento de los HI pequeños y superficiales.

Los HI a tratar con maleato de timolol son aquellos que no tienen indicación de tratamiento sistémico. Recomendamos administrar 2 gotas por cm² sobre la superficie del hemangioma, 2 veces por día y continuar con el tratamiento hasta observar blanqueamiento de la zona tratada. En caso de compromiso de párpados se deberá realizar una evaluación oftalmológica para descartar oclusión del eje visual, en cuyo caso se optará por medicación sistémica.

Hemangiomas ulcerados: se recomiendan tratamiento local de la herida y manejo del dolor. Se aconseja debridar la úlcera con compresas humedecidas en solución astringente (acetato de aluminio), utilizar apósitos no adherentes, gasas con petrolato o hidrocoloides por su efecto protector y regenerador. Ante una lesión que no cierra y sospecha de sobreinfección, se recomienda realizar cultivos de la herida y utilizar antibióticos tópicos como metronidazol o mupirocina. Los antibióticos orales se utilizarán en pacientes con evidencia de infección que no hayan respondido a la terapéutica tópica.

En el caso de que el HI ulcerado se encuentre en área del pañal se utilizarán cremas con efecto barrera (óxido de zinc o petrolato) para evitar maceración, irritación provocada por la orina y materia fecal.

Láser: Las telangiectasias residuales pueden mejorarse con este tratamiento.

Indicaciones quirúrgicas: Las secuelas estéticas de los hemangiomas tratados previamente con drogas o que no recibieron tratamiento médico pueden repararse quirúrgicamente.

TABLA Nº2 Diagnósticos diferenciales de los hemangiomas de la infancia

Hemangiomas congénitos			Hemangioendoteliomata posiforme	Angioma en penacho	Granuloma piógeno	Malformación vascular capilar	Malformación vascular venosa	Hamartoma angiomatoso	Rabdomioma	Miofibromatosis infantil
RICH	NICH	PICH								
Totalmente desarrollado al nacimiento Involuciona rápidamente	Totalmente desarrollado al nacimiento No involuciona	Totalmente desarrollado al nacimiento Involuciona parcialmente	Tumor vascular agresivo Mismo espectro que el angiooma en penacho Congénito o aparece en los primeros años	Tumor vascular benigno poco frecuente Congénito o aparece al año de vida	Congénitas Pueden formar parte de síndromes Persisten toda la vida	Congénitas Mayor crecimiento hacia la pubertad Esporádicas y autosómicas dominantes	Tumor vascular benigno frecuente Secundarios a traumatismos 2/3 de los casos se presentan en menores de 6 años	Hamartoma poco frecuente Congénito o aparece durante la infancia	Deriva de células mesenquimáticas embrionarias destinadas a formar músculo estriado	Tumor fibroso de la infancia Congénito o aparece en los primeros años de vida Involución espontánea
Tumor violáceo cubierto de telangiectasias y con halo pálido periférico	Nódulos o placas con halo blanco telangiectasias y con halo pálido periférico	Lesiones iniciales se asemejan y componen como RICH. Involuciona parcialmente	Tumor eritematoso brillante, muy sangrante De gran tamaño, crecimiento rápido	Tumor eritematoso brillante, muy sangrante	Máculas rosadas o eritematosas Únicas o múltiples	Varicosidad azulada, blanda, bordes mal delimitados En ocasiones dolorosa	Placa, nódulo o tumor inducido, de color normal, eritematoso, violáceo o azulado con aumento de la temperatura local. De crecimiento lento y progresivo	Tumores o placas eritematosas o telangiectasias. Puede haber aumento de temperatura, sudoración o hipertrichosis	Tumor dermoelástico eritematoso, rosado o color piel normal, de aparición temprana Únicos o múltiples	

Abreviaturas: RICH: hemangiomas congénitos rápidamente involutivos; NICH: hemangiomas congénitos no involutivos; PICH: hemangiomas congénitos parcialmente involutivos

Alteraciones asociadas al síndrome PHACES	
Cerebrales	Estructurales: anomalías de la fosa posterior, síndrome de Dandy-Walker, hipoplasia o agenesia del cerebelo y anomalías supratentoriales Vasculares: disgenesias, curso anómalo, estenosis o no visualización de vasos cerebrales Secuelas: accidentes vasculares cerebrales, hemiparesia, convulsiones, retraso psicomotor, migrañas
Cardiovasculares	Origen aberrante de la arteria subclavia, coartación de aorta
Defectos cardíacos	Defectos del septo interventricular, estenosis pulmonar, venas pulmonares anómalas
Anomalías oculares	Alteraciones de los vasos retinianos, atrofia óptica, hipoplasia del iris, cataratas congénitas, colobomas del cristalino, alteraciones del disco óptico y persistencia de la vasculatura retiniana fetal
Hendidura esternal o rafe supraumbilical	Malformaciones del esternón, rafe supraumbilical, máculas hipopigmentadascentrotorácicas, hoyuelos preesternales y onfaloceles
Otras asociaciones	Hipopituitarismo, déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, sordera neurosensorial
Alteraciones asociadas al síndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR	
Disrafia espinal	Lipomeningocele, médula anclada, lipoma intramedular
Perineales	Ano imperforado, ano anterior ectópico, fístula rectoperineal
Genitourinarias	Riñón único, reflujo vesicoureteral, alteraciones de la vejiga urinaria, genitales externos ambiguos, escroto bífido, hiper o hipotrofia vulvar
PELVIS: Perineal hemangioma/Externalgenitalmalformations/Lipomyelomeningocele/Vesicorenalabnormalities/Imperforate anus/Skin tag; PHACES: Posterior fossa malformations/Hemangiomas/Arterial anomalies/Cardiac defects/Eye abnormalities/Sternal cleft/Supraumbilical raphe syndrome. I	

Bibliografía

1-Clínica-Clasificación.

- Chiller KG, Passaro D, Frieden IF. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138:1567-1576.
- Clasificación de la ISSVA febrero 2014.
- Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Garzon M., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007, 150:291-294.
- Kilcline C., Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008, 25:168- 173.
- Sethuraman, G., Yenamandra, V. K., & Gupta, V. Management of Infantile Hemangiomas: Current Trends *J Cutan Aesthet Surg.* 2014, 7: 75-85.
- Mulliken JB., Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:875-882.

2-Epidemiología

- Amir J., Metzker A., Krikler R., Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 331-332.
- Bruckner A, Frieden I. Infantile Hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: 671-682.
- Ceisler E, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: What every physician should know? *Ped Dermatol* 2004; 21:1-9.
- Chamlin, SL., Haggstrom, AN., Drolet, BA., Baselga, E., Frieden, IJ., et ál Multicenter Prospective Study of Ulcerated Hemangiomas. *The Journal of Pediatrics* 2007;151: 684-689.
- Enjolras O., Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations *Adv Dermatol* 1997, 13:375.
- Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin SL., et ál. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007, 150:291-294.
- Hoornweg MJ., Smeulders MJC., Ubbink DT., van der Horst CM, et ál. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:156-162.
- Kanada KN., Merin MR., Munden A., Friedlander SF. Aprospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012, 161:240-245.
- Kilcline and Frieden: Infantile Hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2008;25:168-173.
- Kilcline C., Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *PediatrDermatol* 2008; 25:168- 173.
- Kwon E.K., Seefeldt M., Drolet B.A. Infantile hemangiomas: an update *Am J Clin Dermatol.* 2013, 14:111-123.
- Moroz B. Long-term follow-up of hemangiomas in children.In: Williams HB, ed. *Symposium on Vascular Malformation and Melanotic Lesions.* St Louis, Mo: CV Mosby; 1982, 162-171.
- Williams EF., Stanislaw P., Dupree M., Mourtzikos K., et ál. Hemangiomas in Infants and Children: An Algorithm for Intervention. *Arch Facial Plast Surg* 2000, 2 :103-111.

3-Etiopatogenia

- Adams D., Wentzel MS. The role of the hematologist oncologist in the care of patients with vascular anomalies. *Pediatr clin of North Am* 2008;55: 229-355.
- Abarzua-Araya A., Navarrette C., Heusser F, Retamal S., et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile Hemangiomas: A randomized controlled study. *J am acad dermatol* 2014;70:1045-1049.
- Raju A., Khundkar R. Reply to 'Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: Comparison with a historical propranolol group. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2014, 67:412-413.
- Bagazgoitia L., Torrelo A., Gutiérrez JC. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011, 28:108-14
- Bennett M, Fleischer A, Chamlin S, Frieden IJ, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001, 37:1208- 1213

- Biesbroeck L., Brandling-Bennett HA. Propranolol for infantile haemangiomas: review report of a consensus conference. *Arch Dis Child Educ Pract.* 2014;99: 95–97.
- Bonifazi E., Acquafredda A., Milano A., Montagna O., et al. Severe hypoglycemia during successful treatment of diffuse hemangiomatosis with propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:195-196.
- Breur JM., de Graaf M., Breugem CC., Pasmans SG., Et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: A case report. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:169-171
- Blanchet C., Nicollas R., Bigorre M., Amedro P., et al. Management of infantile subglotic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2012;74:959-961.
- de Graaf M., Breur JM., Raphael MF., Vos M., et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65: 320–327.
- Drolet BA., Frommelt PC., Chamlin S., Haggstrom A., et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013, 131:128–140.
- Enjolras O., Breviere GM., Roger G., Pellegrino B., et al. Vincristine treatment for function and life threatening infantile hemangioma. *Arch Ped* 2004;11:99-107.
- Fawcett SL, Grant I, Hall PN., Kelsall AWR., et al. Vincristine as a treatment for a large threatening vital infantile hemangioma. *Br. J Plast Surg* 2004;57:168-171.
- Gan LQ, Ni SL, Tan Q, Wang H, et al. A retrospective study of propranolol therapy in 109 infants with infantile hemangioma. *J Pediatr Dermatol* 2013, 30:270-272.
- George ME., Sharma V., Jacobson J., Simon S., et al. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants With Hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004;140: 963-969.
- Greenberger S., Yuan S., Walsh LA., Bascolo E., et al. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *J Invest Dermatol* 2011;131: 2467-2476.
- Hailey Frances R., Huckabe Fruge JW., Massengale T. BetaBloker treatment for infantile hemangiomas. *Dermatology Online Journal* 2015, 2
- Hermans DJ., Bauland CG., Zweegers J., van Beynum IM., et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168: 837–843.
- Hogelin M., Adams S., Wargon O. A randomized trial of propranolol for infantil Hemangioma. *Pediatrics* 2011;128: 259-66.
- Holland K., Drolet B.A. Approach to the patient with an Infantile Hemangioma. *Pediatrics Dermatology* 2013;31: 289-301.
- Holland KE., Frieden IJ., Frommelt PC., Mancini AJ., et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma *J Arch Dermatol* 2010;146:775-778.
- Hoyoux C. Vincristine treatment for management of alarming hemangiomas in infancy. *Revue medicale le Liege.* 2008, 63 :14-17.
- Izadpanah A., Kanevsky J., Belzile E., Schwarz K., et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013, 131: 601–613.
- Ji Y, Wang Q, Chen S, Siyau B, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine.* 2016;95: 3908.
- Jin YB., Lin XX., Ye XX., Chen H., et al. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China. *Chin. J Plast Surg* 2011; 27: 170–173.
- Kwon EK, Seefeldt M, Drolet BA. Infantile hemangiomas: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013;111-123.
- Lèautè-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F. et al. A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358: 2649–2651.
- Lèautè-Labrèze C., Hoeger P., Mazeureeuw-Hautier J., Guibaud L., et al. A randomized trial controlled of oral propranolol in infantile hemangioma *N Eng J Med* 2015;372: 735-746.
- Lee D., Boscolo E., Durham JT., Mulliken JB., et al. Propranolol targets the contractility of infantile haemangioma-derived pericytes *Br J Dermatol.* 2014;171:1129-1137.
- Giachetti A, Garcia Monaco R, Sojo M, Scacchi F, et al Long term propranolol treatment reduces

relapses in IH. *Ped Dermatol* 2014 ;31; 14-20.

- Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004, 26:309-314.
- Luo Y., Zeng Y., Zhou B., Tang J. A retrospective study of propranolol therapy in 635 infants with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2015,32: 51-52.
- Raphael M., de Graaf M. Breugem C., Passman SG., et al. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *JAAD* 2011,65: 420-421
- Marqueling A.L., Oza V., Frieden I., Puttgen K. Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Ped Dermatol* 2013, 30:182-191.
- Price C.J., Lattouf C., Baum B., McLeod M., et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011,147: 1371-1376.
- Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J., Grenier N., et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009,124:432-440.
- Schneider M., Cremer H.J., Ruef P. A retrospective analysis of systemic propranolol for the treatment of complicated infantile haemangiomas. *Acta paediatrica*, 2014,103 :977-983.
- Schupp C.J., Kleber J.B., Günther P., Hoolan S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol* 2011,28:640-644.
- Sethuraman G., Yenamandra V.K., Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014,7:75-85.
- Siegel D, Tefft K, Kelly T, Jonhson C, et al. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke.* 2012, 43:1672-1674.
- Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile hemangioma; insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010,163:269-745
- Solomon T., Ninnis J., Deming D., Merritt T.A., et al. Use of propranolol for treatment of hemangiomas in PHACE syndrome. *J Perinatol.* 2011,31:739-741
- Webb A.J., Fischer U., Rothwell P.M. Effects of b-blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. *Neurology.* 2011,77:731-737
- Zaher H., Rasheed H. Hegazy R.A., Abdelhalim D.M., et al. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol* 2011, 21:558-563.

5-Tratamiento Tópico

- Blei F., Guarini A. Current workup and therapy of infantile hemangiomas. *Clinics in Dermatology* 2014,32, 459-470.
- Chakkittakandiyil A., Phillips J., Frieden I., Siegfried E., et al. Timolol Maleate 0.5% or 0.1% Gel-Forming solution for infantile hemangiomas: A retrospective, multicenter, cohort study. *PediatrDermatol* 2012;29; 1 28-31.
- Coppens G., Stalmans I., Zeyen T., Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009, 46:12-18.
- Khunger, N., Pahwa B. Dramatic response of a large hemifacial infantile hemangioma associated with PHACE syndrome to topical timolol lotion. *Br J Dermatol* 2011,164:886-888.
- Kunzi-Rapp K. Topical Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas. *PediatrDermatol* 2012,29:154-159.
- Leauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008, 358 :2649-2651.
- Moehrle M.; Leauté-Labrèze C., Schmidt V., Rocken M. et al. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatric Dermatol* 2013, 30:245-249.
- Nguyen J., Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *SeminOphthalmol* 2009,24:178-184.
- Ni N., Langer P., Wagner R., Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol* 2011,129 :377-379
- Nijamin T.R., Sciancalepore G.P., Barabini L.N., Palmieri M.M., et al. Timolol tópico para el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Dermatol Argent.* 2012,18: 208-212
- Pope E., Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study. *Arch*

Dermatol 2010,146:564-565.

- Noguera M., Lombardi V., Rossi MM. Hemangiomas infantiles. Arch. Argent. Dermatol 2013,63: 36-44.

6-Diagnóstico

- Blumenthal L., Gentile L., Guagnini M, Sethman M., et al. Ultrasonografía en Dermatología Pediátrica. Rev. Hosp. Niños B. Aires. 2004,46:306-310.
- Blumenthal L. Massas maxilo-cervicais na Infância e Adolescência. En Tratado de Ultra-Sonografia, Fernandes Garcia R., Naves do Amaral W. Brasil. Ed. Contato Comunicação. 2008: 27-36.
- Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E. et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics 2008,122: 360-367.
- Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. Arch. Dermatol. 2002,138:1567-1576.
- Dermatología infantil en la Clínica Pediátrica. Pueyo de Casabe S., Máximo JA. 1º ed. Artes Gráficas Buschi SA. Argentina, 1999,269-274.
- Giachetti A. Sojo M, García-Mónaco R. Hemangiomas infantiles. Arch. Argent. Pediatr. 2013,111; 537-545.
- Greco M.F., Cordisco M.R. Tumores Vasculares, en Larralde M., Abad M.E., Luna P.C., Dermatología Pediátrica, Ed. Ediciones Journal, 2 ed., Buenos Aires, 2010,7:505-513.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S. et ál. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. Pediatrics 2006, 118:882-887.
- Hoornweg MJ., Smeulders MJC., Ubbink D., van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2012,26: 156-162.
- Suh K.Y., Frieden I.J. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth. A retrospective case series. Arch. Dermatol. 2010,146: 971-976.
- Verdugo M. Ultrasonido en el estudio de tumores de partes blandas. En: Rev. chil. radiol 2009,15:5-18.

Corticoterapia Prolongada

Oscar Brunetto

Definición

Se denomina corticoterapia prolongada a aquellos tratamientos instaurados en dosis farmacológicas (suprafisiológicas) que se extienden por más de 10-15 días.

Etiología

En los tratamientos con glucocorticoides se pueden distinguir dos tipos de indicaciones:

Tratamiento sustitutivo: en dosis fisiológicas (12 a 15 mg/m²/día de hidrocortisona), su objetivo es evitar la insuficiencia suprarrenal primaria (falla suprarrenal) o secundaria (falla hipotálamo-hipofisaria).

Tratamiento farmacológico: en general, se utiliza como antiinflamatorio o inmunosupresor y se indican dosis mayores a la de reemplazo fisiológico. La utilización de glucocorticoides por intervalos prolongados de tiempo en dosis suprafisiológicas producen la inhibición de la producción endógena de CRH hipotalámico (factor de liberación de ACTH) y de la ACTH hipofisaria, con la consiguiente disminución de la síntesis de cortisol plasmático. La supresión del CRH es la responsable de la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal durante prolongados períodos de tiempo.

Podemos dividir los glucocorticoides según su potencia relativa en preparados de acción corta (8-12 h), acción intermedia (12-36 h) y acción prolongada (36-72 h) (Tabla 7.1.1).

Formas clínicas

Durante el uso prolongado de corticoesteroides se pueden producir efectos adversos como, por ejemplo:

Hábito cushingoide: obesidad truncal con miembros adelgazados, cara de luna llena, estrías rojovinosas, giba dorsal e hipertriosis.

Trastornos del crecimiento: baja talla.

Miopatía de predominio proximal.

Hipertensión arterial.

Catarata subcapsular posterior.

Trastornos en la tolerancia a los hidratos de carbono.

Alteraciones hidroelectrolíticas: hipopotasemia, hiperglucemia.

Hiperlipidemia.

Alteraciones óseas: necrosis aséptica de la cabeza femoral, osteoporosis.

Trastornos digestivos: epigastralgia, úlceras.

TABLA N°7.1.1

Acción de las drogas disponibles para corticoterapia

Droga	Acción antiinflamatoria	Supresión hipotálamo hipofisaria	Dosis equivalente (mg)	Duración de acción (h)
Hidrocortisona	1	1	20	8-12
Deflazacort	3	4	6	8-12
16B Metil prednisona	5	4	5	8-12
Prednisona	3	4	5	8-12
Prednisolona	3	4	5	12
Betametasona	25		0,75	36-72
Dexametasona	30	17	0,7	> 48

Extraído del Libro: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Segunda Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. Para mayor información escribir a: info@journal.com.ar

Inmunosupresión.

Cuadros psiquiátricos.

Inhibición del eje hipotálamo hipófiso-suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal aguda por privación glucocorticoidea es un cuadro predominantemente de déficit glucocorticoideo. Se pueden observar: náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, debilidad, dolor abdominal, hipotensión arterial, hipoglucemia, mala perfusión periférica y shock. Todos los eventos adversos descritos se encuentran en relación con el tipo de glucocorticoide utilizado, la dosis y el tiempo total de uso, si bien no se pueden excluir factores individuales (farmacogenómicos) en su producción.

Diagnóstico

En pacientes que utilizan corticoesteroides tópicos (o inhalados en dosis mayores de 800 µg/día) es fundamental la sospecha clínica para el diagnóstico de los efectos adversos referidos.

Anamnesis

Diagnóstico por el cual se realizó la indicación, fecha de comienzo, tipo y dosis de corticoide, evolución bajo tratamiento.

Examen físico

Presencia o ausencia de fascies cushingoide, trastornos en la marcha (miopatías, osteoporosis), presencia o ausencia de hipertensión arterial (hipotensión en insuficiencia) trastornos visuales.

Exámenes complementarios

Pueden ser de utilidad algunos estudios complementarios que se refieren a continuación.

Laboratorio: hemograma completo, glucemia (hipoglucemia durante episodios de insuficiencia), estado acidobásico (acidosis metabólica en pacientes con insuficiencia suprarrenal), lipidograma.

Radiología:

Si se sospecha necrosis aséptica de la cabeza femoral, realizar Rx de cadera, frente y perfil.

Rx de mano y muñeca izquierda.

Rx de columna dorsolumbar.

En lo que respecta a pacientes que se encuentran en pleno descenso de su dosis de glucocorticoides orales o inhalados o bien ya han suspendido su corticoterapia y presentan alguna intercorrenencia infecciosa, algún procedimiento anestésico o cursan alguna situación estresante, se deberá considerar la posibilidad de insuficiencia suprarrenal.

Diagnóstico diferencial

El cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda por

deprivación glucocorticoidea puede ser sumamente insidioso, ya que su sintomatología muchas veces es inespecífica, por lo que pueden plantearse los siguientes diagnósticos diferenciales: gastroenteritis, abdomen agudo, síndrome meníngeo, síndromes convulsivos (hipoglucemias); por este motivo rescatar el antecedente del tratamiento previo con corticoides adquiere fundamental importancia.

Criterios de internación

La presencia de un cuadro de insuficiencia suprarrenal representa una emergencia que requiere internación en clínica o UCI según su gravedad, hasta su estabilización. Asimismo, respecto a las otras complicaciones, la necesidad de internación dependerá de su gravedad.

Tratamiento

El correcto tratamiento del paciente que recibe corticoterapia prolongada requiere en primer lugar una fluida comunicación entre todos los profesionales que participan en su tratamiento. En especial, es importante el contacto con el profesional que indicó el tratamiento con glucocorticoides, ya que sólo se podrá comenzar la reducción de la dosis con su consentimiento.

Por regla general, se deberá utilizar en tratamientos farmacológicos la menor dosis efectiva posible y por la menor cantidad de tiempo que sea necesario. Si la patología lo permite es de utilidad el uso de dosis única matinal, ya que no inhibe el pico nocturno de ACTH.

En el tratamiento del paciente que recibe dosis suprafisiológica de corticoesteroides podemos distinguir:

Tratamiento de sostén: se utilizarán complementos de vitamina D2 (400 a 800 U/día). Se sugerirá la utilización de dietas pobres en sal y se desalentarán los hábitos sedentarios, favoreciéndose la realización de la actividad física que permita su enfermedad de base.

Tratamiento con glucocorticoides ante situaciones de estrés: deberían recibir tratamiento los siguientes grupos de pacientes:

Pacientes que han recibido glucocorticoides a dosis suprafisiológicas durante el último año y no tengan evaluada la función suprarrenal con posterioridad a la suspensión.

Pacientes que actualmente se encuentren en tratamiento con glucocorticoides en dosis suprafisiológicas e incluye a pacientes que reciban corticoides inhalados por períodos prolongados de tiempo. El uso de corticoides intranasales no parecería estar relacionado con supresión del eje suprarrenal.

Pacientes portadores de patología selar o supra-selar, ya que podrían presentar insuficiencia durante la cirugía o con posterioridad a esta.

Para la indicación de profilaxis para estrés se dividen los posibles eventos en dos tipos:

Estrés leve: representado por fiebre, dolor o procesos dentales o clínicos que cursan con buen estado general y sin vómitos. En estos casos, la dosis de hidrocortisona se aumentará a 30 mg/m²/día, vía oral, manteniendo esta dosis mientras dure el estímulo estresante, para descender luego a la dosis habitual.

Estrés grave: son generalmente procedimientos quirúrgicos programados o de urgencia, enfermedades que cursan con vómitos, regular o mal estado general, politraumatismos o pacientes con signos clínicos de insuficiencia suprarrenal. El tratamiento consiste en la administración de hidrocortisona por vía parenteral. En pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente se administrará una hora antes de la cirugía 60 mg/m²/dosis IM de hidrocortisona, durante la cirugía 60 mg/m² en goteo EV, y durante el primer día posoperatorio 60 mg/m²/día de hidrocortisona cada 4 horas EV o cada 8 horas IM. Luego, dependiendo del estado general, recibirá tratamiento vía oral durante 48-72 horas como estrés leve para pa-

sar, posteriormente, a su dosis habitual. En el caso de pacientes con vómitos o procesos infecciosos, se indicará una dosis de 60 mg/m² de hidrocortisona en bolo IV o IM, seguido por 60 mg/m²/día cada 4 horas por vía EV o cada 8 horas IM. En cuanto el estado general del paciente lo permita, la dosis de hidrocortisona podrá pasar a vía oral como en el estrés leve, al igual que en el caso de los pacientes quirúrgicos descritos en el párrafo anterior.

Todos los pacientes deben recibir un formulario de pautas para pacientes que reciben glucocorticoides, que deberá ser presentado cada vez que requieran atención médica, en donde se encuentran explicitadas las pautas arriba enumeradas (Figura 7.1.1).

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda
Luego de extraer sangre para confirmar el diagnóstico en forma diferida mediante determinación de ACTH y cortisol plasmático, se debe realizar:

Hidratación: según el estado del medio interno. En caso de shock, debe expandirse con solución fisiológica.

Corticoterapia: hidrocortisona 60 mg/m²/dosis en bolo EV; luego, se continúa con hidrocortisona 60 mg/m²/día cada 4-6 horas, EV o en goteo continuo.

FIGURA N°7.1.1

Formulario para pacientes con tratamiento prolongado con glucocorticoides.

El/la paciente con diagnóstico de recibe tratamiento con mg/día por vía oral.
Dicha medicación no debe ser interrumpida bajo ninguna circunstancia ya que es de riesgo vital no recibirla.

Ante fiebre o decaimiento administrar el doble de la dosis habitual del corticoide que recibe, vía oral durante 48-72 h; luego de 24 hs afebril volver a la dosis habitual.

En caso de vómitos incoercibles, administrar hidrocortisona IM o EV según la gravedad; continuar con hidrocortisona EV/IM fraccionado en 3 o 4 dosis; de tolerar vía oral continuar con el doble de dosis por 48 h y luego volver a dosis anterior.

En caso de traumatismo grave, accidente o síntomas de insuficiencia suprarrenal (decaimiento, hipotensión, sudoración, taquicardia), administrar hidrocortisona IM y continuar por vía EV/IM por 48 h.

En caso de cirugía, administrar hidrocortisona:

IM, 1 hora antes de la anestesia.

EV, durante la cirugía

Después EV, dividida en 6 dosis durante 48 h. Luego, según evolución, continuar con el doble de dosis vía oral durante 48 h y descender a la dosis habitual.

Dosis por peso corporal:

Hasta 10 kg: 25 mg/día

De 10 a 30 kg: 50 mg/día

> 30 kg: 80-100 mg/día.

Dosis EV fraccionada cada 6 h.

Dosis IM fraccionada cada 8 h.

Tratamiento de mantenimiento

Hidrocortisona: 10 a 20 mg/m²/día vía oral en tres dosis.

1-9 alfa fluorhidrocortisona (MR: Lonikan): tiene acción mineralocorticoide, motivo por el cual está indicada en aquellos pacientes que presentan déficit de estas hormonas (hiponatremia e hiperpotasemia). La dosis es de 0,05-0,1 mg/día en dos tomas.

El tratamiento corticoideo sustitutivo es de por vida y se deberá adaptar a la respuesta clínica del paciente, a sus controles de laboratorio y frente a alguna situación de estrés.

Esquema de suspensión del tratamiento con glucocorticoides

Depende, en general, del tiempo de uso y de la dosis recibida. Si el paciente recibe corticoides diferentes de hidrocortisona en dosis altas es conveniente su disminución gradual (un 25% semanal) hasta llegar a una dosis cercana a la equivalente a dosis fisiológica, por ejemplo 4 mg/m²/día de B metilprednisona, 0,8 mg/m²/día de dexametasona o 20 mg/m²/día de hidrocortisona.

En un segundo paso, debe pasarse al paciente a la dosis equivalente de hidrocortisona y mante-

nerlo con dosis de 10-15 mg/m²/día durante 4 a 12 semanas, primero diariamente y luego en días alternos, hasta la suspensión del tratamiento. Durante el descenso se deberá estar atento a la presencia de signos incipientes de insuficiencia suprarrenal así como de exacerbación de la enfermedad de base.

Por último, se deberán mantener las pautas antiestrés hasta que se haya reevaluado al paciente o por un tiempo de entre 6 meses y un año de la suspensión definitiva de la corticoterapia.

Pronóstico y seguimiento

El seguimiento multidisciplinario de estos pacientes es fundamental para el correcto monitoreo de las diferentes complicaciones asociadas al uso de corticoesteroides en dosis suprafisiológicas. Estos niños que han recibido tratamiento prolongado deben ser derivados al servicio de Endocrinología a fin de poder realizar la correcta evaluación del eje suprarrenal, poder documentar la recuperación del eje (en algunos niños puede demandar hasta un año luego de suspendido el tratamiento) y evaluar la necesidad de mantener corticoides en dosis de reemplazo en forma transitoria o permanente.

Bibliografía

- Baxter JD, Tyrrell JB. Evaluation of the hypothalamic pituitary adrenal axis: importance in steroid therapy, AIDS and other stress syndromes. *Adv Inter Med* 1994; 39: 667-96.
- Brunetto OH. Hiperplasia Suprarrenal congénita. En: Ferrero F, Osorio F (eds). *Conceptos de Pediatría*. 4° ed. Rosario: Editorial Corpus, 2008, p 317-9.
- Miller W, Achermann J, Fluck C. The adrenal cortex and its disorders. En: Sperling M (ed). *Pediatric Endocrinology*. 3° ed. Philadelphia: WB Saunders, 2008, p 444-511.
- Rivarola MA. Repercusiones endocrinológicas y generales del uso del uso terapéutico de corticoides. *Arch Arg Pediat* 1988; 3: 163-7.
- Trikudanathan S, McMahon G. Optimum management of glucocorticoid treated patients. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008; 4: 262-70.

Hipertiroidismo

Alfredo Chamoux

Definición

La tirotoxicosis es el síndrome clínico que se presenta cuando existen altas concentraciones de hormonas tiroideas circulantes. En la mayoría de los casos, se debe a una hiperactividad tiroidea definida como hipertiroidismo. En ocasiones, la tirotoxicosis se debe a otras causas que producen exceso de hormonas tiroideas, y que se mencionan a continuación.

Etiología

En la Tabla 7.2.1 se menciona la etiología del hipertiroidismo.

En Pediatría, la causa más frecuente de tirotoxicosis es la enfermedad de Graves- Basedow o bocio difuso tóxico.

TABLA N°7.2.1

Causas de tirotoxicosis

Enfermedad de Graves-Basedow (bocio difuso tóxico)
Hipertiroidismo neonatal
Bocio nodular autónomo tóxico (unimodular o multinodular)
Tiroiditis subaguda
Fase hipertiroidia de la tiroiditis de Hashimoto
Hipertiroidismo inducido por yodo
Tirotoxicosis ficticia (ingesta de hormona tiroidea)
Otras formas (raras) de tirotoxicosis son: estruma ovárico, carcinoma tiroideo, resistencia hipofisaria a T3 y T4, "tirotoxicosis por hamburguesas", tumor hipofisario secretor de TSH (tirotrofina).

Etiopatogenia

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es un trastorno autoinmune órgano-específico que resulta de la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos tiroideos como el receptor de hormona tiroestimulante (TSH) en la membrana de la célula folicular, la tiroglobulina y la enzima peroxidasa entre otros. Las investigaciones en este campo evidencian que el receptor TSH es

el autoantígeno más importante en la EGB. Las inmunoglobulinas autorreactivas contra este receptor, como la TSI, estimulan la síntesis exagerada y permanente de hormona tiroidea y su liberación, lo que genera el cuadro clínico del hipertiroidismo.

El mecanismo inmune que conduce a la enfermedad se relaciona con una alteración en la función de las células T supresoras. Este subtipo de linfocitos T sensibilizan a los antígenos dentro de la tiroides y estimulan a los linfocitos B para sintetizar anticuerpos contra estos antígenos. La presencia de este anticuerpo circulante se correlaciona positivamente con la actividad y recidiva de la enfermedad.

El fenómeno por el cual se desencadena el cuadro agudo no es claro; probablemente se relacione con diversos factores ambientales. Existen otros factores que también pueden iniciar la respuesta inmunitaria de la enfermedad como, por ejemplo, el antecedente de una situación estresante previa al inicio de los síntomas, el embarazo, el período posparto, infecciones virales o bacterianas (yersinia enterocolítica), el exceso de yoduros, especialmente en áreas geográficas con deficiencia de yodo, el tratamiento con litio y la suspensión de un tratamiento con glucocorticoides.

Es conocida la predisposición genética en estos pacientes. El 60% tiene una historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune. Algunos haplotipos HLA como A1, B8 y DR se presentan en los individuos afectados, lo que sugiere que el componente genético estaría involucrado en la patogénesis de la regulación inmune.

Otras enfermedades autoinmunitarias pueden asociarse a la EGB en pacientes o algunos integrantes del grupo familiar: artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa, miastenia gravis o insuficiencia suprarrenal, entre otras. Los niños con síndrome de Down tienen mayor riesgo de padecer enfermedad de Graves.

Epidemiología

El hipertiroidismo por EGB comprende el 10% a 15% de la patología tiroidea en niños y adoles-

Extraído del Libro: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Segunda Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. Para mayor información escribir a: info@journal.com.ar

centes. Es el tipo más frecuente de tirotoxicosis, representa más del 90% de los casos y puede presentarse a cualquier edad a partir de aproximadamente los 3 años de edad. La incidencia se incrementa con la edad y hace su pico máximo durante el período puberal. Las niñas son afectadas 3 a 5 veces más que los varones.

Formas clínicas

La enfermedad de Graves puede comenzar en forma aguda, sin embargo en niños lo más frecuente es que se presente de manera insidiosa a través de semanas o meses.

En su evolución pueden producirse breves remisiones espontáneas, pero estas suelen ir seguidas de recaídas de creciente gravedad. Si bien puede aparecer a cualquier edad, es poco frecuente en pacientes menores de 10 años y menos aún en menores de 5 años.

Existen formas leves, moderadas y graves de presentación y evolución del cuadro. El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio. Se manifiesta por nerviosismo, hiperquinesia, sudoración excesiva, temblor fino, taquicardia, palpitaciones, intolerancia al calor, astenia, debilidad muscular, irritabilidad, mal rendimiento escolar por déficit en la atención, dificultad para la concentración y labilidad emocional. Frecuentemente, son los maestros quienes detectan los primeros signos de enfermedad cuando advierten que el niño es incapaz de realizar sus tareas, se muestra intranquilo, desconcentrado, con cambios afectivos y deterioro en la caligrafía y desorden en el trabajo. El cuadro se completa con pérdida de peso, incremento del apetito, diarrea, fatiga muscular progresiva con parálisis periódica de músculos proximales de la cintura escapular y pelviana, disminución de la grasa subcutánea e irregularidades menstruales en las adolescentes. En algunos niños, se presenta crecimiento rápido con maduración ósea acelerada, sin que se afecte la talla final adulta.

Los cuadros leves, a menudo oligosintomáticos o subclínicos, son difíciles de detectar si no se tiene presente la enfermedad. Todo niño que se presente con disnea de ejercicio, nerviosismo, taquicardia y pérdida de peso injustificada, debe ser valorado y considerar el hipertiroidismo como posible diagnóstico.

En las formas graves sin tratamiento, el hipertiroidismo deriva en complicaciones cardiovasculares graves como arritmias e insuficiencia cardíaca y alteraciones neuromusculares.

El bocio se presenta casi invariablemente en los niños con EGB. Se encuentra presente en más del 95% de los casos, pero el grado de tirotoxicidad no se correlaciona con el tamaño de la glándula.

Se presenta como un aumento difuso y generalizado de la tiroides, con incremento de la consistencia y elasticidad superficial a la palpación; sin embargo, en ocasiones puede encontrarse un bocio menos voluminoso o de forma irregular a predominio de uno u otro lóbulo. Finalmente, en una minoría de pacientes el bocio suele ser de menor volumen o apenas palpable. En la Tabla 7.2.2 se detallan los signos y síntomas de la EGB. Las alteraciones oculares constituyen una manifestación típica de la enfermedad de Graves. Afortunadamente, la oftalmopatía hipertiroides es un trastorno menos grave en los niños que en los adultos. La retracción palpebral y la mirada fija son los signos oculares más frecuentes que se notan y explican la expresión en la mirada del paciente. Suele haber lagrimeo, irritación conjuntival y escozor suave de los ojos. La proptosis, por lo general leve, es otro signo notable, ya sea unilateral o bilateral. El daño ocular de la oftalmopatía grave con quemosis, eversión palpebral, ulceración corneal, lesión de músculos del ojo y proptosis pronunciada no se produce en los niños.

La magnitud de la oftalmopatía puede variar con el transcurso de la enfermedad y el grado de compromiso ocular no se correlaciona con el grado de tirotoxicosis. En algunos pacientes, la oftalmopatía persiste o incluso empeora cuando ya se ha controlado la toxicidad del hipertiroidismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EGB se efectúa sobre la base del cuadro clínico y de los estudios de laboratorio. Cuando el síndrome hipertiroides es manifiesto y se acompaña de los signos oculares propios de la enfermedad y bocio, el diagnóstico no ofrece dudas. Los datos bioquímicos muestran valores séricos elevados de triyodotironina y tiroxina (T3 y T4), especialmente la fracción libre de estas hormonas (T3L y T4L), en combinación con cifras disminuidas de TSH.

Si el cuadro clínico no es tan notorio, se debe practicar una prueba de captación de yodo radiactivo (¹³¹I): una captación aumentada es diagnóstica de la EGB, mientras que una captación disminuida se observa en los casos de hipertiroidismo transitorio como en la tiroiditis subaguda o en la fase hipertiroides de la tiroiditis de Hashimoto. La disminución de la captación también se encuentra en los pacientes que reciben fármacos que contienen yodo o que están bajo tratamiento con T4. Es frecuente encontrar concentraciones normales de T4 y T3 normal o alta con TSH inhibida, por lo que se considera un hipertiroidismo subclínico o leve como se ve en las formas tempranas de la enfermedad. Si hay valores elevados de TSH y T4, debe pensarse

en casos raros de resistencia a las hormonas tiroideas o tumor productor de TSH.

Los anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa (ATPO) y antitiroglobulina (ATG) se presentan en la EGB y en la tiroiditis de Hashimoto. El anticuerpo antirreceptor TSH (TRAb) es específico de la EGB. La medición de este último puede ser de utilidad en el control evolutivo de la enfermedad, especialmente en las formas leves u oligosintomáticas o en la enfermedad de Graves oftálmica sin signos evidentes de hipertiroidismo.

El centellograma tiroideo con I131 o tecnecio es de utilidad en el enfermo hipertiroides, fundamentalmente, cuando se sospeche patología nodular hiperfuncionante (secretor de T4 y T3).

La TC y la RM de la órbita revelan el crecimiento de los músculos extrínsecos del ojo en la mayoría de los pacientes con EGB.

Diagnóstico diferencial de la EGB

Adenoma hiperfuncionante.

Hipertiroidismo transitorio de la tiroiditis autoinmune.

Tiroiditis subaguda.

Hipertiroidismo iatrogénico (ficticio).

Hipertiroidismo inducido por yodo.

Feocromocitoma.

Criterios de internación

Síndrome hipertiroides grave.

Arritmia cardíaca.

Incumplimiento del tratamiento farmacológico.

Insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia respiratoria.

Otras enfermedades asociadas: diabetes mellitus descompensada, desnutrición, insuficiencia renal.

Tratamiento

El tratamiento de la EGB contempla tres aspectos: drogas antitiroideas, yodo radiactivo y cirugía.

El tratamiento de elección es la utilización de antitiroideos por vía oral:

El metimazol es un potente inhibidor de la síntesis de hormonas tiroideas y se debe administrar una dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/día por tiempo prolongado, especialmente en niños pequeños. Deben efectuarse controles hematológicos y hepatogramas, antes y durante todo el tratamiento en forma periódica. Aproximadamente al mes, la dosis se reduce escalonadamente una vez logrado el control de la enfermedad. Además, pueden emplearse betabloqueantes durante un breve tiempo para mejorar la sintomatología adrenérgica.

Al cabo de un período de tiempo, en general 2-4 años, se procede a la suspensión del metimazol

para estimar la respuesta al fármaco y evaluar si existe remisión del hipertiroidismo. En casos de recidivas, más o menos tempranas, la opción será el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis con yodo radiactivo y cirugía. Por su eficacia y menos riesgos en la mayoría de los pacientes se indica el yodo radiactivo, para el cual se calcula la dosis sobre la base del peso de la glándula y de la captación de I131 a las 24 horas.

Otras causas de hipertiroidismo

Hipertiroidismos transitorios

Las tiroiditis subagudas de origen viral y la fase hipertiroides de una tiroiditis crónica producen un hipertiroidismo, por lo general, leve y transitorio.

Estos episodios de inflamación subaguda o crónica de la glándula tiroidea pueden durar algunas semanas y los resultados de las pruebas de función tiroidea son variables, dependiendo del estadio de la enfermedad. En el momento de la liberación del contenido de hormonas a la circulación, estas se detectan elevadas (transitoriamente) en suero, con incremento de TSH y una marcada disminución de la captación tiroidea de I131.

La tiroiditis subaguda se acompaña típicamente de dolor tiroideo intenso y eritrosedimentación elevada, lo cual representa un elemento diagnóstico fundamental. Habitualmente, superado el proceso inflamatorio, se recupera la función tiroidea.

En los casos de tiroiditis crónica, luego de la fase transitoria de hipertiroidismo, continúa el mecanismo autoinmune que, finalmente, lleva al hipotiroidismo definitivo.

Durante la etapa leve de tirotoxicosis, ambas entidades requieren tratamiento para controlar los síntomas. En la tiroiditis subaguda se necesitan a menudo dosis elevadas de aspirina o eventualmente glucocorticoides para aliviar el dolor. Los síntomas adrenérgicos en ambos casos se tratan con betabloqueantes. En estos pacientes están contraindicados los antitiroideos.

Bocio nodular autónomo tóxico

Forma de hipertiroidismo infrecuente en Pediatría. El nódulo tiroideo hiperfuncionante produce un síndrome hipertiroides que debe ser tratado quirúrgicamente.

Hipertiroidismo inducido por yodo

Estados hipertiroides generados por la administración de fármacos que contienen yodo en su fórmula (por ejemplo, amiodarona o jarabes con yodo). En tiroides con anomalía funcional "latente", la ingesta o aplicación de yodo puede inducir un hipertiroidismo.

Tirotoxicosis ficticia

Producido por la administración subrepticia de preparados farmacéuticos que contienen hormona tiroidea o alguno de sus derivados metabólicos.

Otras formas

Otras formas de hipertiroidismo como el estruma ovárico o la resistencia a la T4 y T3 son sumamente raros.

Tirotoxicosis neonatal

El hipertiroidismo por enfermedad de Graves neonatal es un proceso poco frecuente que representa el 1% de los casos de tirotoxicosis en la niñez. En sus formas graves, puede poner en riesgo la vida del neonato. Se presenta aproximadamente en el 2% de los niños nacidos de madres con hipertiroidismo en actividad durante la gestación o con antecedentes. Pocas madres con tiroiditis autoinmune crónica tienen niños con la enfermedad.

El cuadro clínico es generado por el paso transplacentario de anticuerpos estimulantes de la función tiroidea TRAb. Se requieren títulos elevados de anticuerpos antirreceptor en el suero materno para que se desarrolle la tirotoxicosis neonatal. Las inmunoglobulinas (IGg) transferidas por la madre al recién nacido tienen una vida media aproximada de un mes y luego desaparecen de la circulación del neonato una vez metabolizadas, por lo que se logra la remisión espontánea.

Se presenta, por lo general, a los pocos días del nacimiento como una tirotoxicosis transitoria de 1 a 3 meses de duración, aunque en algún caso puede perdurar más tiempo. Clínicamente, se caracteriza por prematuridad, bocio, taquicardia, ictericia, irritabilidad y exoftalmos. En casos más graves, puede encontrarse hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e insuficiencia cardíaca. La muerte intrauterina también puede producirse, particularmente, si la madre tiene un hipertiroidismo grave o no tratado.

Cuando la madre haya recibido tratamiento con antitiroideos, las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis en el recién nacido pueden retardarse 10 a 15 días después del parto por el efecto de estos fármacos. Después de este tiempo los TRAb maternos persistentes producen el hipertiroidismo neonatal. La medición de TRAb en la madre y el neonato pueden predecir la probabilidad de tirotoxicosis neonatal, pues un nivel bajo de anticuerpos en la sangre materna a término reduce la posibilidad de hipertiroidismo en el niño.

Diagnóstico

Se establece por el antecedente de la historia clínica de la madre, el cuadro clínico del neonato y los estudios bioquímicos. El laboratorio muestra valores elevados de hormonas tiroideas: T4 y T3 con TSH suprimida y elevación de anticuerpos TRAb.

TABLA N°7.2.2

Signos y síntomas del hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow

- Cabeza y cuello:
 - Exoftalmos
 - Bocio
- Piel:
 - Caliente
 - Sudoración
- Sistema cardiovascular:
 - Palpitaciones
 - Taquicardia
 - Pulso saltón
 - Soplo sistólico
 - Fatiga-disnea
- Sistema neuromuscular:
 - Irritabilidad
 - Labilidad emocional
 - Nerviosismo
 - Insomnio
 - Astenia
 - Hiperkinesia
 - Debilidad muscular
 - Apatía
 - Parálisis periódica
 - Cefaleas
 - Temblor
- Sistema digestivo:
 - Polifagia
 - Diarrea
- Sistema urinario:
 - Poliuria
 - Enuresis
- Otros:
 - Problemas escolares
 - Pérdida de peso
 - Intolerancia al calor

Tratamiento

El tratamiento se ajusta a la gravedad del cuadro. Los recién nacidos con síntomas leves no requieren tratamiento y se observará su evolución. Si se trata de un hipertiroidismo moderado o grave se administrará yodo oral (Lugol), una o dos gotas cada 8 horas y 0,5-1,0 mg/kg/día de metimazol en

dosis divididas, también por vía oral. Si la situación lo exige, se agrega 1 a 2 mg/kg/día de propranolol, además de otras medidas terapéuticas requeridas: hidratación, oxígeno, digitalización, etc. El esquema terapéutico se maneja de acuerdo con la evolución de los síntomas.

Pronóstico y seguimiento

El hipertiroidismo del niño y el adolescente es potencialmente una enfermedad grave. Es importante un diagnóstico y tratamiento inmediato. El tratamiento debe estar en manos de endocrinólogos experimentados y el pediatra tiene un papel importante en el seguimiento de estos pacientes y su familia. La ganancia de peso, el correcto crecimiento y la disminución de la sintomatología adrenérgica durante el tratamiento deben ser monitorizados por el pediatra, así como la aparición de eventos adversos durante el tratamiento con antitiroideos.

Complicaciones

El pronóstico del hipertiroidismo se relaciona con su gravedad y persistencia.

La crisis tirotóxica representa la complicación más temida en estos pacientes. Es la exacerbación aguda de todos los signos y síntomas de tirotoxicosis que pone en riesgo la vida.

Las características principales de este estado

son una marcada reacción febril con una hipertermia difícil de controlar, agravamiento del cuadro cardiovascular con taquicardia, hipertensión arterial, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca y deterioro grave del sistema nervioso central que puede llevar al coma. Las manifestaciones clínicas resultan del hipermetabolismo con respuesta adrenérgica excesiva secundaria a un fenómeno desencadenante como puede ser un procedimiento quirúrgico, la descompensación diabética, un proceso infeccioso, la suspensión del tratamiento antitiroideo, el parto en una adolescente hipertiroides mal controlada, entre otras causas. Los niveles de T4 y T3 están elevados y habría una mayor descarga de hormonas a la circulación; sin embargo, estudios minuciosos han revelado que en pacientes con "tormenta tiroidea" los niveles séricos de T4 y T3 no son mayores que en enfermos sin crisis tirotóxica. Existe una mayor sensibilidad de los tejidos cardiovascular y nervioso a las catecolaminas circulantes y disminuye la unión de hormonas tiroideas a la proteína transportadora TBG con incremento de T4 y T3 libres. El estrés quirúrgico, la infección o la enfermedad aguda favorecen la liberación de catecolaminas y la sensibilidad tisular a estas, inducida por hormonas tiroideas libres que precipitan el episodio agudo.

Bibliografía

Gillsanz A. Hipertiroidismo. En: Dieguez C, Yturriaga R (eds). Actualizaciones en Endocrinología. Tiroideos. 2º ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2007, p 253-65.

Gough SC. The Genetics of Graves' Disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 255.

Kraiem Z, Newfield RS. Graves' Disease in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 229: 43

LaFranchi SH, Hanna CE. Graves' Disease in the Neonatal period and Childhood. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner's The Thyroid. 9º ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p 1049-62.

Hipotiroidismo

Alfredo Chamoux • Claudia Hernández

Definición

Síndrome clínico resultante de la deficiencia de hormona tiroidea libre circulante y en tejidos periféricos, que lleva a la disminución generalizada de procesos metabólicos, con repercusiones graves en el desarrollo físico y mental.

Etiología

Hipotiroidismo primario (compromiso de la glándula tiroidea)

•Congénito:

- *Disgenesias*: es la causa más común (95%) y corresponde a atiroiosis, hipoplasia y ectopia. Se debe a una malformación o mal descenso de los esbozos tiroideos. Intervienen factores genéticos.
- *Anticuerpos bloqueadores maternos por pase de la madre al niño*. Desaparecen con el tiempo (vida media 60-70 días). Producen hipotiroidismo transitorio.
- *Drogas antitiroideas*: metimazol y propiltiouracilo. Inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. El yodo inhibe la liberación de las hormonas tiroideas.
- *Dishormonogénesis*: defecto genético en la síntesis de hormonas tiroideas. Es responsable de 5%-10% de los casos congénitos. Da formas familiares con bocio.
- *Cretinismo*: forma grave que se debe a la carencia de yodo durante la vida intrauterina.

•Adquirido:

- *Tiroiditis autoinmune*: con mayor incidencia a los 10 años, cursa con bocio pequeño.
- *Iatrogénico*: debido a cirugía, drogas antitiroideas o yodo.

Hipotiroidismo secundario (compromiso de la hipófisis)

- *Tumores o lesiones de hipófisis*.
- *Deficiencia aislada de TSH*.
- *Mutaciones del receptor de la TSH*.

Hipotiroidismo terciario (compromiso del hipotálamo)

Tumores o lesiones del hipotálamo.

Epidemiología

El hipotiroidismo congénito (HC) tiene una incidencia de 1 caso cada 3000 a 4000 nacidos vivos. Las causas más frecuentes son las disgenesias tiroideas (agenesia e hipoplasia) que representan, aproximadamente, el 85% a 95% de los casos. La ectopia sublingual es la forma más frecuente. La dishormonogénesis tiroidea constituye la segunda causa (10% a 15% de los casos). Las disgenesias tiroideas son mayoritariamente esporádicas y solo un 2% tiene un origen genético.

La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis crónica autoinmune. La prevalencia aumenta con la edad, se observa con mayor frecuencia en adolescentes y cursa con bocio e hipotiroidismo y demostración de autoanticuerpos en el laboratorio.

Formas clínicas

•Hipotiroidismo congénito:

- 0 a 7 días: peso al nacer mayor de 4 kg; ictericia prolongada; hipotermia; palidez; macroglosia, dificultada en la succión; fontanela posterior alargada.
 - 1 a 4 semanas: llanto ronco, letargia, somnolencia, constipación.
 - 1 a 3 meses: disminución en la velocidad de crecimiento; hernia umbilical; mixedema; hipotonía; piel fría, seca y áspera; cabellos secos.
 - Mayor de 3 meses: si los síntomas no son tratados, resultan cada vez más evidentes, con retraso físico y mental (fontanelas y dentición).
- Hipotiroidismo adquirido: disminución de la velocidad de crecimiento; bajo rendimiento escolar; aumento de peso de evolución insidiosa; facies infiltrada; piel pálida, seca y fría; cabellos secos; uñas quebradizas; intolerancia al frío; mixedema; constipación; bocio; pubertad retrasada.

Diagnóstico

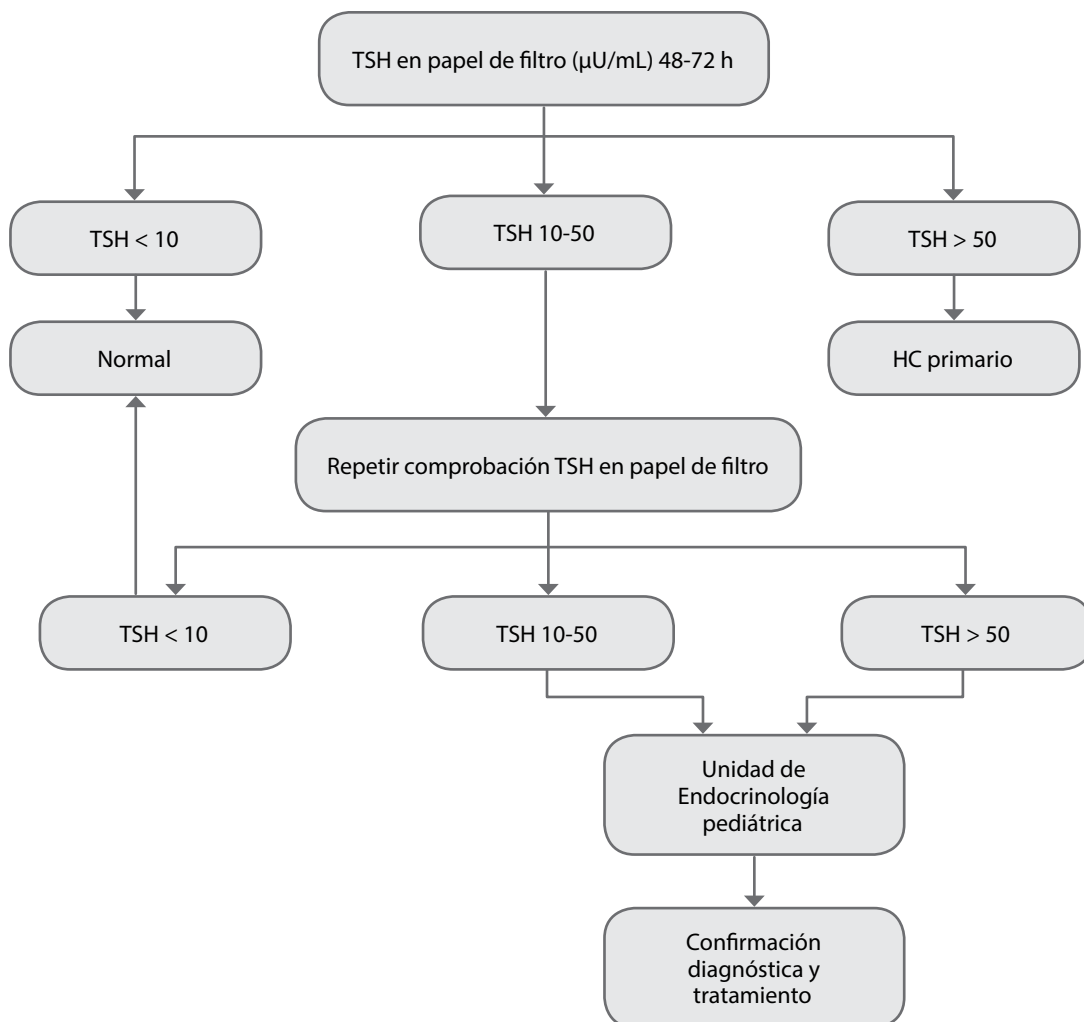
•Anamnesis

- *Familiar*: enfermedades tiroideas y autoinmunes, consanguinidad, etc.
- *Gestación*: patologías intercurrentes, fármacos, exposición al yodo.

Extraído del Libro: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Segunda Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. Para mayor información escribir a: info@journal.com.ar

ALGORITMO Nº7.3.1

Diagnóstico del hipotiroidismo congénito.



HC: hipotiroidismo congénito; TSH: hormona tiroestimulante;

- **Perinatal:** edad gestacional, tipo de parto, apgar, alimentación, presencia de signos sugestivos de hipotiroidismo.

Exámenes complementarios

Laboratorio

Para la detección precoz neonatal en agosto de 1985 el Programa de Pesquisa Neonatal (PPN) armó y comenzó a ofrecer un programa orientado a prevenir la discapacidad mental. Su finalidad es poder detectar en los recién nacidos el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria.

Para el diagnóstico de hipotiroidismo por detección neonatal se dosa TSH en sangre proveniente de la punción del talón del recién nacido luego de las primeras 48 horas de vida (Algoritmo 7.3.1). Exis-

ten falsos negativos pues no se detectan los hipotiroidismos secundarios, los primarios transitorios y las formas leves. Estos se diagnosticarán posteriormente por la clínica y los dosajes de T4 y TSH.

Hipotiroidismo:

- **Primario:** clínico (T3 y T4 libres bajas con TSH elevada) o subclínico (T3 y T4 libre normales con TSH elevada).
- **Secundario:** T3 y T4 libre bajas con TSH normal o baja.

Diagnóstico por imágenes

- **Ecografía tiroidea:** uso limitado en el recién nacido.
- **Centellograma:** se utiliza para determinar la

existencia de la glándula tiroides, su tamaño y forma, y para localizar ectopias.

- *Radiología simple:* permite determinar la edad ósea que está retrasada en el hipotiroidismo. En los hipotiroidismos de larga evolución puede verse retraso en el cierre de las fontanelas y agrandamiento de la silla turca en la Rx de cráneo.

Diagnóstico diferencial

Se debe tener siempre presente que cualquier patología aguda o crónica puede cursar con valores alterados bajos de hormonas tiroideas y TSH normal o levemente alta. Esto es el conocido síndrome del enfermo eutiroideo que no debe confundirse en su aspecto analítico con el hipotiroidismo primario.

Criterios de internación

- Síndrome hipotiroideo avanzado.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia renal.
- Bradiarritmia.
- Enfermedades asociadas: diabetes descompensada, desnutrición, etc.

Tratamiento

Para todas las edades y formas de hipotiroidismo, el tratamiento se efectúa con levotiroxina sódica como tratamiento sustitutivo, administrada por vía oral, en dosis única y 30 minutos antes de las comidas. La dosis varía con la edad, el peso y la etiología del hipotiroidismo, por lo que debe ser individualizada a través de la evaluación clínica y recuentos hormonales.

El objetivo del tratamiento consiste en lograr un crecimiento y desarrollo normales. Se debe controlar el crecimiento lineal, la maduración ósea y la maduración neurológica, especialmente en los hipotiroideos congénitos.

La dosis recomendada en recién nacidos de término es de 12-15 µg/kg/día y de 10-12 µg/kg/día para los pretérmino.

El tratamiento se debe iniciar precozmente, sin superar en lo posible la segunda semana de vida, con el propósito de normalizar los niveles de T4 y de esta manera minimizar al máximo el daño neurológico.

La dosis va disminuyendo con la edad y se ajusta de acuerdo con la respuesta clínica y analítica del niño, que debe valorarse periódicamente.

Hacia los tres años de vida se debe confirmar el diagnóstico.

Mayores de 2 años: dosis 2,5-5 µg/kg/día hasta los 5 años y de 2-3 µg/kg/día peripuberal.

El hipotiroidismo de causa inmunológica puede requerir dosis más bajas que las disgenesias tiroideas.

El hipotiroidismo dishormonogénico requiere dosis más altas de T4. En estos casos, hay que tener en cuenta la presencia de bocio disenzimático.

El control de la medicación se realiza con la medición de TSH que debe ser de 1-2,5 mUI/L y de T4 en el límite superior del rango de normalidad. El tratamiento es de por vida, bajo control permanente. Los efectos adversos de dosis excesivas son nerviosismo, temblores, taquicardia, hipertensión arterial, retraso neurológico, craneosinostosis prematura y cierre precoz de las epífisis.

Pronóstico

Con un tratamiento sustitutivo temprano y adecuado con T4, el cuadro clínico revierte en poco tiempo y la evolución será, en general, favorable. El daño neurológico puede evitarse. La velocidad de crecimiento se acelera y la edad ósea avanza hasta la situación normal. Desaparece el cuadro mixedematoso y el niño cambia notoriamente su comportamiento y estado clínico, por lo que es necesario advertir a los padres sobre esta evidente transición.

Bibliografía

- Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism clinical review 19. J Clin Endocrinol Metabol 1991; 72: 523.
- Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infant with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136: 273-4.
- Larsen K, Melmed P. The Thyroid Gland. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al (eds). Textbook of Endocrinology. 11º ed. Philadelphia: Saunders Company, 2008, p 377-97.
- Van Vliet G. Hypothyroidism in infants and children. En: The Thyroid. A fundamental and Clinical Text. 9º ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 1029-48.



Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

